

BORRÉLIOSE DE LYME : IMPACT DE L'HOMME SUR LA PERSISTANCE ET LA CIRCULATION DE *BORRELIA BURGDORFERI* SENSU LATO DANS L'ENVIRONNEMENT

LYME BORRELIOSIS: HUMAN IMPACT ON THE PERISTANCE AND CIRCULATION OF *BORRELIA BURGDORFERI* SENSU LATO IN THE ENVIRONMENT

Par Nathalie BOULANGER et Benoît JAULHAC ⁽¹⁾
(Communication présentée le 29 janvier 2015)

RÉSUMÉ

La borréliose de Lyme est une infection bactérienne transmise par les tiques dures du genre *Ixodes*. C'est avant tout une zoonose qui circule dans un large panel d'hôtes vertébrés sauvages (lézards, oiseaux, rongeurs, cervidés...) et domestiques ; l'homme est un hôte accidentel. Ces dernières années, la notion d'émergence a été évoquée pour cette pathologie, notamment à cause des modifications climatiques. Les raisons sont plus complexes. La pathologie est mieux connue sur un plan médical grâce aux progrès diagnostiques, cliniques et épidémiologiques. De plus, l'analyse des différents facteurs biotiques et abiotiques laissent penser que l'anthropisation des environnements où évoluent les tiques, est responsable de l'émergence des maladies transmises par les tiques dont la borréliose de Lyme. En effet, l'homme modifie pour des raisons socio-économiques surtout, les écosystèmes forestiers et la faune sauvage qui favorisent le développement des populations de tique et donc des maladies qu'elles transmettent.

Mots-clés : Lyme, zoonose bactérienne, cervidés, émergence, *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Ixodes*, tique, anthropisation.

SUMMARY

Lyme disease is a bacterial infection transmitted by hard ticks of the genus Ixodes. It is primarily a zoonosis which circulates in a wide range of vertebrate hosts, wild animals (lizards, birds, rodents, deer...) and domestic animals: humans are accidental hosts. In recent years, the notion of emergence has been raised, especially because of climate changes. The reasons are more complex. The disease is better known medically: it is better diagnosed and the epidemiology is more and more understood. In addition, analysis of various biotic and abiotic factors suggests that Humans impact directly the environments where ticks evolve. Indeed, for socio-economic reasons they have modified forest ecosystems and wildlife that favor the development of tick populations and consequently tick borne diseases.

Key words: Lyme, zoonosis, deer, emergence, *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Ixodes*, tick, anthropization.

(1) Nathalie BOULANGER et Benoît JAULHAC - Facultés de Pharmacie et de Médecine - EA 7290 : virulence bactérienne précoce, groupe Borréliose de Lyme. Université de Strasbourg. Centre National de Référence Borrelia – Strasbourg, France.
Courriel : nboulanger@unistra.fr

INTRODUCTION

La borréliose de Lyme est une infection bactérienne due à un complexe de spirochètes, *Borrelia burgdorferi* sensu lato (sl), transmise par des tiques dures du genre *Ixodes* spp. Elle sévit principalement dans l'hémisphère Nord mais son aire de répartition semble s'étendre vers le sud. Une nouvelle description récente d'espèce a été faite au Chili (Ivanova *et al.*, 2014).

LES ACTEURS DE LA BORRELIOSÉ DE LYME

Le pathogène

Actuellement, 20 espèces de *Borrelia* responsables de Borréliose de Lyme sont décrites. Aux États-Unis, la seule espèce pathogène pour l'Homme est *B. burgdorferi* ss ; le panel de *Borrelia* transmis en Europe et en Asie est en revanche très large avec, parmi les espèces plus pathogènes, *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi* ss, *B. spielmanii* et *B. bavariensis*. *B. garinii* est majoritaire en Asie.

On associe *B. afzelii* plutôt à des manifestations cutanées, *B. garinii* à des manifestations neurologiques et *B. burgdorferi* ss à des manifestations articulaires, mais cela n'est pas strict (Stanek *et al.* 2012).

Le génome de *B. burgdorferi* ss est séquencé depuis 1997 (Fraser *et al.* 1997). Il met en évidence une forte dépendance de *Borrelia* vis-à-vis de son environnement avec très peu de voies de biosynthèse.

