

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

ECOLE NATIONALE SUPERIEURE VETERINAIRE-ALGER

المدرسة الوطنية العليا للبيطرة- الجزائر

PROJET DE FIN D'ETUDES

*EN VUE DE L'OBTENTION*

DU DIPLOME DE DOCTEUR VETERINAIRE

*THEME*

***MALADIE DE LYME :  
ETUDE PATHOGENIQUE ET  
PROPHYLACTIQUE***

Présenté par : **SEDDIKI Imane**  
**BELOUAREM Hadjer**

Soutenu le: 30/05/2015

**Le jury :**

Président :	KHELEF. D	Professeur. ENSV
Promoteur :	AIT-LOUDHIA. K	Maitre de Conférences A. ENSV
Examineur :	BOUZID. R	Maitre de Conférences A. ENSV
Examineur :	BAAZIZI. R	Maitre Assistant A. ENSV

Année universitaire : 2014/2015

**REMERCIEMENTS**

Louange à notre seigneur « Allah », qui nous a dotés de la merveilleuse faculté  
de raisonnement.

Louange à notre créateur qui nous a incités à acquérir le savoir, qui nous a  
donné la patience, la santé et la volonté tout au long de nos études.

C'est à lui que nous adressons ses nombreuses gratitudes en premier lieu.

Nous tenons à remercier notre promotrice Mlle : Ait Oudhia Khatima pour  
avoir accepté de nous encadrer ; Merci pour son attention, sa bienveillance et  
son appui sans faille ont été des encouragements décisifs pour mener à terme  
cette étude.

Ses suggestions et son soutien nous ont été très précieux. Nous lui exprimons  
notre vive et respectueuse gratitude. C'est un réel plaisir de travailler avec  
vous. MERCI.

Nous remercions par anticipation les membres de jury Pr. Khelef Dj pour avoir  
accepté la présidence de jury de soutenance et les examinateurs : Dr Baazizi  
Ratiba et Dr Bouzid Riad

Nous souhaiterons également remercier tous nos enseignants de l'école  
vétérinaire pour avoir participé à notre formation.

Nous voudrions exprimer notre reconnaissance à Mr Yassine qui n'a pas cessé  
de nous aider durant tout notre cursus. Merci

Finalement, nos remerciements vont à tous ceux qui ont contribué d'une  
quelconque manière à l'aboutissement de ce travail.



---

## DEDICACES .

---

A mes parents : qu'ils trouvent ; à travers ce travail, une infime partie de ma reconnaissance pour leur amour et leur soutien au quotidien. Pour avoir été là, dans les bons comme dans les mauvais moments, et pour m'avoir toujours encouragé.

A Maman : à qui je dois beaucoup, Merci pour toute l'énergie dépensée à la réalisation de mes rêves.

Merci d'avoir toujours cru en moi, Merci pour ton amour que j'ai souvent mis à l'épreuve, Je t'aime de tout mon cœur.

A mon Papa : qui a su me donner la force qui me manquait parfois pour aller au bout de mes ambitions, et qui a fait preuve d'un soutien sans faille, Merci d'avoir été présent et à l'écoute, Merci pour l'amour dont tu as toujours su m'entourer, Je t'aime de tout mon cœur

A mon mari : d'avoir accepté de partager ma vie, qui m'a toujours épaulé et qui a été toujours présent pour moi. Merci.

A mes sœurs : pour tous les moments qu'on a passés ensemble, j'espère garder à jamais cette complicité qui nous lie, je vous aime.

A mon frère : très cher à mon cœur, Merci de votre soutien, encouragement, ainsi que pour votre amour. Merci

A ma chère binôme : Hadjer, Merci pour patience et compréhension.

IMENE

A cœur vaillant rien d'impossible	Comme un vol de gerfauts hors du charnier natal
A conscience tranquille tout est accessible	Nous partant ivres d'un rêve héroïque et brutal
Quand il y'a la soif d'apprendre	Espérant des lendemains épiques
Quand il y'a le souci de réaliser un dessein	Un avenir glorieux et magique
Tout devient possible pour arriver a nos fins	Souhaitant que le fruit de nos efforts fournis
Malgré les obstacles qui s'opposent	Jours et nuit, nous mènera vers le bonheur fleuri
En dépit des difficultés qui s'interposent	Aujourd'hui, ici rassemblés auprès des jurys,
Les études sont avant tout	Nous prions dieu que cette soutenance
Notre unique et seul atout	Fera signe de persévérance
Ils représentent la lumière de notre existence	Et que nous serions enchantés
	Par notre travail honoré

Je dédie ce travail à :

*A mes parents :*

*Affables, honorables, aimables : vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de la tendresse et l'exemple du dévouement qui n'ont pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même a l'Age adulte.*

*A mes sœurs et mon frère :*

*Asma et Abba qui s'inquiétaient toujours pour moi, merci sœurs pour tous vos sacrifices.*

*Abdou, toujours soucieux pour moi malgré son jeune âge.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur, je vous aime.*

*A mes amis : Amine, Amma, Amel, Dr Bahmed Hocine, Amine l'informaticien Abdelkrim Nesrine. Gr, GOUMARI Ainsi que tous ceux que je n'ai pas cités qui n'ont pas cessé de m'encourager tout le long de mon cursus.*

*A tous mes professeurs.*

*A mon binôme Imene : Source d'énergie toujours inquiète pour bien faire les choses, merci.*

# TABLE DES MATIERES

	PAGE
REMERCIEMENTS	
DEDICACES	
RESUME	
ABREVIATIONS	
LISTE DES TABLEAUX	
LISTE DES FIGURES	
TABLES DES MATIERES	
<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>REVUE DE LA LITTERATURE</b>	
<b>I. AGENT PATHOGENE</b>	<b>4</b>
I.1. Bactériologie	4
I.1.1. Taxonomie	4
I.1.2. Morphologie	4
I.1.3. Structure	5
I.1.3.1. La couche amorphe	5
I.1.3.2. Enveloppe externe	5
I.1.3.3. Flagelles	6
I.1.3.4. Cylindre protoplasmique	6
I.2. Culture et métabolisme	6
I.3. Génome	7
<b>II. LA MALADIE DE LYME</b>	<b>8</b>
II.1. Epidémiologie	8
II.1.1. Importance et répartition géographique	8
II.1.2. Espèces affectés et réservoirs	9
II.1.3. Vecteurs	9
II.1.3.1. Taxonomie	10
II.1.3.2. cycle de vie	11
II.1.3.3. Répartition géographique	12



II.1.3.4. Condition d'apparition	12
II.2. Etude clinique	13
II.2.1. Evolution	13
II.2.2. Formes cliniques	14
II.2.3. Symptômes	15
II.2.3.1. Chez le chien	15
II.2.3.2. Chez le bovin	18
II.2.3.3. Chez l'homme	
<b>III. IMMUNOLOGIE DE LA MALADIE DE LYME</b>	18
III.1. Le pouvoir pathogène expérimental	18
III.2. Le pouvoir pathogène naturel	19
III.2.1. Vecteur Colonisation du vecteur	19
III.2.2. Le passage du vecteur à l'hôte	21
III.2.3. La colonisation de l'hôte	22
III.3. L'Echappement a la réponse immunitaire	23
III.4. Immunomodulation	24
III.5. Mécanismes divers	25
III.6. Mécanismes auto immuns	25
III.7. Pouvoir toxique	26
<b>IV. CONDUITE DIAGNOSTIQUE ET TH2RAPEUTIQUE</b>	26
IV.1. Diagnostic	26
IV.2. Prophylaxie	29
IV.2.1. Hygiénique	29
IV.2.1.1. Antibio prophylaxie	29
IV.2.1.2. Vaccination	30
<b>Conclusion et recommandation</b>	31
<b>Références bibliographiques</b>	32

## Résumé

La maladie de Lyme constitue une zoonose d'importance mondiale, dont les principales manifestations cliniques sont des signes neurologiques, dermatologiques, articulaires ou cardiaques chez l'Homme. La maladie peut évoluer de manière chronique et est alors particulièrement invalidante. Chez les bovins, la maladie est souvent subclinique, mais peut se manifester par des signes généraux (abattement, baisse de production), des arthrites ou des signes cutanés. A l'origine de la maladie une bactérie, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, transmise par les tiques du genre *Ixodes*, et dont les mécanismes d'adaptation à la transmission vectorielle et au système immunitaire sont très variés. Le diagnostic est assez délicat, et doit se fonder sur l'anamnèse, la clinique, et des examens de laboratoire (ELISA, immunoblot et PCR principalement). Le traitement, fondé sur un traitement antibiotique, peut être assez long. La prophylaxie passe par l'information, et la lutte contre les tiques. Une enquête séro-épidémiologique menée sur tout le cheptel par immunofluorescence indirecte, a permis de déterminer une prévalence sérologique de 28,1% dans l'échantillon, sans répartition géographique préférentielle.

**Mots clés :** *Borrelia burgdorferi* - maladie de Lyme - bovin - tique- immunofluorescence - épidémiologie – pathogénie.

## Abstract

Lyme disease is a worldwide zoonosis. Its main clinical signs are neurological, cutaneous, articular or cardiac manifestations for humans. Chronic evolution can occur and be very damaging. For cattle, infection is mainly subclinical, but general signs (depression, decrease of milk production), arthritis or cutaneous signs are possible outcomes. The causative organism is a bacteria, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, transmitted by *Ixodes* ticks. Numerous adaptations to vectorial transmission and against immune system have been discovered. Diagnosis is quite tricky, based on clinical history, physical findings and laboratory evidence (ELISA, immunoblot or PCR principally). Treatment, essentially antibiotics, can continue for long-term. Prevention is based on public information and avoidance of ticks. A seroepidemiologic study about all the cattle with an indirect immunofluorescence assay, revealed a prevalence rate around 28, 1% in the sample, without a specific geographic repartition.

**Key words:** - *Borrelia burgdorferi* - lyme disease, cattle – tick

## LISTE DES ABREVIATIONS

ADN :acide désoxyribonucléique.

ARN :acide ribonucléique.

Bbsl : borrelia burgdorferi senso lato.

Bbss: borrelia burgdorferi senso stricto.

CMH: complexe majeur d'histocompatibilité.

ELISA: enzyme linked immune-sorbent assay.

Ig : immunoglobuline.

IL : interleukine.

Kb : kilobase.

KDa : kilo dalton.

LCR : liquide céphalo-rachidien.

LT : lymphocytes types T.

OSP : outer surface protein.

PSB : phosphate buffered saline.

PCR : polymérase chain réaction.

## **LISTE DES FIGURES**

Figure1 : protéine de surface osp A.

Figure2 : morphologie d'un spirochète.

Figure3 : veau atteint de la borréliose de lyme.

Figure4 : répartition géographique de borréliose de lyme dans le monde.

Figure5 : morphologie du vecteur(différent stades).

Figure6 : cycle de vie de tique : genre ixode.

Figure7 : saisonnalité des 3 stades de tique.

Figure8 : la forme articulaire de la borréliose de lyme chez les bovins.

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau1 : espèces de tiques qui peuvent transmettre la maladie de lyme.

