

LA MALADIE DE LYME CHEZ LE CHIEN

LYME BORRELIOSIS IN DOGS

Par Henri-Jean BOULOUIS⁽¹⁾ et Luc CHABANNE⁽²⁾

Communication présentée le 18 janvier 2018,

Manuscrit acceptée le 20 mars 2019

RÉSUMÉ

La maladie de Lyme est caractérisée chez le Chien par une arthrite induisant une boiterie, de l'anorexie, de la fièvre, une léthargie, une adénomégalie et parfois une glomérulonéphrite fatale. En absence de mise en évidence de *Borrelia* dans les prélèvements, le diagnostic repose essentiellement sur un faisceau d'arguments épidémiologique, clinique, sérologique et thérapeutique, après exclusion des autres causes aboutissant au même tableau clinique. La thérapeutique s'appuie sur une antibiothérapie principalement à base de doxycycline. La prévention passe par l'utilisation d'acaricides contre *Ixodes* spp., vecteurs des *Borrelia* et éventuellement l'administration d'un vaccin.

Mots-clés : *Borrelia* spp., chien, maladie de Lyme, borreliose.

ABSTRACT

Lyme disease is characterized in dogs by fever, arthritis that induces lameness, anorexia, lethargy, adenomegaly and sometimes fatal glomerulonephritis. In the absence of direct evidence of Borrelia in the samples, the diagnosis is mainly based on a bundle of epidemiological, clinical, serological and therapeutic arguments, after exclusion of the other causes leading to the same symptoms. Therapy is based on antibiotic like doxycycline. Acaricides against Ixodes spp., vectors of Borrelia, are the main tool for prevention. Vaccines are also possibly available.

Key words: *Borrelia* spp., dog, Lyme borreliosis.

INTRODUCTION

La borreliose de Lyme est décrite chez le Chien depuis 1984 (Lissman *et al.* 1984) après la mise en évidence de la bactérie responsable de pathologie chez des habitants du comté de Lyme (Connecticut, USA) par Willi Burgdorfer dans des tiques en 1982 (Burgdorfer *et al.* 1982). Depuis cette date, plusieurs espèces de *Borrelia*, identifiées sous le terme de *Borelia burgdorferi* sensu lato, ont été décrites en Europe et associées à cette maladie dont l'agent est transmis par les tiques dures du genre *Ixodes*. Les symptômes, souvent associés aux animaux déclarés malades de Lyme sur la foi d'un diagnostic essentiellement fondé sur des techniques sérologiques dont on connaît maintenant la médiocre valeur prédictive positive, ont abouti à la caractérisation d'un tableau clinique de la maladie chez le Chien qui a évolué au fur et à mesure de l'amélioration des méthodes de diagnostic. Cet article a pour objectif de préciser les connaissances actuelles sur la borreliose de Lyme chez le Chien.

ÉTIOLOGIE

Le genre *Borrelia* appartient à l'ordre des Spirochètales et à la famille des *Borreliaceae*. Les *Borrelia* sont des bacilles Gram négatif, fins et spiralés dont la culture, difficile, nécessite des milieux particuliers et reste lente. Les espèces responsables de la borreliose de Lyme ont été récemment regroupées dans le nouveau genre *Borrelia* qui ne contient que les agents de la borreliose de Lyme (Adeolu *et al.* 2014). Parmi les espèces responsables de maladie de Lyme, se trouve *B. burgdorferi* au sens strict (ss) seule espèce responsable des borrelioses de Lyme sur le continent américain. Cette espèce est aussi impliquée, avec d'autres appartenant au complexe *B. burgdorferi* au sens large, telles *B. afzelii* et *B. garinii*, dans les borrelioses de Lyme humaines décrites en Europe et en Asie. Chez le Chien, les espèces responsables de borrelioses de Lyme sont assez mal cernées. Mise à part *B. burgdorferi*, il existe peu de rapport de cas cliniques associés à d'autres espèces. Cependant, aux Pays-Bas et au Japon, des cas de borreliose de

(1) Professeur, Ecole Nationale vétérinaire d'Alfort, 7 avenue du général de Gaulle 94704 Maisons Alfort Cedex.

Courriel : henri-jean.boulouis@vet-alfort.fr

(2) Professeur, VetAgroSup, Campus de Lyon, 1 Avenue Bourgelat, 69280 Marcy-l'Étoile.