Le vecteur

Le vecteur est une tique dure du genre *Ixodes*. *I. ricinus* est retrouvé en Europe, *I. scapularis* aux États-Unis sur la côte Est et *I. pacificus* sur la côte Ouest et *I. persulcatus* en Asie. Son développement se caractérise par trois stases : larve, nymphe et adulte. L'ensemble du cycle complet dure deux ans environ dans la nature (Gern 2009). C'est une tique exophile, télotrope qui se nourrit sur une large variété d'hôtes dont les lézards, les oiseaux, les mammifères petits et grands. Le repas sanguin, unique pour chaque stase, est particulièrement long, de trois à 10 jours selon les stases et la spoliation sanguine peut être importante. La tique adulte femelle peut prendre jusqu'à 100 fois son poids de sang (Mehlhorn 2001). Cette tique observe une diapause hivernale et sa période d'activité se situe entre mars et octobre selon les conditions climatiques. Très sensible à la dessiccation, elle est retrouvée dans des zones géographiques où l'hygrométrie est importante, notamment dans des zones forestières à arbres à feuilles caduques ou mixtes.

La tique a développé une stratégie particulièrement efficace pour échapper aux réactions de l'hôte grâce à une salive pharmacologiquement et immunologiquement très active (Kazimírová & Stibrániová, 2013), qui diminue notamment la réaction inflammatoire au point de piqûre (Marchal *et al.* 2009 ; Kern *et al.* 2011). La transmission des agents infec-

tieux se fait lors du repas sanguin de la tique. Grâce à des pièces piqueuses particulièrement sophistiquées, constituées de chélicères qui coupent les tissus et d'un hypostome, sorte de harpon, qui permet un ancrage efficace, la tique est fortement ancrée dans la peau. De plus, elle sécrète rapidement un ciment, qui se solidifie autour des pièces piqueuses et rend difficile l'extraction. *B. burgdorferi* sl est transmis après plusieurs heures de fixation, le temps que la bactérie localisée dans l'intestin migre par l'hémolymphe vers les glandes salivaires. S'effectue également un remaniement antigénique important avec modifications de lipoprotéines de surface essentielles à la transmission et à la virulence de *Borrelia* (Schwan & Piesman, 2002 ; Grimm *et al.* 2004). *Borrelia* n'est pas transmise dès le début du repas sanguin de la tique *Ixodes*, mais au moins 24h après et le moment de la transmission de la bactérie varie selon l'espèce en cause (Crippa *et al.* 2002 ; Hojgaard *et al.* 2008).

Les hôtes

La tique *Ixodes* étant télotrope, la variété des hôtes susceptibles d'héberger *Borrelia* est importante. On observe une association de *B. afzelii* avec les rongeurs, de *B. garinii* avec les oiseaux. Par contre, les cervidés qui constituent d'excellents hôtes pour les tiques adultes, ne sont pas des réservoirs pour *Borrelia*. Ceci est associé à des facteurs sanguins tels que le complément de ces différentes espèces animales (Kurtenbach *et al.* 2006).

Les animaux domestiques peuvent également être touchés par la borréliose de Lyme : les équidés, les canidés et les bovidés développent des arthrites, des atteintes rénales et cardiaques (Krupka & Straubinger, 2010 ; Wagner & Erb, 2012). L'homme n'est qu'un hôte accidentel et une impasse pour l'agent infectieux.

PATHOGENÈSE ET DIAGNOSTIC

Manifestations cliniques

La clinique est particulièrement bien décrite chez l'homme et chez la souris C3H/HeN qui constitue le principal modèle d'étude *in vivo* au laboratoire (Barthold *et al.* 1990). Le déroulement de la borréliose de Lyme associée à *B. burgdorferi* sl est habituellement schématiquement divisé en trois phases chez l'homme : une phase précoce localisée, une phase précoce disséminée et une phase tardive. Ces différentes phases de la maladie peuvent être chevauchantes et la progression de la maladie d'une phase à une autre n'est pas systématique.