Tableau2 : récapitulatif des symptômes plus marqués chez 3 espèces.

## INTRODUCTION ET HISTORIQUE

---

La maladie de Lyme, ou borréliose de Lyme, est une zoonose due à une bactérie spirochète *Borrelia burgdorferi sensu lato* de distribution mondiale, transmise par l'intermédiaire d'un vecteurs arthropodes, essentiellement des tiques dures du genre *Ixodes*. (Ripert Christian, 2003).

Cette maladie peut toucher l'homme ainsi que de nombreuses espèces d'animaux domestiques et sauvages. Elle se manifeste selon les cas par un état fébrile, avec des symptômes Cutanés, neurologiques, articulaires et éventuellement cardiaques, avec une possibilité d'infection chronique pouvant évoluer sur plusieurs années. Cette affection suscite un intérêt grandissant dans les pays développés car les progrès en termes de diagnostic révèlent une prévalence très importante qui en fait la première maladie à vecteur dans l'hémisphère nord. D'autre part, son aspect clinique extrêmement polymorphe porte à penser que la maladie est largement sous diagnostiquée. (Xavier, 2004).

Chez l'animal, les symptômes sont encore peu connus, et il existe de nombreuses infections sub-cliniques, notamment chez les bovins. Les moyens diagnostiques actuellement mis en œuvre permettent rarement de différencier le portage à la suite d'une infection ancienne, de la maladie à proprement parler. (Ripert, 2003).

Les enquêtes sérologiques permettent seulement de déterminer si l'Homme ou l'animal a été porteur de la bactérie au cours de sa vie mais ne caractérisent pas une infection active ; il semble important à l'heure actuelle de s'intéresser au statut des bovins vis-à-vis de cette maladie, notamment à son influence sur la productivité, le coût engendré, et les conséquences cliniques qui peuvent conduire à la réforme de l'animal concerné. (Douron, 2008.)

Aucune étude ne s'est intéressée à évaluer la prévalence de la maladie chez les bovins, alors qu'ils peuvent représenter un réservoir pour l'Homme. La lutte contre la borréliose de Lyme se heurte à différents problèmes : d'abord Il est difficile de déterminer si le portage de *Borrelia* est à l'origine des signes Cliniques observés, d'autre part, l'antibiothérapie est souvent difficile à mettre en Place car le germe possède des mécanismes d'échappement qui rendent le traitement long et souvent coûteux en particulier chez les bovins, enfin, la vaccination semble porter ses fruits chez l'homme et le chien mais n'est pas encore applicable chez les chevaux et les bovins (Ripert, 2003).

Nous nous attacherons dans un premier temps à décrire l'agent causal de la maladie *Borrelia burgdorferi sensu lato*, puis nous nous intéresserons aux aspects épidémiologiques de la maladie. L'étude clinique nous permettra de définir la symptomatologie chez l'Homme et les bovins, et de nous intéresser à la pathogénie et aux méthodes diagnostiques disponibles. Enfin nous aborderons les modalités de traitement et de prévention utilisables chez l'Homme et les bovins.

## Historique

Les borrélioses sont des maladies connues depuis l'antiquité par Hippocrate sous la forme de « fièvres récurrentes » transmises par les poux ou les tiques et ont joué un rôle important dans l'histoire de l'humanité (épidémie d'Edimbourg, 1843).

Elles ont pu être plus ou moins endiguées à partir de la découverte des insecticides et des antibiotiques et sont tombées dans l'oubli jusqu'au début du XX<sup>ème</sup> siècle. Pourtant, en 1883, en Allemagne, un médecin du nom d'ALFRED BUCHWALD décrit une lésion cutanée dégénérative (un cas d'atrophie cutanée diffuse idiopathique ; appelé *acrodermatitis chronica atrophicans* en 1898) dont on sait maintenant qu'elle est pathognomonique de la maladie de Lyme chronique. Le genre *Borrelia* fut créé en 1907 par SWELLENGREBEL.

En 1904, AFZELIUS, un médecin suédois découvrit une lésion cutanée en anneau extensive qu'il nomma « *érythéma chronicum migrans* ». Il publia une étude 17 ans plus tard qui supposait un lien avec une piqûre de tique du genre *Ixodes*. (Ripert, 2003). Puis des associations cliniques ont été décrits : des problèmes articulaires tardifs (1921), Le lien entre érythème migrant et problèmes neurologiques (1922), ou encore entre érythème migrant et symptômes psychiatriques (1930), certains patients développant également des lymphocytomes bénins à la suite d'un érythème migrant ou d'acrodermatite chronique atrophique (1934), enfin la description de signes cardiaques sur des patients atteints d'érythème migrant et d'arthrite (1934).

En 1955, Binder démontrait le caractère infectieux en reproduisant la maladie chez des volontaires. Les médecins confirmèrent cela en traitant avec succès les cas par des antibiotiques (pénicillines). Une bactérie spirochète fut soupçonnée car les sérums de malades réagissaient en présence de tréponèmes. (Ripert, 2003)

Au cours des années 1980', WILLY BURGENDORFER, un entomologiste étudiant les maladies vectorielles transmises par les tiques, découvrit fortuitement sur une tique *Ixodes scapularis* des spirochètes peu colorés, assez peu mobiles, qu'il réussit à cultiver. Ces

bactéries furent nommées *Borrelia burgdorferi* en son honneur. Donc l'érythème chronique migrant en Europe et la maladie de Lyme aux États-Unis étaient donc l'expression d'un même processus infectieux, mais chez l'animal, les observations cliniques avec identification du germe commencent en 1984 chez le chien, chez le cheval en 1986, et la vache en 1987. Une étude sérologique montre la présence d'anticorps dirigés contre *Borrelia burgdorferi* avec une corrélation avec des arthrites sur les agneaux dès 1986. (Ripert, 2003).

Le génome de *Borrelia burgdorferi* a été séquencé en 1997 par FRASER ce qui a permis d'avancer dans de nombreux domaines, notamment concernant la pathogénie en génétique moléculaire (Xavier, 2004).

# I. AGENT PATHOGENE

## I.1. Bactériologie

### I.1.1. Taxonomie du genre *Borrelia*

L'agent de la maladie de Lyme est une bactérie du genre *Borrelia*, Les Spirochètes se caractérisent par leur morphologie hélicoïdale particulière, qui leur valu d'être d'abord étudiés comme des parasites eucaryotes, et par leur organes locomoteurs internes. Arbre phylogénique de *Borrelia* (Ripert, 2005)

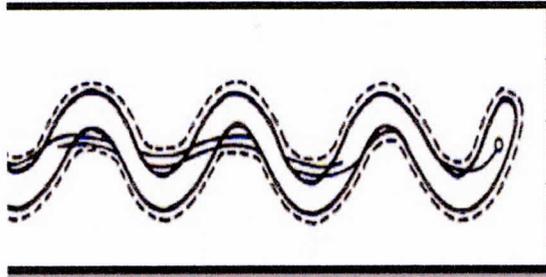
**Règne :** *Procaryotae*  
**Domaine:** *Bacteria*  
**Phylum :** *Spirochaetes phy. nov.*  
**Classe :** *Spirochaetes*  
**Ordre :** *Spirochaetales*  
**Famille :** *Spirochaetaceae*  
**Genre :** *Borrelia*

L'étroite relation existant entre une souche de *Borrelia* et l'arthropode vecteur a fait naître chez les zoologistes le concept « un vecteur, une espèce ». Malgré cette règle souvent vérifiée, on ne peut considérer ce critère d'adaptation, ni même le pouvoir pathogène pour l'animal ou l'aire géographique, comme des critères de différenciation d'espèces. (Euzéby, 2005).

Famille des Spirochaetaceae : Bactéries de 0,1-3 µm de diamètre, aux extrémités non recourbées en crochets ; anaérobies, aéro-anaérobies facultatives, micro-aérophiles ; l'acide aminé présent dans le peptidoglycane est l'ornithine. Alors notre principal genre d'étude est le genre *Borrelia* : Spirochètes parasites transmises par des arthropodes vecteurs aux Mammifères et aux Oiseaux, 0,2-0,5 µm de diamètre et 3-20 µm de longueur, elles présentent de 7 à 30 flagelles. Elles comprennent les agents des fièvres récurrentes à tiques et de la maladie de Lyme. (Ripert.2003).

### I.1.2. Morphologie

*Borrelia burgdorferi* présente donc cette structure hélicoïdale caractéristique des Spirochaetales, très mobile et mesurant entre 4 et 30 µm de longueur et 0,2 à 0,4 µm de diamètre. Les spires sont peu serrées (amplitude de 1,5 à 4,6 µm) et semblent orientées vers la gauche. On peut la colorer par l'aniline, la coloration de GIEMSA, la coloration de VAGO ou par imprégnation argentique. Elle est également visible sans coloration au microscope à contraste de phase ou à fond noir. (Vandenbroucke, 2004).



**Figure 1 :** Morphologie d'un spirochète. (Vandenbroucke, 2004). La ligne discontinue représente : l'enveloppe externe. La ligne continue délimite le cylindre Protoplasmique

Les flagelles sont entourés autour du corps cellulaire, avec un corpuscule basal à chaque extrémité.

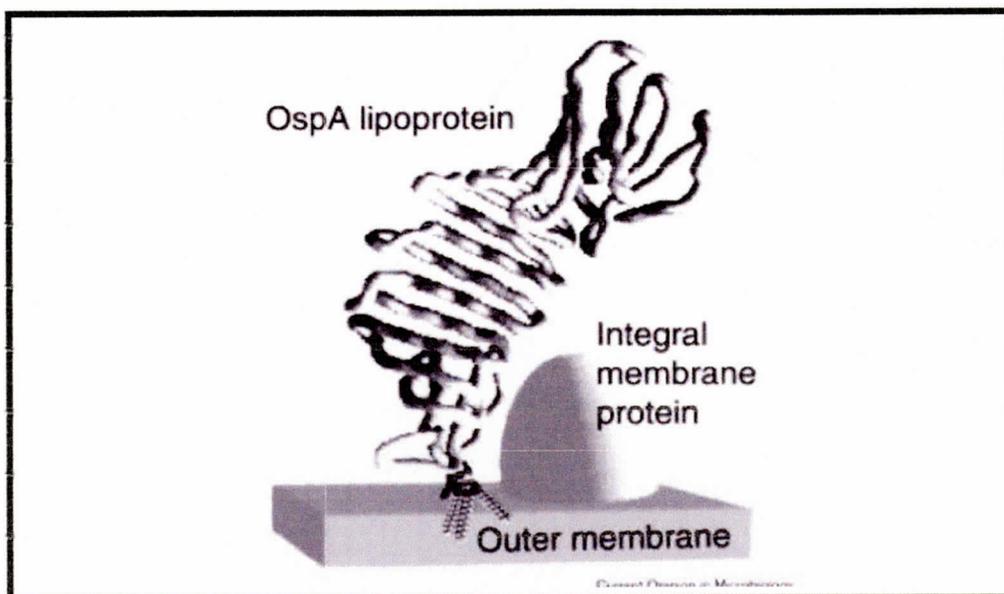
### **I.1.3. Structure**

#### **I.1.3.1. La couche amorphe**

Elle se compose d'hydrates de carbone et disparaît après un lavage au tampon PBS. Son origine bactérienne ou exogène est inconnue.