Lyme canine ont été associés à *B. garinii* ou *B. afzelii* sur des critères épidémiologique, moléculaire ou sérologique (Hovius *et al.* 1999 ; Inokuma *et al.* 2013 ; Uesaka *et al.* 2016).

ASPECTS CLINIQUES

Les notions cliniques associées à la borréliose de Lyme chez le Chien sont issues d'infections expérimentales et d'enquêtes cliniques.

Infections expérimentales

Lors d'infections expérimentales, des symptômes ne sont obtenus qu'à la suite d'infection *via* des tiques infectées récoltées dans la nature. L'inoculation directe de *B. burgdorferi* n'induit aucun symptôme chez le chien. Ces conditions, nécessaires pour obtenir un tableau clinique, expliquent sans doute les résultats plus ou moins concordants obtenus lors des différentes études publiées. Les symptômes obtenus sont essentiellement généraux et articulaires (Straubinger *et al.*, 2000). Après infection expérimentale de chiens avec *B. burgdorferi*, les symptômes, qui apparaissent 2 à 5 mois après l'exposition aux tiques, sont caractérisés par : une boiterie d'intensité maximale durant 2 jours qui disparaît le 4^{ème} jour. Cette arthrite aiguë s'accompagne d'un léger œdème régional, parfois chaud, d'une hyperthermie (39,5°C-40°C) pendant les deux premiers jours et d'une hypertrophie des nœuds lymphatiques de proximité. Les animaux répugnent à bouger et maintiennent leur patte atteinte levée. Après rémission spontanée, une à deux rechutes sont constatées de deux à quatre semaines d'intervalle. Cette boiterie récurrente concerne la même articulation et/ou d'autres articulations. Six à huit semaines après le début des premiers symptômes, la rémission est complète (après 18 mois d'observation). L'âge des chiens joue un rôle important dans l'apparition des symptômes. Parmi les animaux qui séroconvertissent, 80% sont des chiots de 6 semaines, 25% des chiots de 12 semaines et aucun des chiens de 6 mois ou plus ne présentent une boiterie (Appel *et al.* 1993). Dans un schéma expérimental voisin, Straubinger *et al.* (1997a) définit deux groupes de chiens en fonction de leur réponse à l'infection. Seulement 13 sur 20 chiots de six semaines, infectés par des tiques, développent une boiterie 2 mois après le contact infectant, avec une hyperthermie d'une journée pour une majorité d'entre eux. Il s'agit de mono ou d'oligoarthrite avec douleur à la manipulation. Les articulations touchées sont la plupart du temps proches du site d'infestation, soulignant la dissémination de *Borrelia* à partir du point de piqûre. Une autre infection expérimentale par les mêmes auteurs (Straubinger *et al.* 1997b) aboutit à des résultats voisins : seul un chiot sur 6 présente une boiterie et quelques-uns une légère hyperthermie. Tous les chiots infectés présentent des *Borrelia* dans les biopsies de peau effectuées. Et 4 sur 6 des lésions des articulations (mono ou polyarthrites modérées à sévères). L'utilisation de corticoïdes lors de l'infection chez des chiens de 6 mois induit pour une partie des animaux une arthrite chronique non suppurée (Chang *et al.* 2001). La neuroborréliose, décrite chez l'homme,

ne semble pas s'exprimer cliniquement chez le chien infecté expérimentalement, même si des modifications neuro-histologiques sont décrites : inflammation du plexus choroïde (Krimer *et al.* 2011), neurite et encéphalite (Chang *et al.* 2000). Elles peuvent cependant être absentes (Appel *et al.* 1993). Le LCR, dont les constantes restent dans les normes physiologiques, ne contient ni anticorps ni génome de *Borrelia* (Straubinger *et al.* 1998 ; Krimer *et al.* 2011). Enfin, Gustafson *et al.* (1993) ont pu démontrer le passage transplacentaire de *B. burgdorferi* sans conséquences cliniques.