Phase précoce localisée. Lors de la piqûre de tique et de l'inoculation de la bactérie, le patient ne ressent rien en général, compte tenu de l'activité anesthésiante de la salive, excepté parfois chez certaines personnes régulièrement exposés aux piqûres, qui ont développé une hypersensibilité à la salive de tique. La peau étant une interface essentielle dans les maladies à transmission vectorielle, elle joue, par son immunité, un rôle clef dans le développement ultérieur ou le contrôle de l'infection (Bernard *et al.* 2014). Chez la plupart des patients (80%

environ), le premier et le plus fréquent des signes cliniques est l'apparition d'une lésion cutanée, appelée érythème migrant (EM) : manifestation cardinale de la maladie. L'érythème migrant débute quelques jours à quelques semaines après le début de l'infection par une lésion maculo-papuleuse érythémateuse, centrée sur le site de la piqûre de tique, qui s'étend progressivement de manière annulaire et centrifuge pendant une période de quelques jours à quelques semaines pour former une lésion cutanée. Elle mesure au moins cinq centimètres de diamètre et peut atteindre jusqu'à plusieurs dizaines de centimètres de diamètre.

Même en l'absence de traitement, la lésion est spontanément résolutive, mais la disparition complète de celle-ci peut prendre plusieurs mois alors qu'elle est obtenue en quelques jours après instauration d'une antibiothérapie efficace. Chez l'animal, seuls le lapin et le singe Rhesus sont décrits comme développant un érythème migrant suite à l'inoculation de *Borrelia* (Philipp & Johnson, 1994 ; Foley *et al.* 1995).

Phase précoce disséminée. La phase précoce disséminée ne survient qu'en l'absence de traitement antibiotique au stade d'érythème migrant ou lorsque celui-ci est passé inaperçu. À ce stade, les manifestations cliniques sont essentiellement de nature articulaire ou neurologique. La dissémination de *Borrelia* dans le système nerveux central ou périphérique (neuroborréliose précoce) peut être responsable de différents tableaux cliniques, comme une méningite lymphocytaire, une méningo-radculite sensitive chez l'adulte ou une paralysie faciale isolée, plus fréquente chez l'enfant.

Les manifestations articulaires sont plus fréquentes aux États-Unis qu'en Europe. Elles sont caractérisées par une réaction inflammatoire mono- ou oligoarticulaire, impliquant préférentiellement les grosses articulations comme le genou. La souris C3H/HeN développe une arthrite inflammatoire importante au niveau des pattes (Barthold *et al.* 1990).

Phase tardive disséminée. Les manifestations tardives de la maladie peuvent survenir plusieurs mois, voire plusieurs années après le début de l'infection ; elles sont de nature cutanée, neurologique ou articulaire et elles évoluent sur un mode chronique.

La plus fréquente est l'atteinte cutanée tardive de la borréliose de Lyme correspond à l'acrodermatite chronique atrophique (ACA). En l'absence de traitement, l'ACA progresse en quelques mois vers une phase atrophique cutanée irréversible qui lui confère son nom et son aspect caractéristique. En zone lésée, la peau devient plus fine et prend un aspect de « papier cigarette », laissant apparaître par transparence le réseau veineux sous-jacent.

Les complications neurologiques (neuroborréliose tardive) sont essentiellement des encéphalomyélites chroniques et des polyneuropathies sensitives axonales qui surviennent prin-

cipalement chez des patients atteints d'une ACA, dans les dermatomes concernés par l'atteinte cutanée.

Les manifestations rhumatologiques tardives sont caractérisées par des arthrites chroniques qui viennent compliquer l'évolution des arthrites de la phase disséminée précoce. Elles s'en distinguent par leur évolution récurrente ou chronique.

De façon générale, les manifestations cliniques disséminées de la maladie ne sont pas spécifiques de la borréliose de Lyme : la plupart des symptômes que peut présenter l'homme ou l'animal atteint d'une borréliose de Lyme peuvent être observés dans d'autres maladies. C'est l'exposition possible à des piqûres de tique en zone d'endémie associée à des arguments cliniques compatibles qui permettent d'évoquer le diagnostic. Seul l'érythème migrant est un signe pathognomonique de la maladie, du moins chez l'homme.