#### **I.1.3.2. L'enveloppe externe**

Sa structure est proche de celle des bactéries à GRAM négatif. Elle représente 16,5 % du poids sec du germe, dont 46 à 50 % de protéines, 33 à 51 % de lipides et 3 à 4 % d'hydrates de carbone. Des protéines majeures ayant un rôle antigénique et Immunogène sont associées à l'enveloppe externe. On les appelle OPS pour Outre Surface Protéine, les principales étant OPA et OPS. D'autres présentent un intérêt également pour expliquer la pathogénie et pour le diagnostic (ex :OPC,Osp17 ).



**Figure 2 :** La protéine de surface OSPA (Marchal, 2009)

L'enveloppe externe, si elle est proche de celle des bactéries GRAM négatif, ne présente pas de lipopolysaccharide (LPS) à l'origine de chocs endotoxiniques. Par contre, une substance de type LPS-lie semble à l'origine de réactions appelées réaction de JARISH-HERXHEIMER, se traduisant par une exacerbation des symptômes au cours du traitement antibiotique des spirochètoses.

### **I.1.3.3. Les flagelles**

Ils constituent l'appareil locomoteur de la bactérie. Ils sont implantés à chaque extrémité du corps de la bactérie sur un corpuscule basal et cheminent le long de l'axe cellulaire entre le cylindre protoplasmique et l'enveloppe externe, si bien qu'ils se chevauchent au centre de la cellule. Ils sont au nombre de 14, 16 ou 22 flagelles selon les souches et l'origine géographique. Ces flagelles sont de nature polypeptidique et résultent de l'assemblage de flagellin ayant un rôle antigénique et immunogénique important. Ils réagissent avec l'anticorps monoclonal H604, et présentent de nombreuses réactions croisées avec d'autres antigènes ou des cellules neuronales humaines.

### **I.1.3.4. Le cylindre protoplasmique**

Il est limité par une membrane plasmique, associée à un peptidoglycane sur sa face externe, lui conférant sa rigidité. Le cytoplasme contient l'appareil nucléaire et les plasmides. Il est dépourvu de microtubules.

## **I.2. Culture et métabolisme**

On recherche *B.burgdorferi sensu lato* dans la plupart des liquides pathologiques et des organes cibles sang en début d'infection, biopsie cutanée, CR ou liquide synovial mais les résultats de culture sont souvent négatifs de par le faible taux de bactéries en circulation. Les prélèvements pour culture doivent être réalisés de façon stérile PBS pH 7,6 pour la peau et maintenu à 4°C pour être traités ultérieurement. Le sang peut être conservé à -80°C avec un cryoprotecteur.

Ce sont des bactéries micro-aérophiles, dépourvues de catalase et de peroxydase (mais présentant une super oxyde dismutase), dont la croissance est favorisée par l'ajout de glucose. L'énergie est fournie par fermentation par la voie d'EMDEN-MEYERHOFF d'où l'ajout d'acide pyruvique pour activer la glycolyse. On ajoute également dans les cultures de l'albumine (milieux à base de blanc d'œuf coagulé) et du sérum de lapin (par exemple milieu de Noguchi) pour apporter des acides gras à longue chaîne qui sont incorporés dans les lipides cellulaires ; les *Borrelli*, comme tous les Spirochètes, sont riches en lipides qui constituent ainsi un facteur de croissance essentiel. Egalement indispensable, la N-acétyl glucosamine intervient dans la composition du peptidoglycane (son absence ralentit la croissance de 90%).

Ces voies métaboliques et ces besoins complexes expliquent la difficulté qu'ont rencontrée les chercheurs à trouver un milieu de culture. En 1971, Kelly propose un milieu semi-synthétique qui fut amélioré successivement par Stoenner en 1982, puis par Barbour pour obtenir le milieu B.S.K. II, ou Barbour-Stoenner-Kelly modifié. Il permet la croissance à partir d'une seule bactérie, avec un temps de génération de l'ordre de 6 à 12 heures correspondant à 2.108 bactéries par ml en 5 On peut rendre le milieu plus sélectif en ajoutant des antibiotiques.

Les cultures sont ensuite incubées à 30-33°C, observées et repiquées tous les 5-7 jours pendant 2 mois. L'observation se fait au microscope à fond noir, où l'on distingue la forme et la mobilité caractéristique des *Borrelia*.

Des modifications se produisent au cours des cultures :

- \* Perte de pouvoir pathogène ;
- \* Modification de l'antigénicité des protéines OPA et OPS ;
- \* Augmentation du poids moléculaire du complexe « LPS-lie » ;
- \* Perte de plasmides qui entraîne une diminution de la virulence ;

Ces cultures, longues et délicates, sont en fait rarement utilisées car inutiles pour le diagnostic (Ripert Christian, 2005)

### **I.3. Le génome**

Le génome de *borrelia* est constitué d'un chromosome linéaire, habituellement caractérise les eucaryotes alors qu'il s'agit bien d'un microorganisme procaryote. Chez cette bactérie (souche B31=génome) ce chromosome est de grande taille (910725 paires de bases). Le microorganisme possède en outre 21 plasmides (12 linéaire et circulaire).

Sur chromosome : se trouvent 853 gènes qui règlent la réplication de ADN ; l'économie des fluides et des métabolites impliqués dans les échanges énergétiques, ainsi que la transcription.

Une caractéristique du génome concerne l'organisation des gènes codant les ARN ribosomiaux : chez les boréliens : un seul gène codant l'unité 16s (rrs) est à distance d'un tandem répété des 2 autres gènes, les unités 23s (rrl) et 5s (rrf) d'où c'est une exception par rapport au corps bactériens et aux génomes classiques.

Ex : Les gènes codant pour les lipoprotéines représentent plus de 8% du génome Soit 150 gènes ce qui est considérable ; cette variabilité est mise à profit dans les processus d'échappement à la réponse immune et d'adaptation à l'hôte. 90 % des gènes codés par les plasmides n'ont aucun lien avec les gènes portés par les autres *Borrelia*, ce qui laisse penser qu'ils sont impliqués dans les mécanismes d'adaptation spécialisés. (Ripert, 2005).

## II. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

### II.1. Epidémiologie

#### II.1.1. Importance et répartition géographique

C'est la première maladie à vecteur de l'hémisphère Nord. Elle est reconnue comme maladie professionnelle à déclaration obligatoire depuis 1978 en France. (Albertat,2012). Son importance économique est liée principalement aux bovins, qui sont le plus souvent exposés aux morsures de tiques adultes. Les manifestations de la maladie s'expriment par une fièvre, atteinte articulaire, abattement anorexie et amaigrissement, une chute de la production laitière par formation des œdèmes de la mamelle, trouble digestifs et diarrhée (J.M Gourreau, 2008).

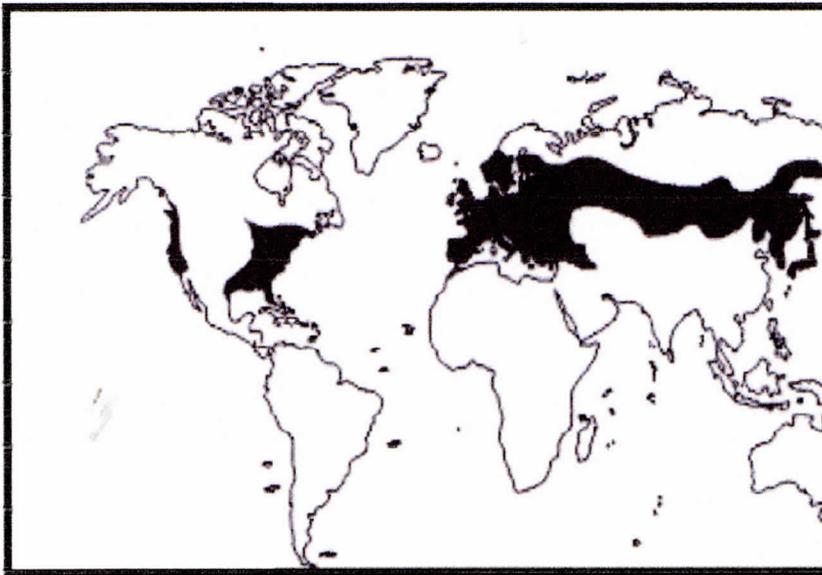


**Figure 3:** Veau atteint de borréliose de lyme (Gourreau & Bendali, 2008).

La borréliose de lyme est une endémie, de répartition mondiale mais limitée à la ceinture recouvrant les zones tempérées de l'hémisphère nord ce qui est expliqué par beaucoup d'hypothèses, dont la plus significative explique l'origine des zoonoses transmises par les tiques reposent sur le concept de co-évolution de microorganisme pathogène et de la tique.

Les maladies transmissibles par les tiques ont une détermination géographique et ne sévissent que dans les zones optimales pour le développement de la tique de l'agent pathogène et des hôtes réservoirs nécessaires à la circulation de l'agent pathogène, dans ce contexte précis, l'hôte est la tique et l'agent pathogène c'est *Borrelia*.

La répartition géographique de la maladie peut être influencée par différents facteurs : les modifications climatiques (effet de serre), l'urbanisation et la déforestation.



**Figure 4 :** Répartition de la borréliose de lyme dans le monde (Marchel, 2009).

### II.1.2. Espèces affectés et réservoirs

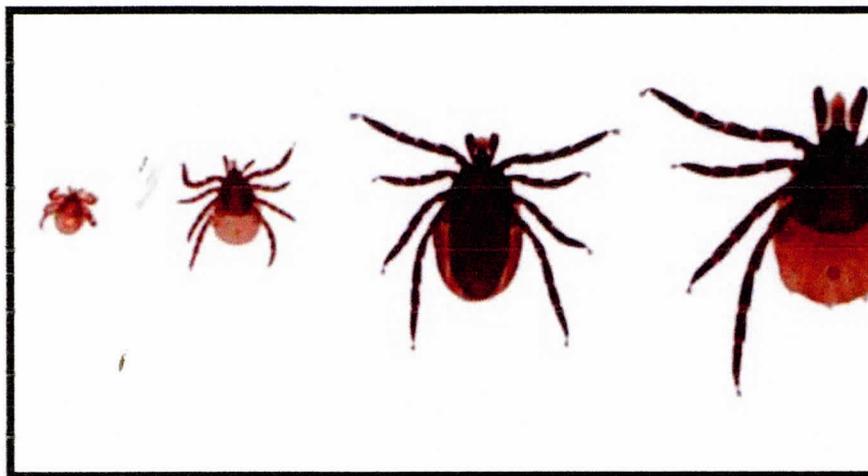
La maladie est décrite chez l'Homme et les mammifères domestiques : le chien, rarement le chat, les équidés, les ruminants (ovins et bovins). De nombreuses autres espèces peuvent être porteuses mais sans développer la maladie : des mammifères (petits rongeurs, ongulés, carnivores...), des oiseaux notamment grives, fauvettes, merles..., ou même des lézards. (Vandenbroucke, 2004).