Infections naturelles

Le tableau clinique lié aux infections naturelles du Chien par *B. burgdorferi* est plus difficile à établir dans la mesure où il n'y a pas de lien entre la séropositivité et la clinique (5% des chiens séropositifs développent des symptômes (Greene *et al.* 2006)) et que la démonstration de la présence de la bactérie dans les lésions est très rarement possible ou effectuée. Par ailleurs, le moment de l'inoculation par la tique est en général difficile à déterminer. Enfin, des co-infections (en particulier par *Anaplasma phagocytophilum*) peuvent compliquer le tableau clinique (Jäderlund *et al.* 2009). Cependant, le tableau clinique de chiens positif en PCR associe une fièvre, de l'apathie, de l'anorexie et des boiteries (Hovius *et al.* 1999). Néanmoins, des preuves sérologiques et épidémiologiques assoient la réalité des borrélioses de Lyme chez le Chien, en particulier dans ses localisations articulaires et rénales (Kornblatt *et al.* 1985). Classiquement, dans les jours ou les semaines qui suivent l'infection, le chien présente une hyperthermie, une adénopathie et une boiterie. La boiterie est le symptôme le plus caractéristique. Elle résulte d'arthrites localisées aux articulations du carpe, tarse, phalanges, épaule, coude ou grasset. Cette atteinte articulaire est décrite comme oligo-articulaire, migratoire et intermittente (Littman *et al.* 2006). Une lésion inflammatoire au point de piqûre peut persister quelques jours après détachement de la tique, mais l'érythème migrant, pathognomonique chez l'Homme, n'est pas décrit chez le chien (Krupka & Straubinger, 2010). Une glomérulonéphrite membranoproliférative se déclare chez certains chiens séropositifs. Cette néphrite de Lyme est concomitante ou suit une boiterie dans moins d'un tiers des cas. Une prédisposition de certaines races de chiens (Labrador et Golden retrievers, Shetland) est signalée. Les symptômes sont ceux d'une néphropathie sévère aiguë et évolutive, avec thrombo-embolie ou hypertension, œdème ou signes d'insuffisance rénale (vomissements, anorexie...). La protéinurie peut être inconstante. Une urémie accompagne les symptômes (Dambach *et al.* 1997).

Chez les retrievers, la glomérulonéphrite atteint moins de 2% des chiens séropositifs. L'évolution est fatale dans tous les cas décrits, en 8 semaines après le début de l'apparition des symptômes. L'association avec la borréliose de Lyme ne repose en général que sur la sérologie et des traces de *Borrelia* n'ont été que rarement retrouvées dans les reins (Hutton *et al.* 2006 ; Chou *et al.*, 2006). Elle serait donc plutôt liée à des dépôts de complexes immuns qu'à l'action directe de *Borrelia* dans les reins (Dambach

et al., 1997 ; Littman et al. 2013). Un cas clinique de myocardite et d'arythmie cardiaque a été associé à une borréliose de Lyme, mais uniquement sur des critères sérologiques. (Levy et al. 1988). Enfin plusieurs cas cliniques ont été décrits dans lesquels prédominent des symptômes neurologiques tels qu'astase, convulsion et hyper-réflexie associés à l'infection par *B. burgdorferi* sans que le lien causal n'ait été formellement apporté (Azuma et al. 1993) ou astase et hyperthermie avec PCR positive sur le sang pour *B. garinii* (Inokuma et al. 2013).

DÉPISTAGE/DIAGNOSTIC

Éléments non spécifiques

Dans tous les cas décrits (lors d'infections expérimentales principalement) les paramètres biologiques sont rarement modifiés. L'hémogramme ne présente aucune modification majeure lors d'infection expérimentale (Appel et al. 1993). Cependant, Inokuma et al. (2013) signalent une leucocytose et une augmentation de la protéine C réactive puis de la protéine-kinase C dans les deux cas suspects d'infection par *B. garinii*. Le liquide synovial prélevé sur articulation atteinte présente de façon non systématique des signes d'inflammation : fibrine associée à des granulocytes neutrophiles (en moyenne 70% des leucocytes), des lymphocytes et des plasmocytes (Appel et al. 1993 ; Chang et al. 2000 ; Susta et al. 2012). Le liquide céphalorachidien ne présente aucune modification (Krimmer et al. 2011).

Diagnostic spécifique

Le diagnostic spécifique de borréliose de Lyme chez le Chien se heurte à différents obstacles techniques. La mise en évidence directe du germe, preuve incontestable de l'implication de *Borrelia* dans la genèse du tableau clinique, est rarement mise en œuvre. Elle n'a que très rarement aboutit chez le chien (Speck et al., 2006). Les techniques sérologiques, faciles d'accès, ne constituent pas à elles seules un outil fiable de diagnostic. Seuls 5% des chiens séropositifs développent des signes cliniques évocateurs de maladie de Lyme. Ce pourcentage est retrouvé chez les chiens séronégatifs. (Levy et al. 1992). La PCR peut s'avérer positive sur le sang de chiens suspects comme sur le sang de chiens non suspects de maladie de Lyme (Maia et al. 2015). Compte tenu de ces restrictions, le diagnostic de borréliose de Lyme chez le Chien s'appuie sur une convergence de faits et reste fragile (Littman et al. 2006 ; Speck et al., 2007).