Ainsi, à l'exception de l'érythème migrant typique, la positivité d'un test biologique est requise pour confirmer le diagnostic de borréliose de Lyme.

Diagnostic

Diagnostic direct. *B. burgdorferi* *sl* est une bactérie de culture lente (temps de génération de 12h en moyenne) et difficile. La culture requiert un milieu spécifique (BSK et dérivés) et une culture à 33° C. Les bactéries s'observent au microscope à fond noir ou en contraste de phase, habituellement à partir de deux semaines après la mise en culture, parfois au bout de plusieurs mois. Elle est donc réalisée principalement dans les laboratoires très spécialisés. L'amplification génique (PCR) pour la recherche directe d'ADN spécifique de *B. burgdorferi* *sl*, est à mettre en œuvre dans des cas bien définis et sur des prélèvements adéquats : biopsie cutanée en cas d'érythème migrant atypique, liquide céphalorachidien (LCR) en cas de neuroborréliose – uniquement à la phase très précoce –, biopsie synoviale ou liquide articulaire en cas d'arthrite de Lyme).

Diagnostic indirect. Aucun marqueur d'infection active n'existant pour *Borrelia*, la sérologie ne doit être utilisée que pour la confirmation d'une suspicion clinique.

Le diagnostic biologique de l'infection humaine par *B. burgdorferi* *sl* repose en pratique courante sur la mise en évidence chez les patients infectés de la production d'anticorps spécifiques. Les dosages sérologiques sont le plus souvent réalisés sur les prélèvements suivants : sérum et LCR. Afin d'augmenter la spécificité, cette sérologie s'effectue en deux temps : une étape de dépistage de la présence des anticorps spécifiques à un taux significatif est réalisée par une technique ELISA, puis si ce test est positif ou douteux, une étape de confirmation de la spécificité de ces anticorps est nécessaire par une technique d'immunoempreinte (western blot). Plus le profil d'anticorps détecté est riche, plus la spécificité du résultat est importante.

En cas de piqûre de tique, aucun examen sérologique n'est indiqué. Seule la surveillance clinique de la zone de piqûre est utile car toutes les piqûres ne sont pas infectantes. Il est

recommandé d'observer régulièrement la survenue de signes généraux ainsi que le site de la piqûre, pendant au moins un mois, à la recherche de l'apparition éventuelle d'un érythème migrant. Il s'agit d'un érythème centrifuge, en général indolore, centré sur la piqûre de tique, témoin de la dissémination primaire des *Borrelia* dans le tissu cutané.

À ce stade, le diagnostic est clinique car la lésion est pathogénomique. Lorsque la lésion est atypique, on peut avoir recours à la PCR spécifique sur biopsie cutanée. Par contre, la sérologie n'est pas indiquée à ce stade pour confirmer le diagnostic. En effet, la production d'anticorps est faible, voire indétectable par les techniques sérologiques. En cas de piqûre infectante, le délai de détection des anticorps spécifiques de type immunoglobulines M (IgM) varie de un à deux mois. La séroconversion des IgM en IgG spécifiques n'intervient que quelques semaines à un mois plus tard et ne doit pas être attendue pour poser le diagnostic.

Si le diagnostic n'a pas été posé à la phase initiale de l'infection, cette dernière peut, dans un petit pourcentage de cas, disséminer par voie hématogène, donnant lieu à une bactériémie fugace et peu symptomatique car modérée. Ainsi, la détection directe de *Borrelia* dans le sang des patients n'est pas indiquée car pas assez sensible.

À la phase secondaire précoce et tardive, la sérologie est alors indiquée afin d'orienter le diagnostic devant la présence de signes peu spécifiques neurologiques, articulaires. En cas de neuroborréliose, la recherche de synthèse intrathécale d'anticorps spécifiques par analyse concomitante en ELISA du sérum et du LCR des patients permet de différencier un passage passif d'anticorps d'une synthèse locale et de confirmer le diagnostic de neuroborréliose. L'amplification génique spécifique est utile sur biopsie cutanée en cas de lymphocytome borrélien, d'acrodermatite chronique atrophique.