La maladie de Lyme est transmise lors de la morsure d'une tique infectée par des *Borrelia*. Le réservoir animal de la maladie est constitué par les animaux sauvages (mammifères, oiseaux). Les animaux domestiques et l'homme sont des réservoirs accidentels.

### II.1.3. Vecteurs

Il existe de nombreuses espèces de tiques, de spécificité d'hôte et de sensibilité aux *Borrelia* diverses. La tique vectrice des *borrelia* la plus communément retrouvée sur l'homme est *Ixodes ricinus*. Cette tique vit de 2 à 6 ans. A chacun des trois stades de son développement, elle prend un unique repas sanguin qui lui permet de passer d'un stade au suivant. Trois hôtes sont nécessaires à son développement. Les larves se nourrissent sur de petits rongeurs et sur certains oiseaux. Les petits mammifères et des oiseaux constituent les hôtes des nymphes. Les tiques adultes préfèrent les grands mammifères domestiques et sauvages. La tique femelle meurt après avoir pondu ses œufs ; la tique mâle adulte ne se nourrit pas ou ne se gorge que très partiellement.

Le risque de contamination est lié à la densité des tiques dans les endroits fréquentés par l'homme et au taux d'infection des tiques par *borrelia*. La période de risque maximum se situe en avril et mai, lors du pic d'activité des tiques ; les cas cliniques apparaissent généralement à partir du mois de mai. Un pic secondaire de cas cliniques est également observé en septembre et octobre (Euzeby, 1989).



**Figure 5:** Morphologie du vecteur: différents stades. (De gauche à droite larve, nymphe, adulte male, femelle) (Euzeby, 1989).

Les tiques seraient apparues il y a environ 225 millions d'années, à une époque où elles parasitaient exclusivement les reptiles et ont subi depuis une longue évolution (Klompén et al., 1996). Récemment, l'analyse de séquences géniques de l'ADN ribosomal nucléaire ou mitochondrial a permis d'établir les lignées phylogéniques (discipline qui a pour objet d'étudier la formation et l'évolution des espèces animales et végétales afin d'établir leur parenté) (Black et Piesman, 1994, Black et al, 1997).

Dans cette revue de la littérature nous nous intéresserons exclusivement à la famille des *Ixodidae* à laquelle différents attributs biologiques confèrent un important potentiel vecteur. (Lenaig Halos, 2005)

### II.1.3.1. Taxonomie

Embranchement : Arthropode.

Sous embranchement : chélicérates.

Classe : Arachnidae.

Ordre : Acarien.

Sous-ordre : *Ixodidae*.

Famille : *Ixodidae*.

Genre : *Ixode*.

Espèce : *Ixode scapularis*

(Euzeby ,1989)

### II.1.3.2. Cycle de vie

Le cycle de vie des tiques dures est particulièrement long ce qui présente un avantage pour la survie et désamination des agents pathogène qu'elle porte. Le cycle dure environ 3 ans c'est un cycle qui comprend quatre stades de développement : l'œuf, la larve, la nymphe et l'adulte. Étant donné leur mode d'alimentation (parasites hématophages obligatoires) un repas sanguin à chaque stade, ces arthropodes sont vecteurs de plusieurs microorganismes pathogènes. Ils peuvent parasiter toutes les classes de vertébrés dans la plupart des régions du monde. Leur potentiel vectoriel est donc très grand. Les tiques dures ont tendance à se disperser dans l'environnement à la recherche d'hôtes. Les vecteurs sont différents en fonction de la localisation géographique, mais les vecteurs primaires sont du genre *Ixodes spp.*

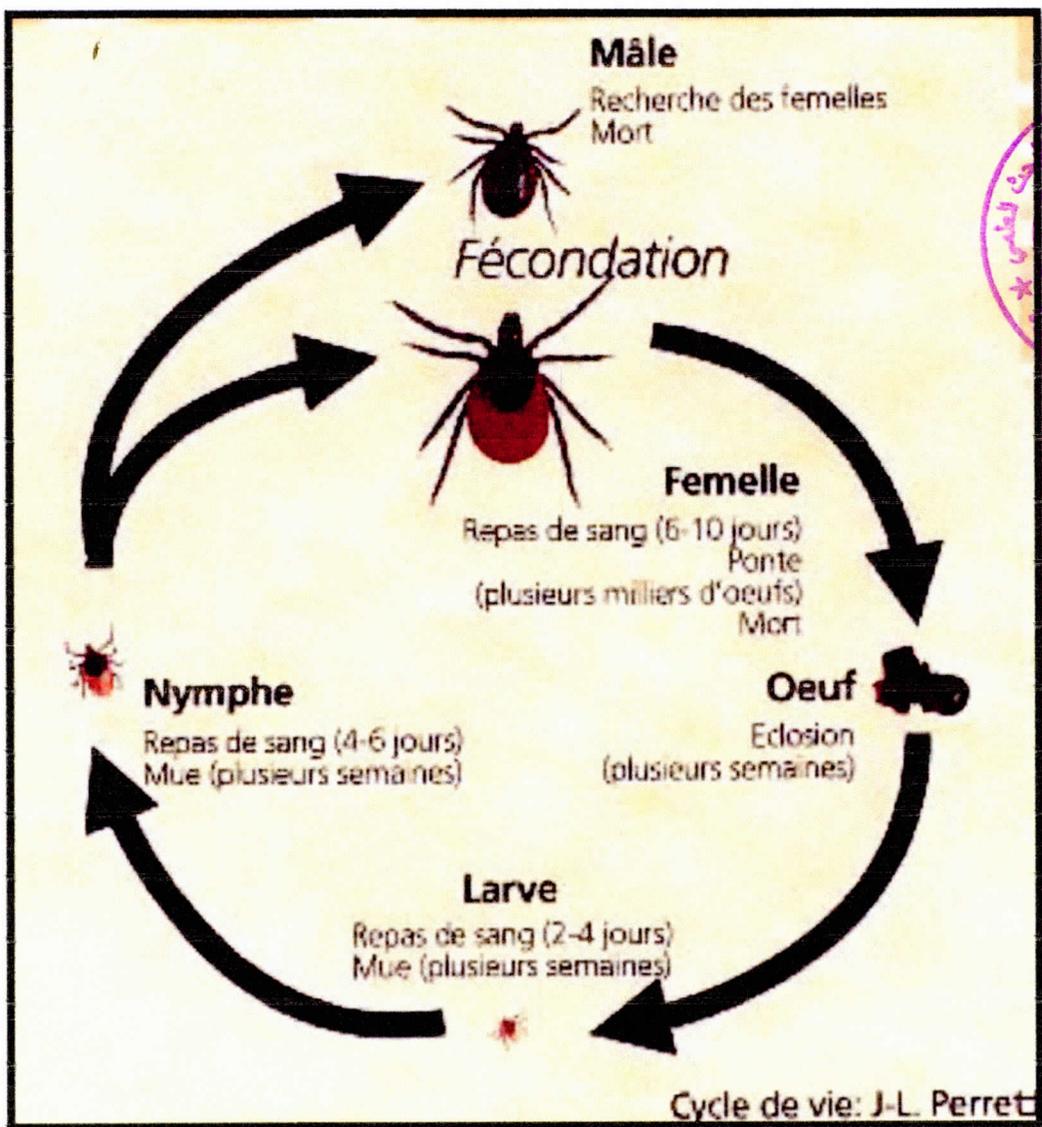


Figure 6 : cycle de vie de la tique genre *Ixode* (Vandenbroucke, 2004)

### II.1.3.3. Répartition géographique

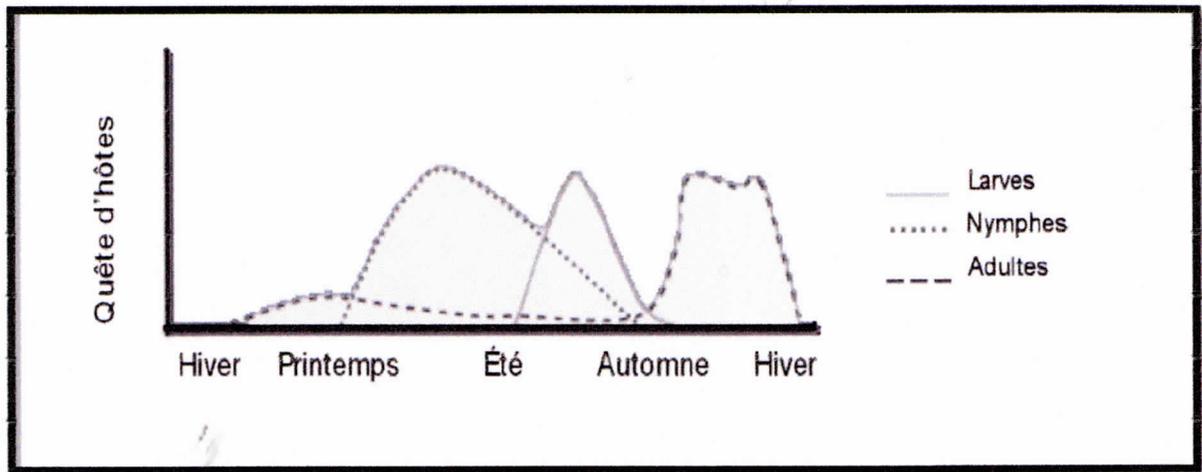
Les espèces de tiques vectrices pouvant transmettre la borréliose de Lyme sont répertoriées dans le tableau 1

**Tableau 1** : Espèces des tiques vectrices de la maladie de Lyme (Vandenbroucke, 2004)

Sous-ordre	Espèces	Distribution géographique	Agents pathogènes
<i>Ixodidae</i>	<i>Amblyomma americanum</i>	Est des États-Unis	<i>E. chaffeensis</i> , <i>B. lonestari</i> , <i>F. tularensis</i>
<i>Ixodidae</i>	<i>Dermacentor andersoni</i>	Ouest des États-Unis	<i>R. rickettsii</i> , CTFV, <i>F. tularensis</i>
<i>Ixodidae</i>	<i>Dermacentor occidentalis</i>	États de la Californie et Oregon	<i>R. rickettsii</i> , <i>C. burnetti</i> , <i>F. tularensis</i> , CTFV
<i>Ixodidae</i>	<i>Dermacentor variabilis</i>	Est, Ouest de l'Amérique du Nord	<i>R. rickettsii</i> , <i>F. tularensis</i>
<i>Ixodidae</i>	<i>Ixodes cookei</i>	Amérique du Nord	Virus de Powassan
<i>Ixodidae</i>	<i>Ixodes pacificus</i>	Ouest de l'Amérique du Nord	<i>B. burgdorferi</i> , <i>A. phagocytophilum</i> , <i>Babesia microti</i>
<i>Ixodidae</i>	<i>Ixodes scapularis</i>	Est, Mid-Ouest de l'Amérique du Nord	<i>B. burgdorferi</i> , <i>A. phagocytophilum</i> , <i>Babesia microti</i>
<i>Ixodidae</i>	<i>Ixodes persulcatus</i>	Asie, Japon	<i>B. burgdorferi</i>
<i>Ixodidae</i>	<i>Ixodes ovatus</i>	Japon	<i>B. burgdorferi</i>
<i>Ixodidae</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Europe	<i>B. burgdorferi</i>

### II.1.3.3. Conditions d'apparition

L'apparition de la maladie peut être synchronisée avec la saison d'activité de la tique dans ces différents stades larve, nymphe ou adulte ce qui est reparti en deux parties principales printemps et automne (Figure 7). Tandis que l'expression de la maladie se fait généralement un mois après la pique, l'érythème migrant apparaît généralement en automne et en hiver ceci dans le cas où le patient connaît la date de la pique. Cela signifie que le pic d'infestation par les tiques se situe environ 1 mois avant celui de la maladie, soit de mars à juillet, ou en début d'automne. L'explication peut résider dans le mode de vie des populations à risques qui sortent plus volontiers et en tenues plus légères au printemps et en été qu'à l'automne, ce qui faciliterait la morsure de la tique.