Mise en évidence directe

La mise en évidence directe se heurte au faible nombre de bactérie présentes dans les prélèvements. La visualisation microscopique de *Spirochaetes* dans les prélèvements (peau, LCR, liquide synovial, ...) est possible mais ne repose pas sur des colorations classiques. Les colorations argentiques ou le recours à un microscope à fond noir sont rarement mobilisés en clinique vétérinaire (Littman et al. 2006). La culture de *Borrelia* à partir de prélèvements tels que la peau, le liquide synovial ou le LCR

est possible. Cependant, elle est fastidieuse, nécessite des milieux particuliers et le résultat est tardif (Burgdorfer et al., 1982). Chez le chien, la culture n'est que rarement pratiquée et ne donne pas de résultat exploitable (Speck et al., 2006). La PCR se pratique à partir de biopsie de peau (si l'on peut localiser une lésion cutanée ou le site de piqûre de la tique inoculatrice), d'autres tissus (tissu conjonctif, fascia, capsule articulaire, nœud lymphatique, muscle) et de liquides biologiques (LCR, liquide synovial, sang, urine) chez le chien et l'homme. La borréliémie est fluctuante au cours du temps. Cette particularité impose plusieurs prélèvements, nécessaires pour que l'analyse ait des chances d'être positive chez un animal atteint.

Mise en évidence indirecte

La sérologie reste la méthode de diagnostic la plus employée. Différentes techniques sont utilisables dont l'immuno-fluorescence indirecte (IFI) et des tests immuno-enzymatiques. L'IFI emploie des corps bactériens complets et souffre sans aucun doute d'une faible spécificité et de nombreux faux positifs. Les tests immuno-enzymatiques ont été développés ces dernières années et sont déclinés sous forme ELISA, immuno-chromatographie –les plus employées– ou Western-Blot (Wagner et al., 2012). Ces techniques sont plus sensibles et plus spécifiques que l'IFI, en particulier du fait de l'emploi de l'antigène C6 recombinant, peptide dérivé de l'antigène VlsE de *Borrelia*, et ne détectant pas les anticorps vaccinaux (Pantchev et al. 2015). En absence de mise en évidence directe, le diagnostic de borréliose de Lyme chez le chien repose donc sur l'association de différents arguments (**Tableau 1**).

Epidémiologie	Sortie en région endémique en saison favorable à l'activité des tiques vectrices. Présence de tiques ou signes de piqûre récente
Clinique	Fièvre Apathie Anorexie Boiterie Polyarthrite Insuffisance rénale
Laboratoire	Élimination des autres étiologies aboutissant à un tableau clinique similaire
Thérapeutique	Amélioration de l'état clinique à la suite de l'instauration d'une thérapeutique antibiotique adaptée.

Tableau 1 : Arguments épidémiologiques, cliniques, de laboratoire et thérapeutiques qui associés à une sérologie positive permettent de poser le diagnostic de borréliose de Lyme chez le chien.

THÉRAPEUTIQUE

L'antibiothérapie accélère la résolution des symptômes et limite leur récurrence. Le traitement habituellement recommandé s'appuie sur la doxycycline (10–20 mg/kg/j), antibiotique le plus fréquemment utilisé, ou l'azithromycine (25 mg/kg/j) qui n'a pas d'AMM chez le chien. Le résultat sur des chiens infectés

expérimentalement est équivalent pour les deux antibiotiques (Straubinger *et al.*, 2000). La durée recommandée est d'un mois (Littman *et al.* 2006). La réponse au traitement est obtenue en un à deux jours. Cependant, seuls 85% des chiens infectés expérimentalement et traités selon ce protocole guérissent de l'infection. Un suivi sérologique peut être intéressant pour confirmer l'élimination du germe (IRIS *et al.*, 2013 ; Pantchev *et al.* 2015). Ce traitement anti-infectieux n'exclue pas d'autres approches thérapeutiques, en particulier lors de néphrite de Lyme si des biopsies rénales confirment le processus immunopathologique (IRIS *et al.*, 2013).