TRAITEMENT ET PRÉVENTION

Le traitement

Le traitement curatif de la maladie fait appel aux antibiotiques. Les modalités thérapeutiques varient selon le stade évolutif de la maladie. Les antibiotiques les plus utilisés au stade de l'EM sont l'amoxicilline, les cyclines, une céphalosporine de troisième génération (ceftriaxone). Aux stades secondaire et tertiaire, la préférence va aux céphalosporines de troisième génération ou aux cyclines. L'antibioprophylaxie après piqûre de tique n'est pas recommandée (Stanek *et al.* 2012)

Prévention

Chez l'homme, la prévention primaire repose essentiellement sur des mesures simples, telles que le port de vêtements longs et clairs afin de mieux repérer les tiques, le port d'un vêtement couvrant le torse, l'introduction des bas de pantalon dans les

chaussettes. L'utilisation de guêtres, imprégnées ou non, s'avère être également comme un complément efficace.

La prévention primaire contre les piqûres de tique peut aussi reposer sur l'utilisation de répulsifs cutanés. Une actualisation de leur utilisation est réalisée tous les ans dans le bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH - Conseils aux voyageurs), publié par le Ministère français de la santé. Les répulsifs ou insectifuges sont des substances chimiques qui repoussent les arthropodes et les empêchent ainsi de piquer l'homme ou l'animal. L'arthropode est perturbé dans son repérage de l'hôte. Les répulsifs actuels recommandés pour l'homme en Europe sont : (1) le DEET (N, N,-Diethyl-m- toluamide), le plus largement utilisé depuis six décennies, (2) l'IR3535 (N-acétyl-N-butyl-β-alanine d'éthyle), (3) le KBR 3023 ou picaridine (Carboxylate de Sec-butyl 2-(2-hydroxyéthyl ou 1-piperidine carboxylic acid). Le PMD (P-menthane-3,8-diol), extrait de l'eucalyptus *Corymbia citriodora*, semble aussi efficace contre les tiques. Les huiles essentielles sont peu ou pas recommandées car très volatiles, leur effet répulsif est limité (20 minutes à une heure). Par ailleurs, certains composés de ces huiles essentielles sont des irritants de la peau (citral, farnésol, trans-2-hexenal) ou carcinogène (eugénol) (Pages *et al.* 2014).

Chez les animaux, dans les pays tempérés, le recours aux acaricides est fréquent, notamment pour les animaux de compagnie, chiens et chats. Différentes formes galéniques sont proposées dont les « spot-on ». Pour les animaux de rente, le recours aux acaricides cible surtout la tique du bétail, *Rhipicephalus microplus*. Les principales molécules sont actuellement des dérivés de l'ivermectine, des pyréthrinés et le fipronil. En zones tropicales, les acaricides sont généralement appliqués par pulvérisation ou par des bains. *R. microplus* est une menace économique majeure pour l'élevage du bétail. Le contrôle des tiques se heurte actuellement à des problèmes de résistance aux différentes familles d'acaricides (Fernández-Salas *et al.* 2012). L'utilisation de plantes à activité répulsive est à l'étude (Ferreira Maia & Moore, 2011).

Les recherches chez l'homme sur la mise au point d'un vaccin dirigé contre les trois espèces européennes de *Borrelia* n'ont pas abouti. La distribution d'un vaccin américain, le Lymerix (LYMERIX™), a commencé en janvier 1999, mais pour des effets secondaires chez des patients et la nécessité de fréquents rappels, sa commercialisation s'est rapidement arrêtée (Nigrovic & Thompson, 2007 ; Stanek *et al.* 2012). Par contre, chez le chien, différents vaccins sont disponibles soit basés sur un lysat bactérien, soit sur une protéine recombinée Osp A (*Outer surface protein A*) (Töpfer & Straubinger, 2007).

IMPACT DE L'HOMME : LA BORRÉLIOSE DE LYME, UNE PATHOLOGIE EN ÉMERGENCE ?