**Figure 7:** Saisonnalité des 3 stades de la tique (Vandenbroucke, 2004)

Circonstances et conditions climatiques : Le climat humide loin de la sécheresse avec une altitude au-dessus de 1200m constituent un milieu favorable pour l'apparition de la maladie et c'est du à la survie du vecteur dans les milieux extérieurs et ceci pendant 3 ans.

## II.2. Etude clinique

### II.2.1. Evolution de la maladie

La maladie de lyme est caractérisée par un polymorphisme symptomatologique chez les différentes espèces notamment le chien, les bovins et l'homme. la symptomatologie varie en fonction de l'évolution de la maladie dans une période qui peut être bien déterminé si instauration d'un traitement ou elle peut être indéfini. Sachant que tous symptômes peuvent être récurrents ou chronique.

Anciennement et avant d'établir de nouvelles recherches l'évolution de la maladie de lyme se faisait en trois phases, mais depuis l'année 2012 les études ont montré que cette dernière ce fait en deux phases uniquement et elles sont successivement la phase précoce et la phase tardive selon les dernières recherche effectué en 2012 en Amérique.

#### II.2.1.1. Phase précoce

##### 🚩 *Phase précoce localisée*

Anciennement, la première phase marquée par l'apparition d'un érythème migrant chronique de Lipschutz qui survient généralement après le délai de quelques jours a quelques semaines après la pique de la tique, il s'agit d'une lésion dermatologique dont laquelle le spirochète responsable peut être isolé par culture. On trouve cet érythème généralement dans les zones

accessibles par les tiques tels que les parties inférieures des membres, le museau, l'avant train et le tronc, dans tous les cas notés l'érythème finit par disparaître spontanément.

#### **✚ Phase précoce disséminée**

Débute quelque semaines à quelques mois après la phase localisée (phase primaire) les manifestations sont essentiellement neurologiques et rhumatologiques (Marchal, 2009)

##### **II.1.1.2. Phase précoce**

C'est une accentuation des manifestations observées dans la phase précédente, les atteintes dermatologiques qui ne disparaissent pas vont évoluer vers une acrodermatite chronique atrophiante. La forme neurologique survient plusieurs années plus tard (Marchal, 2009).

#### **II.2.2. Formes de la maladie**

La manifestation de la maladie se fait sous plusieurs formes qui dépendent essentiellement de l'évolution de cette dernière ; les formes les plus typiques de la maladie sont les suivantes :

##### **✚ La forme cutanée**

Correspond à la forme précoce de la maladie apparaît quelque jours à quelque semaines après la pique c'est une macule érythémateuse annulaire caractérisée par l'apparition d'un érythème migrant à bords surélevés qui évolue de façon concentrique et circonscrit autour de l'endroit de la pique de l'arthropode. L'érythème est toujours superficiel parce que la peau est l'un des sites de prédilection de la bactérie.

##### **✚ La forme nerveuse**

C'est une Neuroborreliose précoce qui se caractérise par des manifestations méningo-radulites sensitives à localisation crâniennes. Toutes les paires des nerfs crâniens peuvent être touchées. L'atteinte uni ou bilatérale du nerf facial est plus prépondérante en particulier chez les jeunes sujets (ex l'homme). Des atteintes méningées et motrices périphériques pures isolées sont possibles mais plus rare (Boisleve, 2012).

##### **✚ La forme articulaire**

C'est des manifestations rhumatologiques essentiellement des arthrites inflammatoires mono ou oligo-articulaire concerne pratiquement le genou chez l'homme chez le chien les carpes et le coude (Burgdorfer et al., 1982).

##### **✚ Forme rhumatologique**

Leur fréquence constitue environ de 10% des cas de borreliose de Lyme européenne. Elles peuvent survenir de quelques jours à quelques mois après l'apparition de l'érythème

migrant lorsqu'il existe, ce souvent des formes articulaires qui concerne les grandes articulations. (Marchal, 2009).

#### ✚ *Forme cardiaque*

Elle survient en moyenne 3 semaines après l'apparition de l'érythème migrant .elle se résume le plus souvent par une myocardite modérée, s'associant le plus généralement a des troubles de rythme bénin qui régresse spontanément ou rapidement sous traitement antibiotique (Steere et al., 1977).

#### ✚ *Forme atypique*

Varie en forme oculaire, digestive, génitale (Marchal, 2009).

### **II.2.3. Symptômes de la maladie**

#### **II.2.1.1. Chez le chien**

Moins de 5% des chiens infectés manifestent des symptômes, mais ces derniers peuvent être particulièrement sévères. Le tableau clinique chez le chien survient après la phase d'incubation, de deux à cinq mois. La lésion de l'érythème migrant classique décrite chez l'homme n'est pas vraiment décrite chez le chien ceci peut être lié au fait que les poils cachent ce symptôme qui peut en outre être disparu au moment des signes cliniques plus sévère .une lymphadenopathie peut être observé dans l'endroit d'attachement de la tique vectrice (Lenaig Halos.2005)

#### ✚ *Phase aigüe*

Correspondu a la forme articulaire, le chien présente un épisode aigu de boiterie associé à un gonflement d'une ou de plusieurs articulations (carpe, tarse et épaule) la douleur peut être très intense que les chiens vont devenir immobiles raides et apathiques, peuvent même devenir agressifs lors de manipulation, ces manifestations peuvent être accompagnés a une fièvre syndrome grippal anorexie et parfois des vomissements

#### ✚ *Phase chronique*

La boiterie est souvent moins sévère et la fièvre moins prononcée. La maladie est souvent dominée par diverses complications telles que des myocardites, ascite, insuffisances rénales (glomérulonéphrites), des manifestations neurologiques sont observées des paralysies partielles (Ganiere & Fontaine, 2004).

#### **II.2.1.2. Chez le Bovin**

Il existe peu de cas de la borréliose documentés chez le bovin car l'infection est généralement sub-clinique et le diagnostic souvent sérologique se fait uniquement lors d'études

expérimentales, d'autres parts les symptômes sont peu évocateurs et la révélation de la maladie se fait à base de la chute de production inexplicée, l'évolution lente de la maladie fait que les vaches sont reformées avant l'arrivée des symptômes chronique.

La première déclaration de la borréliose de lyme chez le bovin : C'est BURGESS qui a fait le lien direct entre une infection par *Borrelia burgdorferi* et une boiterie chez un bovin qui présentait de graves lésions articulaires du carpe et du tarse dans le Wisconsin. L'infection par *Borrelia burgdorferi* est mise en évidence par des titres en anticorps élevés dans le sérum, le lait et le liquide synovial, ainsi que par immunofluorescence dans le foie et les poumons.

### ✚ *Les symptômes généraux*

L'infection entraîne de l'hyperthermie, de l'asthénie et une perte de poids chronique, la maladie semble évoluer chez les animaux de manière chronologique de la même manière que chez l'Homme : un premier pic d'hyperthermie signalerait la dissémination des spirochètes dans l'organisme, associé à une baisse de production brutale. Ces premiers signes peuvent faire l'objet d'une visite du vétérinaire mais sont peu révélateurs de l'affection. Viennent alors les signes articulaires, qui marquent l'atteinte chronique chez les bovins (Gourreau, 2008)

### ✚ *Les signes spécifiques*

#### \* *Signes cutanés*

Ils ne semblent pas occuper une grande importance dans le diagnostic symptomatologique que chez d'autres espèces comme l'homme, mais on signale parfois le cas de l'acrodermatite chronique atrophiante. L'étude lésionnelle montre une hypertrophie des villosités synoviales et un épanchement Syndicat national des ophtalmologistes de France, maladie de Lyme, fév. 2000.

#### \* *Signes cardiaques*

Les complications cardiaques sont assez rares 5% et bénignes elles sont représentées par des blocs auriculo-ventriculaire, sino auriculaires, intra ventriculaires et même des myocardites des dyspnées .ces manifestations disparaissent en 15 jours en absence de complications. (Thèse Méd., D, 1994)

#### \* *Signes articulaires*

Se traduit par des artérites au niveau des grandes articulations ces oligo-arthrites asymétriques et intermittentes débutent après un mois de contagé après la piqure de l'arthropode.

#### \* *Autres signes et manifestations cliniques*

Œdème de la mamelle, et des parties distales, trouble de reproduction avortements, mortinatalité, naissance des veaux débiles (souffrants). Aucun signe de neuroborréliose n'a été décrit, ainsi que l'affection oculaire.



**Figure 8:** la forme articulaire de la borréliose de lyme chez le bovin (Arthrite avec hypertrophie du tarse)

### II.2.1.3. Chez l'homme

La maladie de lyme est une infection multi systémiques avec des atteintes dermatologiques, articulaires, neurologiques et cardiaques. Les manifestations cliniques de la maladie de lyme sont diffuses et variables entre les individus. Les symptômes de la maladie dépendent du stade évolutif.

Les études on montrés que dans la **phase précoce localisé** qui se caractérise par l'apparition de l'érythème migrant et qui apparait dans 3 a 30 jours suivant la piqure, mesure entre 5 et 60 cm et peut persister jusqu'à 8 semaine accompagnée par de fièvre, céphalées, asthénie, adénopathies, arthralgies. Parfois le tableau est plus inquiétant, lorsque l'affection n'est pas traitée, la phase précoce disséminée s'installe et indique la dispersion hématogène du spirochète, des symptômes généraux sont associés tels que les maux de tête, la fatigue, les myalgies, l'arthralgie. La neuroborreliose survient dans 15% des cas et l'arthrite dans 60% des cas.

La **phase tardive** se manifeste quelques mois a quelque années après la piqure de l'arthropode et se défini par la chronicité des atteinte articulaire. L'existence d'une **forme chronique** de la maladie de Lyme suscite de la controverse et est considérée avec scepticisme.