PRÉVENTION

En attendant la création d'un vaccin contre les tiques et les agents qu'elles transmettent, la prévention de la maladie de Lyme chez le Chien s'appuie sur l'élimination des tiques avant transmission de *Borrelia* et sur des traitements acaricides. Il existe des vaccins

contre la maladie de Lyme chez le chien. En France, sont disponibles deux vaccins : vaccin inactivé contre *B. burgdorferi* au sens strict (ss), ou vaccin inactivé contre OspA de *B. burgdorferi* ss, *B. garinii* et *B. afzelii*.

CONCLUSION

Longtemps considéré comme un modèle de borréliose de Lyme humaine, la maladie de Lyme du chien s'en détache essentiellement par une pauvreté des atteintes cliniques comparée aux tableaux cliniques humains, et des atteintes rénales, non décrites chez l'Homme à ce jour. Le diagnostic se heurte aux mêmes contraintes et incertitudes que pour la borréliose de Lyme de l'homme, avec des restrictions supplémentaires quant aux outils dont disposent les vétérinaires. Le diagnostic de certitude s'appuie sur l'exclusion des autres causes induisant un tableau clinique voisin et différents arguments dont la sérologie n'est qu'un des paramètres.

BIBLIOGRAPHIE

- Adeolu M, Gupta RS. A phylogenomic and molecular marker based proposal for the division of the genus *Borrelia* into two genera: the emended genus *Borrelia* containing only the members of the relapsing fever *Borrelia*, and the genus *Borrelia* gen. nov. containing the members of the Lyme disease *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi* sensu lato complex). *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2014; 105: 1049-72.
- Appel MJ, Allan S, Jacobson RH, Lauderdale TL, Chang YF, Shin SJ *et al.* Experimental Lyme disease in dogs produces arthritis and persistent infection. *J Infect Dis*. 1993; 167: 651-64.
- Azuma Y, Kawamura K, Isogai H, Isogai E. Neurologic abnormalities in two dogs suspected Lyme disease. *Microbiol Immunol*. 1993; 37: 325-9.
- Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease—a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982; 216 :1317-9.
- Chang YF, Novosel V, Chang CF, Summers BA, Ma DP, Chiang YW *et al.* Experimental induction of chronic borreliosis in adult dogs exposed to *Borrelia burgdorferi*-infected ticks and treated with dexamethasone. *Am J Vet Res*. 2001; 62: 1104-12.
- Chou J, Wünschmann A, Hodzic E, Borjesson DL. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in tissues from dogs with presumptive Lyme borreliosis. *J Am Vet Med Assoc*. 2006; 229: 1260-5.
- Dambach DM, Smith CA, Lewis RM, Van Winkle TJ. Morphologic, immunohistochemical, and ultrastructural characterization of a distinctive renal lesion in dogs putatively associated with *Borrelia burgdorferi* infection: 49 cases (1987-1992). *Vet Pathol*. 1997; 34: 85-96.
- Greene CE, Straubinger RK. Borreliosis. In: Infectious diseases of the dog and cat. 3rd edition. Greene CE, editor. Philadelphia: WB Saunders Elsevier; 2006, pp. 417-35.
- Gustafson JM, Burgess EC, Wachal MD, Steinberg H. Intrauterine transmission of *Borrelia burgdorferi* in dogs. *Am J Vet Res*. 1993; 54 :882-90.
- Hovius KE, Stark LA, Bleumink-Pluym NM, van de Pol I, Verbeek-de Kruijff N, Rijpkema SG *et al.* Presence and distribution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato species in internal organs and skin of naturally infected symptomatic and asymptomatic dogs, as detected by polymerase chain reaction. *Vet Q*. 1999; 21 :54-8.
- Hutton TA, Goldstein RE, Njaa BL, Atwater DZ, Chang YF, Simpson KW. Search for *Borrelia burgdorferi* in kidneys of dogs with suspected "Lyme nephritis". *J Vet Intern Med*. 2008; 22: 860-5.
- Inokuma H, Maetani S, Fujitsuka J, Takano A, Sato K, Fukui T *et al.* Astasia and pyrexia related to *Borrelia garinii* infection in two dogs in Hokkaido, Japan. *J Vet Med Sci*. 2013; 75: 975-8.
- IRIS Glomerular Disease Study Group, Goldstein RE, Brovida C, Fernández-Del Palacio MJ, Littman MP, Polzin DJ *et al.* Consensus recommendations for treatment for dogs with serology positive glomerular disease. *J Vet Intern Med*. 2013; 27 Suppl 1: S60-6. Erratum in: *J Vet Intern Med*. 2016; 30: 1554.
- Jäderlund KH, Bergström K, Egenvall A, Hedhammar A. Cerebrospinal fluid PCR and antibody concentrations against *Anaplasma phagocytophilum* and *Borrelia burgdorferi* sensu lato in dogs with neurological signs. *J Vet Intern Med*. 2009; 23: 669-72.
- Kornblatt AN, Urband PH, Steere AC. Arthritis caused by *Borrelia burgdorferi* in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1985; 186: 960-4.
- Krimer PM, Miller AD, Li Q, Grosenbaugh DA, Susta L, Schatzberg SJ. Molecular and pathological investigations of the central nervous system in *Borrelia burgdorferi*-infected dogs. *J Vet Diagn Invest*. 2011; 23: 757-63.
- Krupka I, Straubinger RK. 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*. 2010; 40: 1103-19.
- Levy SA, Duray PH. Complete heart block in a dog seropositive for *Borrelia burgdorferi*. Similarity to human Lyme carditis. *J Vet Intern Med*. 1988; 2: 138-44.
- Levy SA, Magnarelli LA. Relationship between development of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in dogs and the subsequent development of limb/joint borreliosis. *J Am Vet Med Assoc*. 1992; 200: 344-7.
- Lissman BA, Bosler EM, Camay H, *et al.* Spirochete-associated arthritis (Lyme disease) in a dog. *JAVMA*. 1984; 185: 219-220.
- Littman MP. Canine borreliosis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2003; 33: 827-62.
- Littman MP, Goldstein RE, Labato MA, Lappin MR, Moore GE. ACVIM small animal consensus statement on Lyme disease in dogs: diagnosis, treatment, and prevention. *J Vet Intern Med*. 2006; 20: 422-34.
- Littman MP. Lyme nephritis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*. 2013; 23: 163-73.
- Maia C, Almeida B, Coimbra M, Fernandes MC, Cristóvão JM, Ramos C *et al.* Bacterial and protozoal agents of canine vector-borne diseases in the blood of domestic and stray