Beaucoup de maladies à transmission vectorielle sont considérées en émergence ces dernières années et les modifications climatiques sont souvent incriminées dans ces changements

épidémiologiques (Randolph, 2010). Mais parmi les causes de l'augmentation apparente de ces maladies, on peut avancer leur meilleure connaissance diagnostique et clinique et les modifications imposées par l'homme sur les écosystèmes forestiers et la faune sauvage notamment. Cependant, certaines affections transmises par les tiques sont réellement en émergence comme la peste porcine africaine ; pour d'autres, les justifications sont plus difficiles à trouver.

Améliorations des connaissances de la pathologie

La description chez l'homme de la borréliose de Lyme est récente puisqu'elle date de la fin des années 1970, quand deux médecins du Connecticut, A. Steere et S. Malawista découvrent chez de jeunes patients souffrant d'arthrites, *B. burgdorferi* ss. Des médecins européens avaient décrit différentes manifestations de cette maladie à la fin du 19^e siècle. L'ADN de *Borrelia* a également été identifié à partir de prélèvements sur la momie otsie trouvée dans les Alpes (Keller *et al.* 2012).

La culture de ces bactéries, le diagnostic et les connaissances cliniques de la maladie ont progressé ces dernières années et les nouvelles techniques de protéomique, dont la spectrométrie de masse, devraient faciliter la rapidité et la spécificité du diagnostic actuel (Schnell *et al.* 2015).

Facteurs abiotiques : modifications des écosystèmes forestiers, importance de la température et de l'humidité

Les tiques du genre *Ixodes*, vectrices de la borréliose de Lyme, bien qu'ectoparasites, passent 95% de leur temps sur le sol, dans la litière de feuilles, à la recherche d'hôte à l'affût, ou digérant leur repas sanguin ; par conséquent, la température et l'humidité sont essentielles à leur survie. De ce fait, la couverture forestière est importante pour maintenir la population de tiques au sol puisqu'un excès de soleil leur est fatal. En ce sens, le changement de culture de la forêt, avec les arbres tombés suite aux intempéries laissés au sol, les branches des arbres abattus laissées éparpillées et non mises en tas voire brûlées, les feuilles qui ne sont plus collectées comme fumure dans les jardins, tout cela constitue un écosystème parfait pour les tiques dans leur phase libre.

De même, la culture de certaines essences d'arbres peut privilégier certaines populations d'hôtes comme les rongeurs en produisant une réserve de nourriture, c'est le cas des glands provenant des chênes (*Quercus*). Les rongeurs, notamment *Peromyscus leucopus*, sont les meilleurs hôtes pour la borréliose de Lyme. Ils peuvent proliférer à la faveur de l'abondance de cette nourriture (Ostfeld *et al.* 2006).

Enfin, la désertification des campagnes et les changements dans les cultures agricoles ont contribué à l'extension des forêts dans les vallées au cours du siècle dernier, y créant une hygrométrie et une végétation propices au développement des tiques. Cet écosystème est également favorable au gibier, notamment

les cervidés, qui sont des hôtes privilégiés pour les tiques qui peuvent ainsi proliférer.



Facteurs biotiques : modifications de la faune sauvage

Les cervidés et les suidés sauvages contribuent aussi à maintenir la population de tiques dans l'environnement. En l'absence de prédateurs naturels, la chasse ne régule leurs populations que si suffisamment d'animaux sont tirés et tués chaque année. Les observations montrent une très forte recrudescence de cervidés et de suidés (ONCFS, 2010). Différents constats s'imposent. Les populations de sangliers et de cervidés augmentent, notamment à cause du fort agrainage réalisé dans certaines régions. Le braconnage a également largement diminué pour des raisons socio-économiques et probablement aussi sanitaires. Une étude conduite en Ile de France en 1999 a clairement corrélié les zones à risque de borréliose de Lyme à une forte densité en cervidés (Pichon *et al.* 1999). Le constat est identique aux États-Unis où des moyens de lutte ciblant les cervidés sont également mis en place (Piesman & Eisen ; 2008).