**Tableau 2:** Récapitulatif des symptômes des trois espèces

Espèces		Chiens	Bovins	Hommes
symptômes	phase précoce	Phase +précoce Localisée Hyperthermie	Acrodermatite chronique atrophiante .  Signes articulaires précoces. <b>Hyperthermia</b>	Erythème migrant de 5 à 60cm  Paralysie de nerf facial <b>Fièvre récurrente</b>
		Phase précoce disséminée	Syndrome grippal Symptômes digestifs <b>Amaigrissement</b>	Complication cardio-vasculaire. Baise de production. <b>Mammites, diarrhée</b>
	Phase tardive	Chronicité de la forme articulaire.  Forme cardiaque et oculaire sont souvent observés.	Trouble de reproduction.  <b>Arthrite chronique d'où les difficultés locomotrices</b>	Forme articulaire.  (arthrite chronique).

### III. IMMUNOLOGIE DE LA MALADIE DE LYME

La pathogénie a été beaucoup étudiée (essentiellement chez l'Homme) mais il subsiste encore de nombreuses zones d'ombre, notamment concernant les formes nerveuses ou le passage à la chronicité. On avance que la pathogénie pourrait résulter de mécanismes auto-immuns, en l'absence d'infection active, ce qui expliquerait la résistance de certaines formes au traitement antibiotique. D'autre part, les co-infections peuvent aggraver les lésions et prolonger la maladie. Chez les animaux et les bovins en particulier, tout reste à découvrir, et on se fonde sur les mécanismes connus chez l'homme pour expliquer les lésions observées (Mayer, 2011)

#### III.1. Pouvoir pathogène expérimental

De nombreuses espèces animales ont été utilisées mais leur sensibilité est variable : les infections expérimentales se font par inoculation intradermique, intraveineuse,

intrapéritonéale ou sous cutanée de sang ou de broyats d'organes contaminés, ou bien par piqûre par un arthropode infecté. Les animaux utilisés le plus couramment sont le hamster syrien, la souris, le lapin et le singe rhésus parfois même la gerbille, le cobaye, le chien ou le rat. Le lapin développe lors d'infection par voie intradermique une papule érythémateuse entourée d'un bourrelet rouge foncé, et contenant des spirochètes (révélés par biopsie). Le hamster irradié présente des arthrites et des signes nerveux à la suite d'une infection avec des bactéries vivantes, *Borrelia* pouvant être isolé de la synovie. La souris inoculée exprime des lésions multiples (cerveau, cœur, poumons, rein, foie, rate) rappelant certaines lésions chez l'homme.

Les spirochètémies observées sont de très longue durée, avec des pics successifs, et la longue persistance dans les organes suggère des variations antigéniques importantes de *Borrelia burgdorferi*.

Les travaux *in vitro* ont apporté également beaucoup de renseignements sur les tropismes, les sensibilités aux agents chimiques (notamment les cytokines), ou la perte de pathogénie au cours des cultures.

Des études sur la souris ont montré que la susceptibilité à l'arthrite est fonction de l'âge et du génotype : *Borrelia burgdorferi* inoculé à l'âge de 3 jours par voie intrapéritonéale déclenche une arthrite chez les souches C3H/He, SWR, C57BL/6, SJL et BALB/c ; en revanche, si l'inoculation a lieu à 3 semaines, seules C3H et SWR développent l'arthrite sévère et à 12 semaines, l'arthrite touchant C3H est moins sévère. Le taux d'anticorps IgG est plus élevé pour les souches sensibles et la dissémination semble plus rapide.

Ces sensibilités variables amènent les auteurs à penser que les lymphocytes T jouent un rôle critique dans la pathogénie des arthrites de Lyme (Steere, 2012), d'autant que les études sur le hamster irradié montrent que la déplétion en lymphocytes CD4<sup>+</sup> diminue de manière significative la sévérité de l'arthrite. D'autre part, il semble que le ratio Th1/Th2 influe sur le type d'infection et sa sévérité. Une réponse immune de type Th1 est prédominante localement au niveau articulaire, le ratio Th1/Th2 étant proportionnel à la sévérité de l'arthrite. Les cytokines produites par les lymphocytes Th1 sont probablement impliquées dans la pathogénie de l'arthrite. Ce profil Th1/Th2 est induit par différentes molécules, notamment les cytokines IL-12 et certains cofacteurs comme B7-1 (CD80) ou B7-2 (CD86). D'autres cytokines pro inflammatoires comme le TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 ou IL-8, sont sécrétées en présence de Lipoprotéines de *borrelia burgdorferi*.

Les macrophages jouent également un rôle important en recrutant et activant les lymphocytes T. Les fibrocytes ont aussi un rôle de présentation des antigènes, recrutement et activation des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, et se fixent à des tissus cibles ( ex : cellules synoviales

ou endothéliums). Les Spirochètes se logent dans des invaginations de la membrane, ce qui les protège de la réponse immunitaire. Un mécanisme similaire de mimétisme a été décrit par DORWARD et al ; où les bactéries s'enroulaient avec des fragments de membranes de lymphocytes lysés, ce qui les protège des réponses à médiation humorale et cellulaire (Mayer, 2011).

### **III.2. Pouvoir pathogène naturel**

#### **III.2.1. La colonisation du vecteur**

Les Spirochètes pénètrent dans la tique au cours du repas sanguin, en général 24h après le début du repas chez les larves et les nymphes. Le repas durant environ 96h en moyenne, le nombre de bactéries augmente au cours du reste du repas, par entrée continue et par multiplication au sein de l'intestin de la tique (peut atteindre plusieurs centaines).

*Borrelia burgdorferi* doit à présent survivre dans ce milieu, sans être digérée au cours du repas sanguin, résister aux écarts de température au sein de la tique (Poïkilotherme) et également aux périodes où la tique ne se nourrit pas et entre en métabolisme ralenti.

Le mécanisme de régulation génétique de l'expression des protéines de surface semble jouer un rôle essentiel dans la survie de la bactérie et sa capacité à infecter l'hôte.

En effet, de nombreuses études ont montré que l'expression d'OPA était très importante in vitro et au sein de la tique, durant tout le repas sanguin, et également lorsque la tique est à jeun. L'agrégation des bactéries in vitro, et in vivo dans l'intestin de la tique est due à cette protéine. Elle agit comme ligand pour les cellules digestives de l'intestin de la tique. On peut supposer que cet attachement lui permet d'éviter la digestion intracellulaire par endocytose au cours du repas sanguin. D'autre part, OPA se lie au plasminogène ingéré au cours du repas sanguin suivant, ce qui lui permet de traverser la barrière digestive de la tique (par acquisition d'un pouvoir protéolytique extracellulaire) et de coloniser les glandes salivaires.

C'est l'expression d'OPA dans l'intestin de la tique qui est exploitée par le vaccin utilisé en humaine contre la maladie de Lyme. En effet, la tique est contaminée au cours d'un premier repas sanguin sur un hôte infecté, puis les anticorps anti-OPA pénètrent dans l'intestin de la tique au cours du second repas sur l'hôte vacciné et empêchent la fixation des *Borrelia* sur la paroi de l'intestin, et donc l'infection de l'hôte par la bactérie via la salive de la tique.

Au sein de l'intestin de la tique, intervient un mécanisme d'adaptation de *Borrelia burgdorferi* par le biais du complément de l'hôte. En effet, des études ont montré que

certaines souches de *B.burgdorferi s.l.* différaient dans leur résistance et leur sensibilité au sérum humain.

L'élément lytique du sérum fut plus tard identifié comme étant la voie alterne du complément. Des études plus récentes ont montré que la résistance est permise par la liaison de protéines de surface de la bactérie (les Erp dont OspE et OspF) et de 2 protéines de contrôle du complément de l'hôte (facteur H-lié protéin-1/reconnectin et facteur H). Cette liaison permet d'empêcher la formation du complexe d'attaque membranaire, et donc la lyse de la cellule. *Borrelia burgdorferi* synthétise plusieurs Erp, ce qui permet d'avoir une affinité avec le complément d'un grand nombre d'hôtes. Ce mécanisme est un des nombreux exemples d'échappement à la réponse immune développée par *Borrelia burgdorferi*.

D'autre part, le plasmide portant le gène OspE est issu du génome d'un bactériophage, ce qui pourrait expliquer une diversification évolutive de *Borrelia burgdorferi* par ce biais.

Enfin, certaines bactéries sensibles au complément d'une espèce particulière sont tuées dans l'intestin de la tique ce qui explique une certaine spécificité d'espèce. Par exemple, seule *Borrelia burgdorferi sensu stricto* est résistante (partiellement) au complément issu de sérum bovin, ovin ou équin. *B.garinii*, *B.burgdorferi sensu stricto* et *B.valaisiana* sont les seules résistantes au complément issu de sérum aviaire (Mayer, 2011).

### III.2.2. Le passage du vecteur à l'hôte

La bactérie passe de la tique à l'hôte au cours du repas sanguin suivant, après avoir colonisé les glandes salivaires. La migration est déclenchée par différents facteurs chimiques (contact direct du sang de l'hôte) et physiques : l'augmentation de la température au cours du repas sanguin de 23 à 37°C, la baisse de pH au sein de l'intestin de la tique de 7,4 à 6,8 ou encore l'augmentation de densité cellulaire due à la multiplication active de la bactérie pendant le repas sanguin.

Ces facteurs vont diminuer la synthèse d'OPA au profit de celle d'OPC par un mécanisme encore inconnu, ce qui permet à la bactérie de migrer à travers l'épithélium digestif puis via l'hémolymphe jusqu'aux glandes salivaires. Il a été avancé que la diminution de synthèse d'OPA serait liée à la place de l'opéron OspAB sur un plasmide circulaire en continuité des gènes pour la GMP synthétase et l'IMP déshydrogénase, enzymes impliquées dans le métabolisme de la guanine ; or l'intestin de la tique est un milieu riche en guanine alors que le milieu de l'hôte ne l'est pas.

Les mécanismes de régulation de l'expression des gènes in vivo sont complexes et pour le moment assez peu connus. Le séquençage du génome a montré étonnamment peu de

gènes de régulation connus chez les eubactéries. Les études réalisées sur micro réseaux (puces à ADN) n'ont pas montré de preuves significatives de changements dans l'expression des gènes de régulation. On pense que des variations minimales dans la transcription de ces gènes entraînent via une cascade d'activation, une large production de lipoprotéines (par exemple RpoN, une sous-unité sigma régulée par un mécanisme post-transcriptionnel, qui contrôle l'expression de RpoS, qui lui-même régule la transcription de lipoprotéines comme OPC, OspF, Mlp-8 et DbpA.

Chez une nymphe, la migration vers les glandes salivaires s'étale sur plusieurs jours avec une concentration maximum de *Borrelia* dans la salive 72h après le début du repas. On a montré récemment que les extraits de glandes salivaires déclenchaient la migration des Spirochètes par chimiotactisme. Des facteurs chimiques sécrétés au cours de la digestion dans l'intestin de la tique jouent probablement un rôle dans cette régulation de l'expression des gènes OPA et OPC.

C'est à partir de ce moment que les spirochètes deviennent infectieux.

Remarque : il a été montré que la réponse immunitaire de la tique peut influencer sur le cycle de *Borrelia burgdorferi* en le favorisant ou en l'inhibant. Chez *Dermacentor variabilis* par exemple, qui ne transmet pas la bactérie, on a retrouvé dans l'hémolymphe des peptides antimicrobiens, et l'inoculation de *Borrelia* ne permet pas la survie chez cette espèce (Mayer, 2011).