- dogs from southern Portugal. *Parasit Vectors*. 2015; 8: 138.
- Pantchev N, Pluta S, Huisinga E, Nather S, Scheufelen M, Vrhovc MG *et al*. Tick-borne Diseases (Borreliosis, Anaplasmosis, Babesiosis) in German and Austrian Dogs: Status quo and Review of Distribution, Transmission, Clinical Findings, Diagnostics and Prophylaxis. *Parasitol Res*. 2015; 114 Suppl 1: S19-54.
 - Speck S, Reiner B, Streich WJ, Reusch C, Wittenbrink MM. Canine borreliosis: a laboratory diagnostic trial. *Vet Microbiol*. 2007; 120: 132-41.
 - Straubinger RK, Straubinger AF, Härter L, Jacobson RH, Chang YF, Summers BA *et al*. *Borrelia burgdorferi* migrates into joint capsules and causes an up-regulation of interleukin-8 in synovial membranes of dogs experimentally infected with ticks. *Infect Immun*. 1997a; 65: 1273-85.
 - Straubinger RK, Summers BA, Chang YF, Appel MJ. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in experimentally infected dogs after antibiotic treatment. *J Clin Microbiol*. 1997b; 35: 111-6.
 - Straubinger RK, Straubinger AF, Summers BA, Jacobson RH, Erb HN. Clinical manifestations, pathogenesis, and effect of antibiotic treatment on Lyme borreliosis in dogs. *Wien Klin Wochenschr*. 1998; 110: 874-81.
 - Straubinger RK, Straubinger AF, Summers BA, Jacobson RH. Status of *Borrelia burgdorferi* infection after antibiotic treatment and the effects of corticosteroids: An experimental study. *J Infect Dis*. 2000; 181: 1069-81.
 - Susta L, Uhl EW, Grosenbaugh DA, Krimer PM. Synovial lesions in experimental canine Lyme borreliosis. *Vet Pathol*. 2012; 49: 453-61.
 - Uesaka K, Maezawa M, Inokuma H. Serological survey of *Borrelia* infection of dogs in Sapporo, Japan, where *Borrelia garinii* infection was previously detected. *J Vet Med Sci*. 2016; 78: 463-5.
 - Wagner B, Freer H, Rollins A, Garcia-Tapia D, Erb HN, Earnhart C, *et al*. Antibodies to *Borrelia burgdorferi* OspA, OspC, OspF, and C6 antigens as markers for early and late infection in dogs. *Clin Vaccine Immunol*. 2012; 19: 527-35.

EARLY-BAVE