Plus globalement, la modification de la biodiversité par l'Homme facilite l'introduction de nouvelles espèces animales dans certaines zones géographiques où elles étaient absentes. Concernant la borréliose de Lyme, l'introduction du *Tamias* de

Sibérie en forêt de Fontainebleau en est un excellent exemple. En tant qu'animal de compagnie, il pose un certain nombre de problèmes et certains ont été relâchés par les particuliers dans la nature : son excellente adaptation a permis sa prolifération. En plus de sa concurrence avec l'écureuil roux, il se trouve également être un excellent hôte pour la tique *Ixodes* et un excellent réservoir de la bactérie *Borrelia* (Marsot *et al.* 2013). On en dénombre actuellement 15 000 en Forêt de Sénart.

En conclusion, la sélection de certaines espèces animales et les changements environnementaux dus à l'homme modifient fortement la biodiversité et favorisent l'émergence de pathogènes en diminuant les effets de dilution (LoGiudice *et al.* 2003). La borréliose de Lyme en tant que pathogène humain (Steere *et al.* 1977) et l'implication du vecteur *Ixodes* (Burgdorfer *et al.* 1982) sont de découverte récente. Cependant, les modifications imposées par l'homme sur son environnement souvent pour des raisons socio-économiques ont des conséquences

depuis la fin du 19^e siècle ; elles ont largement contribué à modifier les écosystèmes et favorisent depuis plusieurs décennies les populations de tiques et l'émergence de maladies qui leur sont associées. Le maintien de la biodiversité tant animale que végétale est absolument essentiel afin que les maladies vectorielles transmises par les tiques, dont la borréliose de Lyme, ne deviennent pas des affections épidémiques.