### III.2.2. Colonisation de l'hôte

L'inoculation par la tique permet la transmission des Spirochètes dans le derme de l'hôte. La salive de la tique est un milieu privilégié pour *Borrelia burgdorferi* car elle contient des molécules immunomodulatrices responsables de l'inactivation du complément de l'hôte, l'inhibition de la fonction phagocytaire, la diminution de la production locale de cytokines, ce qui supprime la résistance à l'infection et l'inhibition de la coagulation. Une protéine isolée récemment de la salive d'*Ixodes scapularis*, Salp-15, a permis de diminuer la réponse des LT CD4+.

A partir de l'inoculation, *Borrelia* reste plusieurs jours dans la peau avant de coloniser les autres organes. Elle se déplace en « nageant » au sein de la matrice extracellulaire, de manière centrifuge, ce qui explique l'apparition de l'érythème chronique migrant. Ces mouvements sont permis par une activité collagénase, et surtout par la liaison au plasminogène qui lui confère une activité protéolytique au niveau de la matrice et lui permet de se disséminer au sein des tissus en empêchant l'immobilisation par la fibrine. OPA (ainsi qu'OPS selon

certaines études) est identifié comme ligand du plasminogène. Le potentiel d'attachement aux composants de la matrice extracellulaire est très vaste.

Il a été montré *in vitro* que *B.burgdorferi* se lie aux protéoglycanes (héparine, héparane sulfate, dermatane sulfate), au collagène (grâce aux décorines DbpA, DbpB et BBK 32), aux glycosaminoglycanes et à la fibronectine. Ces capacités lui permettent également la dissémination par attachement aux cellules et déterminent son tropisme : l'héparane sulfate est présent sur les cellules endothéliales, le dermatane sulfate et l'héparane sulfate sur les cellules gliales, les intégrines  $\alpha$ II b et  $\beta$ 3 la lient aux plaquettes, le dextrane est présent sur les globules rouges.

L'adhésion aux cellules sanguines assure le rôle important de la dissémination au sein de l'hôte, qui est très large chez *Borrelia burgdorferi* ; on remarque que les souches non-pathogènes ne se lient pas aux plaquettes.

Ces phénomènes de liaison ont également un rôle dans la persistance de l'infection. En effet, un petit nombre de bactéries (de 1 à 10) reste au niveau du site de morsure et se multiplie, ce qui entretient l'infection chronique. L'attachement aux molécules de la matrice extracellulaire permettrait de masquer la reconnaissance du Spirochète par le système immunitaire.

### III.3. Echappement à la réponse immunitaire

*Borrelia burgdorferi* a développé de nombreux mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire.

Un des principaux mécanismes connus est la variation antigénique des protéines VlsE. Ce mécanisme, qui était déjà connu chez d'autres *Borrelia* impliquées dans les fièvres récurrentes ou chez *Neisseria gonorrhoeae*, implique le gène Vls (pour VMPlike sequence), dont le locus se trouve sur le plasmide linéaire lp28-1, ainsi que 15 copies silencieuses en amont du site. La protéine VlsE est une protéine de surface de 34 kDa, comprenant 2 régions invariables et un domaine interne variable composé de 6 régions variables et 6 régions invariables.

L'étude de la structure cristalline de VlsE a montré que les régions variables correspondent aux domaines exposés à la surface et donc au système immunitaire. Les recombinaisons entre les diverses copies silencieuses Vls assurent la variabilité de la séquence d'où une variation antigénique.

Il a été montré que les cascades provoquées par l'IFN $\gamma$  influent sur la recombinaison génétique de Vls et donc génère une population diversifiée de Spirochètes échappant ainsi à la

réponse immunitaire de l'hôte. Ces observations corroborent le fait que ce phénomène ne se produise qu'in vivo et à plus haute fréquence chez les souris dont le système immunitaire est intact.

L'échappement au système du complément grâce aux Erp ou OspE et OspF par liaison aux protéines H de contrôle a été vu précédemment. Il semblerait qu'un mécanisme de recombinaison intervienne également au sein de la famille mais d'autres études le contredisent.

Ces recombinaisons génétiques sont sous l'influence de différents facteurs : Physiques (température, pH, densité cellulaire), chimiques (facteurs environnementaux), mais également dépendants de la pression immunitaire de l'hôte.

### III.4. Immunomodulation

La maladie de Lyme est caractérisée cliniquement et histologiquement par des réactions inflammatoires très développées compte tenu du nombre de spirochètes impliqués. *Borrelia burgdorferi* semble contrôler la sécrétion d'un grand nombre de cytokines impliquées dans la réponse immunitaire, notamment le TNF $\alpha$ , l'IFN $\gamma$ , les interleukines (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12). Ces phénomènes orientent la réponse Th1/Th2 comme nous l'avons vu en étudiant le pouvoir pathogène expérimental. *Borrelia burgdorferi* provoque l'agrégation des monocytes et la synthèse des cytokines, induite par la liaison de lipoprotéines de surface de *Borrelia burgdorferi* avec le récepteur TLR2 (Toll-like receptor 2), ce qui déclenche une translocation nucléaire de NF- $\kappa$ B. Cette réponse inflammatoire est potentialisée par le CD-14 (corécepteur du LPS).

Ces cytokines permettent l'activation des cellules endothéliales, macrophages, neutrophiles et lymphocytes B. L'IL-8 attire et active les lymphocytes, ce qui contribue à l'inflammation et aux dégâts des tissus de l'hôte. Par contre, les cytokines n'ont pas d'effet toxique sur *Borrelia burgdorferi*, et ne modifient pas l'expression des protéines de surface.

Un autre effet local est l'immunosuppression dans la peau par inhibition de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité des cellules de Langerhans, notamment dans le cadre des lésions d'acrodermatite chronique atrophique ou lors d'érythème migrant.

Les co-infections par d'autres pathogènes (transmis par les tiques ou non) comme les *Babesia* ou *Ehrlichia* peuvent expliquer certains cas de maladie de Lyme chronique résistant aux antibiotiques.

### III.5. Mécanismes divers

Quelques études ont souligné des propriétés particulières de *Borrelia burgdorferi* comme sa capacité à se passer physiologiquement de fer pour sa croissance et sa survie. Or les enzymes contenant du fer sont des cibles bien connues pour les défenses oxydatives de l'hôte contre les pathogènes.

Un autre moyen d'échappement est assuré par mimétisme moléculaire. *Borrelia* a la capacité de se lier aux molécules de l'hôte pour assurer sa survie, certaines protéines de membrane empêchent l'accès des anticorps à leur site de reconnaissance. C'est le cas notamment pour la protéine p66, qui est accessible en l'absence d'OPA, et détruite par les protéases ; mais si OPA protéase-résistante est exprimée, les anticorps anti-p66 sont sans effet.

Enfin, les formes de survie de *Borrelia burgdorferi* comme les sphéropastes, formes cystiques ou "blebs" métaboliquement inactives pourraient être à l'origine du maintien de l'infection dans les formes chroniques, avec stimulation antigénique continue comme dans les cas de maladie d'Alzheimer.

### III.6. Mécanismes auto-immuns ?

La persistance de la maladie de Lyme chronique dans les cas de neuroborréliose ou de synovite chronique, l'inefficacité des traitements antibiotiques et les sérologies négatives avec signes cliniques évidents dans certains cas, ont souvent soulevé la question de mécanismes auto-immuns. Des analogies de structure entre OPA et hLFA-1 (présent à la surface des leucocytes humains (CMHII) au niveau d'un motif de 9 acides aminés ont été montrées, et pourraient expliquer la formation d'auto-anticorps au niveau des synoviales, responsables d'une réaction lymphocytaire spécifique intra articulaire.

Cependant, cette théorie a des faiblesses :

- \* cette homologie n'est valable que pour B.b.s.s., or des arthrites chroniques peuvent survenir chez d'autres espèces ;
- \* hLFA-1 étant distribuée dans l'ensemble de l'organisme, on ne peut expliquer la localisation articulaire ;
- \* ce phénomène de mimétisme moléculaire est assez banal et insuffisant à expliquer une maladie auto-immune ;
- \* cette réaction auto-immune rétrocede après synovectomie ;
- \* elle s'interrompt en général au bout de 4-5 ans, ce qui n'est jamais le cas des maladies auto-immunes.

D'autre part, il a été retrouvé que chez des patients atteints de neuroborréliose, des anticorps sont dirigés contre les axones. Ces IgM sont dirigés contre la flagelline de *Borrelia burgdorferi* et contre une protéine de choc thermique HSP60 présente au niveau des neurones. Ces réactions peuvent suggérer un mécanisme auto-immun comme une simple réaction auto-immune post-infectieuse.

Quelques études ont fait mention de chocs toxiques chez des patients atteints de Borréliose de Lyme, par une activité super-antigène. Un super-antigène est un produit viral ou bactérien dérivé directement des marqueurs CMH classe II d'une famille de lymphocytes T, stimulant ainsi de nombreux lymphocytes T dans un contexte non-spécifique. On parle aussi de facteurs activateurs des lymphocytes B chez *Borrelia burgdorferi*.

### III.7. Pouvoir toxique

*Borrelia burgdorferi* peut présenter une activité hémolytique. On lui connaît également un pouvoir neurotoxique concernant une souche : *Borrelia burgdorferi Bbtox1*, pouvant expliquer des cas d'encéphalopathie. Enfin, récemment une protéase CtpA a été mise en évidence.

**Cette étude approfondie de la pathogénie montre le pouvoir adaptatif de *Borrelia burgdorferi*, qui repose sur : une variabilité antigénique importante qui permet d'échapper aux défenses de l'hôte, la synthèse de facteurs de la réponse immune lui assurant un contrôle de la réaction immunitaire, la possibilité de se disséminer et de se cacher (par mimétisme ou par phagocytose) au sein de l'hôte...**

**De plus, la réaction immune est démesurée et provoque une partie du tableau lésionnel (avec des mécanismes auto-immuns suspectés). Ces propriétés lui confèrent une grande résistance chez l'hôte et rendent difficiles d'une part le diagnostic et d'autre part le traitement de la maladie de Lyme.**

## VI. CONDUITE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE

### VI.1. Diagnostic

#### VI.1.1. Diagnostic clinique

Le diagnostic repose sur plusieurs arguments comprenant le risque d'exposition (notion de piqure de tique, taux d'infestation des tiques dans la région, la saison, type d'élevage, prévalences des chiens errants et les animaux porteurs de la bactérie), la symptomatologie

clinique et la biologie. S'agissant d'une maladie systémique, la démarche diagnostic clinique doit être méthodique.

Les signes cliniques caractéristiques : Certaines manifestations cutanées : un érythème migrant, l'acrodermatite chronique atrophiante , le lymphocytome cutané bénin ont une très forte corrélation avec la maladie , ils sont donc un critère important pour le diagnostic . Les manifestations neurologiques ou articulaires ou les chutes de production sont moins spécifiques et doivent être corrélées à d'autres facteurs.