BIBLIOGRAPHIE

- Barthold SW, Beck DS, Hansen GM, Terwilliger GA, Moody K. Lyme borreliosis in selected strains and ages of laboratory mice. *J Infect Dis.* 1990;162: 133–8.
- Bernard Q, Jaulhac B, Boulanger N. Smuggling across the Border: How Arthropod-Borne Pathogens Evade and Exploit the Host Defense System of the Skin. *J Invest Dermatol.* 2014; 134(5):1211-9.
- Burgdorfer W, Barbour A, Hayes S, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease—a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982;216: 1317–9.
- Crippa M, Rais O, Gern L. Investigations on the mode and dynamics of transmission and infectivity of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto and *Borrelia afzelii* in *Ixodes ricinus* ticks. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2002;2: 3–9.
- Maia MF & Moore S. Plant-based insect repellents: a review of their efficacy, development and testing. *Malar J.* 2011; 10 Suppl 1:S11. doi: 10.1186/1475-2875-10-S1-S11.
- Foley D, Gayek R, Skare J, Wagar EA, Champion CI, Blanco DR et al. Rabbit model of Lyme borreliosis: erythema migrans, infection-derived immunity, and identification of *Borrelia burgdorferi* proteins associated with virulence and protective immunity. *J Clin Invest.* 1995;96(2): 965–75.
- Fraser CM, Casjens S, Huang WM, Sutton GG, Clayton R, Lathigra R et al. Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi*. *Nature* 1997;390: 580–6.
- Gern L. Life cycle of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and transmission to humans. *Curr Probl Dermatol.* 2009; 37:18-30.
- Grimm D, Tilly K, Byram R, Stewart PE, Krum JG, Bueschel DM et al. Outer-surface protein C of the Lyme disease spirochete: a protein induced in ticks for infection of mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(9): 3142–7.
- Hojgaard A, Eisen RJ, Piesman J. Transmission dynamics of *Borrelia burgdorferi* s.s. during the key third day of feeding by nymphal *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae). *J Med Entomol.* 2008; 45(4): 732–6.
- Ivanova LB, Tomova A, González-Acuña D, Murúa R, Moreno CX, Hernández C et al. *Borrelia chilensis*, a new member of the *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex that extends the range of this genospecies in the Southern Hemisphere. *Environ Microbiol.* 2014;16(4): 1069–80.
- Kazimírová M & Stibrániová I. Tick salivary compounds: their role in modulation of host defences and pathogen transmission. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013; 3: 1–17.
- Keller A, Graefen A, Ball M, Matzas M, Boisguerin V, Maixner F et al. New insights into the Tyrolean Iceman's origin and phenotype as inferred by whole-genome sequencing. *Nat Commun.* 2012;3: 698.
- Kern A, Collin E, Barthel C, Michel C, Jaulhac B, Boulanger N. Tick saliva represses innate immunity and cutaneous inflammation in a murine model of Lyme disease. *Vector borne zoonotic Dis.* 2011; 11(10):1343-50.
- Krupka I & Straubinger R. 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(6): 1103–19.
- Kurtenbach K, Hanincová K, Tsao J, Margos G, Fish D, Ogden NH. Fundamental processes in the evolutionary ecology of Lyme borreliosis. *Nat Rev Microbiol.* 2006; 4(9): 660–9.
- LoGiudice K, Ostfeld RS, Schmidt KA, Keasing F. The ecology of infectious disease: effects of host diversity and community composition on Lyme disease risk. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(2): 567–71.
- Marchal CM, Luft BJ, Yang X, Sibilia J, Jaulhac B, Boulanger NM. Defensin is suppressed by tick salivary gland extract during the in vitro interaction of resident skin cells with *Borrelia burgdorferi*. *J Invest Dermatol.* 2009;129(10): 2515–7.
- Marsot M, Chapuis JL, Gasqui P, Dozières A, Masségli S, Pisanu B et al. Introduced Siberian chipmunks (*Tamias sibiricus barberi*) contribute more to Lyme borreliosis risk than native reservoir rodents. *PLoS One* 2013; 8(1): e55377.
- Mehlhorn H. Encyclopedic reference of parasitology. Vol 1. second edition. Springer-Verlag: Berlin-Heidelberg. 2001.
- Nigrovic L & Thompson K. The Lyme vaccine: a cautionary tale. *Epidemiol Infect.* 2007;135: 1–8.
- Office National de la chasse et de la faune sauvage (ONCFS). Tableaux de chasse ongules sauvages- saison 2008-2009. *Suppl Faune Sauvage* 2010; 287.
- Ostfeld, R, Canham, C, Oggenfuss, K, Winchombe RJ, Keasing F. Climate, deer, rodents, and acorns as determinants of variation in Lyme-disease risk. *PLoS Biol.* 2006;4(6): e145.
- Pages F, Dautel H, Duvallet G, Kahl O, de Gentile L, Boulanger N. Tick repellents for human use: prevention of tick bites and tick-borne diseases. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2014; 14(2): 85–93.
- Pichon B, Mousson L, Figureau C, Rodhain F, Perez-Eid C. Density of deer in relation to the prevalence of *Borrelia burgdorferi* s.l. in *Ixodes ricinus* nymphs in Rambouillet forest, France. *Exp Appl Acarol.* 1999;23(3): 267–75.
- Piesman J & Eisen L. Prevention of tick-borne diseases. *Annu Rev Entomol.* 2008; 53: 323–43.
- Randolph SE. To what extent has climate change contributed to the recent epidemiology of tick-borne diseases? *Vet Parasitol.* 2010;167: 92–4.
- Schnell G, Boeuf A, Westermann B, Jaulhac B, Lipsker D, Carapito C, Boulanger N, Ehret-Sabatier L. Discovery and targeted proteomics on cutaneous biopsies infected by *Borrelia* to investigate Lyme disease. *Mol Cell Proteomics.* 2015 Feb 24. pii: mcp.M114.046540.
- Schwan T & Piesman J. Vector interactions and molecular adaptations of Lyme disease and relapsing fever spirochetes associated with transmission by ticks. *Emerg Infect Dis.* 2002; 8: 115–21.
- Stanek G, Wormser G, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet* 2012;379: 461–73.
- Steere A, Malawista S, Snyderman D, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, Steele FM. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum.* 1977;20(1): 7–17.
- Töpfer K & Straubinger R. Characterization of the humoral immune response in dogs after vaccination against the Lyme borreliosis agent A study with five commercial vaccines using two different vaccination schedules. *Vaccine* 2007;25: 314–26.
- Wagner B & Erb H. Dogs and horses with antibodies to outer-surface protein C as on-time sentinels for ticks infected with *Borrelia burgdorferi* in New York State in 2011. *Prev Vet Med.* 2012; 107(3-4): 275–9.