### **VI.1.1. Diagnostic biologique**

Test de recherche directe de Borrelli. Il existe quatre méthodes de diagnostiquer directement une infection bactérienne

#### **🚩 Observation microscopique spécifique des bactéries dans un prélèvement**

Elle n'est pas applicable pour les borrélioses de Lyme, de faite qu'il n y a pas de prélèvement biologique dans lequel on peut observer les spirochètes, et même d'être certain d'avoir bien isolée des *Borrelia burgdorferi* sensu lato.

#### **🚩 Isolement par culture suivi par identification**

C'est la méthode la plus fiable, et la seule qui permet une identification certaine elle est aussi très sensible, car la présence de quelques bactéries seulement permet leur isolement. elle est possible pour les *Borrelia* , à partir d biopsies cutanées ou articulaires, du sang ou du LCR .elle est cependant difficile a mettre en œuvre : la culture se fait dans le milieu liquide de Barbour-Stoener et Kelly modifié incubé à 33°C. L'inoculation se fait en surface et on recherche une éventuelle croissance en microaérophilie en prélevant toutes les semaines pendant plusieurs mois.

Les résultats sont assez décevants, puisque la sensibilité n'est que de 50 a80% dans les biopsies d'érythème migrant 60% dans celles d'acrodermatite chronique atrophiante , elle est plus faible dans les liquides articulaires encore plus dans le LCR et dans le plasma moins de 20%. C'est là où l'intérêt est plus faible, les lésions cutanées cliniquement caractéristiques, que la sensibilité est suffisante. Ce qui donne un faible intérêt à l'examen en pratique courante.

### ✚ **Détection du génome de la bactérie PCR (Polymérase Chaîne Réaction)**

En raison de sa sensibilité et sa spécificité élevée, l'amplification génique par PCR est une technique de diagnostic prometteuse. Elle peut être appliquée à la détection spécifique de l'ADN de *B.burgdorferi sl* dans le prélèvement articulaire (membranes et liquides synoviaux), le liquide céphalorachidien, la peau, mais rarement dans le sang, en raison d'une faible spirochétémie.

Cette technique permet en outre de faire de la distinction entre les différentes espèces génomiques de *B.burgdorferi sl*. Le manque de standardisation des méthodes employées rend toutefois les résultats difficilement comparables et elle n'est pas appliquée actuellement au diagnostic de routine (Lyme éthique association française de lutte contre la maladie de Lyme et des maladies vectorielles à tiques, 1901).

### ✚ **Western Blot**

Il s'agit d'un test sérologique beaucoup plus précis et fiable dont le principe est de détecter par électrophorèse tous les anticorps correspondants aux différents antigènes de la bactérie *B. burgdorferi sl*. La comparaison avec un sérum négatif et positif permet en outre de pouvoir définir l'espèce de *Borrelia* en cause. Le Wb permet de confirmer un résultat positif ou douteux après un premier test réalisé soit par ELISA ou IFI.

### ✚ **Immunofluorescence indirecte IFI**

Encore souvent utilisée malgré la difficulté de lecture des préparations (faible reproductibilité et critères de positivité variables). C'est une technique peu coûteuse. La spécificité est assez bonne après absorption par le tréponème de Reiter. Le test repose sur la reconnaissance du complexe antigène-anticorps sérique par un conjugué anti-immunoglobuline – dirigé contre les anticorps du sérum – marqué par un fluorochrome. On teste des dilutions croissantes jusqu'à obtenir la disparition de la fluorescence

**Récapitulatif : La complexité antigénique des Borrelli, conduit à une reponse anticorps dont l'interprétation est parfois difficile. Si on ajoute la diversité des tests qui régissent couramment pratiqués aujourd'hui ne sont pas suffisants pour établir un diagnostic et ne peuvent venir qu'en confirmation d'une orientation clinique. Aucun test ne détecte toutes les borrélioses de Lyme (sensibilité) et /ou uniquement ces maladies (spécificité).**

## VI.2. Prophylaxie

### VI.2.1. Hygiénique

La meilleure façon de se protéger contre la maladie de Lyme est la prévention (ex : éviter l'exposition, utiliser un insectifuge, s'examiner après une activité à risque et retirer rapidement la tique attachée à la peau). Les personnes qui ont subi une piqure de tique doivent surveiller l'apparition de symptômes pendant au moins un mois.

### VI.2.1. Médicale

#### VI.2.2.1. Antibio prophylaxie

##### *L'antibiothérapie*

Pour utiliser un antibiotique dans ce cas il faut qu'il soit actif sur la bactérie et qu'il diffuse là où elle se trouve, dans ce cas trois familles d'antibiotiques répondent à ces caractéristiques alors actifs sur les Borrelies :

- Tétracycline : doxycycline
- $\beta$  Lactamines : pénicilline, Amoxicilline, Cefuroxime et Ceftriaxone (céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération).
- Macrolides: Azithromycine.

Autre produit peut être utilisé pour améliorer l'efficacité du traitement comme Rifampicine qui possède une bonne diffusion et le Métronidazole de plus une activité sur les formes kystiques (Weitkus, 2003).

##### *Indications*

- L'érythème migrant : indication majeure, bien que quelquefois les régressions spontanées existent, le traitement antibiotique correctement suivi améliore de façon significative la guérison sans suite.
- Forme tardive (cutanées, articulaire, neurologiques, cardiaques, ophtalmologique) nécessite un traitement plus long mais donne des résultats plus atténués.

##### *Durée de traitement*

La durée du traitement doit être la plus longue possible, même plus longue que la période préconisée par le traicteur afin de limiter tout passage à la chronicité et cela du fait de la lenteur de développement des *Borrelia* et de la nature de leur cycle il faut un traitement d'au moins pour assurer un maximum de chance d'efficacité (Boislevé, 2012).

### *Les anti-inflammatoires*

L'utilisation des anti-inflammatoires est une pratique courante afin de lutter contre la douleur, tandis que quelques auteurs affirment que l'usage des anti-inflammatoires favorise l'enkystement des bactéries.

### *Traitement non conventionnels*

Diverses solutions non conventionnelles sont proposées pour les borrélioses de Lyme, plus ou moins bien documentées.

#### **VI.2.2.1. Vaccination**

La vaccination ; le vaccin a été fabriqué en 1998, utilisant une version recombinée d'une lipoprotéine de *Borrelia* a été proposé par GlaxoSmithKline avec un protocole à 3 injections pour les sujets à risque, puis retiré en 2002 par choix de l'industriel, invoquant l'insuffisance de vente (Boisleve, 2012).

## CONCLUSION ET RECOMMANDATION

---

A l'avenir, il pourrait être proposé de réaliser des études cliniques systématiques, permettant de définir de façon plus précise, un groupe de patients et d'animaux, probablement hétérogène, et souffrant de façon chronique.

Une étude détaillée des signes cliniques doit être réalisée à l'échelon national, précisant la date de début et la nature précise des symptômes, l'âge, le sexe, la durée de la maladie, les traitements reçus, les antécédents personnels et familiaux, la réponse aux traitements antibiotiques, le comportement et l'environnement des malades (comportement alimentaire, contact avec des animaux domestiques ou sauvages, fréquence des promenades en forêt, fréquence des morsures de tiques) paraît souhaitable. Cette description précise sur des centaines de malades, permettrait peut-être faire apparaître l'existence de différentes symptomatologies liées à plusieurs étiologies.

La mise en place d'une étude/enquête épidémiologique sur un site Internet ou au niveau de l'école dédié pourrait aussi contribuer à mieux préciser le cadre nosologique de ces affections chroniques. Sur une base de volontariat, les patients convaincus d'avoir une maladie de Lyme ou une maladie mal diagnostiquée pouvant lui ressembler, pourraient répondre à un questionnaire précis décrivant en détail les symptômes dont ils souffrent et leur histoire personnelle, sous couvert d'anonymat. Ces résultats seraient alors traités par des statisticiens/épidémiologistes, permettant :

- a) de collecter des informations quant à la répartition de ces patients sur le territoire national,
  - b) aux malades eux-mêmes de contribuer à la recherche sur la maladie dont ils souffrent.
- Dans un deuxième temps, on pourrait alors explorer un grand nombre de ces patients par PCR et sérologie dirigée vers les principaux agents pathogènes retrouvés chez les tiques, à l'aide de techniques récemment développées.

Enfin, une fois la population bien définie, et devant un diagnostic devenu plus fiable, cette recherche pourrait aboutir à la mise en place d'essais cliniques randomisés comparant un traitement antibiotique contre un traitement placebo.

## Références bibliographique

- Albertat J, 2012, maladie de lyme : mon parcours pour retrouver la santé, édition thierry Souccar.
- Bouchard C, 2013, eco-epidemiologie de la maladie de lyme dans le sud-ouest du Québec : étude des facteurs environnementaux associés à son établissement,
- Bourdoiseau G & al, 2011, guide de recommandation volume 4 la lutte vis-à-vis des agents pathogènes vectorisés chez le chien et le chat (escap).
- Burrascono J.R, 2005 conseil pour le diagnostic et protocole de traitement de la maladie de lyme et autre maladie transmissibles par les tiques, 15eme édition.
- Deshayes F, 2001, la maladie de lyme : données de réseau de la surveillance de la maladie en Alsace .adresse circi-drass de lorraine.
- Erhart A. 1996, approche épidémiologique et aspect cliniques de la borreliose de lyme en alsace, thèse de médecine ; université de Strasbourg.
- Ganiere J, Fontaine M. 2004 Borreliose canine :
- GOURREAU J.M. & BENDALI F., 2008, maladies des bovins, Editions France Agricole, 4' édition,(802page) ,page 88-----92p.
- Ketter Thill : borreliose de lyme, laboratoire d'analyses médicales.
- Leaning Halos ,27/septembre.2005, détection des bactéries pathogènes dans leur vecteur, les tiques dures (acarien : *Ixodidae*).
- Levy SA, dreesen DW. 1992. Lyme borreliosis in dogs, canine practice.
- Marchal C, 2009, inflammation cutanée et borreliose de lyme : rôle d'immunité innée et la tique dans la transmission à l'homme de *borrelia burgdorferi*, université de Strasbourg.
- Mayer L, 2011 lettre d'information n°12 Article : sérodiagnostic de la maladie de lyme.
- Poisson L; Paillassous P. Bollier. S 1994 suspicion de borreliose chez le chien. Action vétérinaire.



- Ptra hopf-Seidel, 2011 la borréliose chronique et persistante.
- Raynoud, Perronne, Montagnier 1819. Ge 2012 borréliose discrète rapport du reportage fr3.
- Ripert C, 2005, épidémiologie des maladies parasitaires tom3, (359) page (253-278).
- Schramm F. 2012 inflammation cutanée et borréliose de lyme (étude in vitro des interactions entre les cellules résidentes de la peau et *Borrelia*.33
- Senay C., 2013, la tique et la maladie de lyme chez le chien.
- Steere AC, 2001, Lyme disease, New England Journal of Medicine. 115-125,.
- Vandenbroucke X. P, 2004, la maladie de lyme chez les bovins.
- Weitkus B .borréliose chez les enfants et adolescents.
- [<http://www.snof.org/maladies/lyme.html>], (consultée fév.2015)