

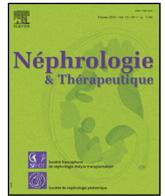


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

La néphrite de Lyme chez l'homme : bases physiopathologiques et spectre lésionnel rénal



Lyme nephritis in humans: Physio-pathological bases and spectrum of kidney lesions

Serigne Gueye^{a,*}, Sidy Mouhamed Seck^f, Yaya Kane^e, Pierre-Olivier Tosi^a, Souad Dahri^a, Clément Kounde^a, Ilham Algouzmani^a, Anna Gouin^a, Étienne Ged^a, Asma Allal^a, Lionel Rostaing^{a,b,c,d}

^a Service de néphrologie-dialyse, centre hospitalier de Cahors, 335, rue du président-Wilson, 46000 Cahors, France

^b Département de néphrologie et transplantation d'organes, CHU Rangueil, 1, avenue du Professeur-Jean-Poulhès, 31400 Toulouse, France

^c Inserm U563, IFR-BMT, CHU Purpan, 105, avenue de Cassalardit, 31300 Toulouse, France

^d Université Paul Sabatier, route de Narbonne, 31330 Toulouse, France

^e Université Assane Sek, Ziguinchor, Sénégal

^f Nephrology department of Gaston Berger University, Saint-Louis, Sénégal

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 4 janvier 2018

Accepté le 17 septembre 2018

Mots clés :

Complexes immuns

Cryoglobulinémie

Hyperexpression de B7-1

Infiltration des cellules inflammatoires

Maladie de Lyme

Keywords:

Cryoglobulinemia

Hyperexpression of B7-1

Immune complexes

Infiltration of inflammatory cells

Lyme disease

RÉSUMÉ

Connue depuis un peu moins d'un demi-siècle, la borréliose, ou maladie de Lyme, est une zoonose transmise par la tique. Elle est la maladie vectorielle la plus répandue en Europe et aux États-Unis. Le *Borrelia burgdorferi sensu lato*, la bactérie en cause, est doté d'un « système de ruse » qui lui permet de déjouer la défense immunitaire et d'implanter l'infection sur le mode chronique. Il engendre des lésions tissulaires multisystémiques médiées par la réponse inflammatoire de l'hôte. L'atteinte rénale est rarement rapportée et elle est mieux connue chez le chien sous l'appellation de néphrite de Lyme. Le premier cas d'atteinte rénale chez l'homme est décrit en 1999 et, depuis, huit autres cas ont été rapportés. L'atteinte est préférentiellement glomérulaire et les formes histologiques varient entre les néphropathies à dépôts de complexes immuns et la podocytopathie. Les mécanismes physiopathologiques semblent être triples : dépôts de complexes immuns, hyperexpression podocytaire de la protéine membranaire B7-1, et infiltration rénale de cellules inflammatoires. En se basant sur les connaissances accumulées sur la maladie en un peu plus de 40 ans, l'objectif de cette revue est d'établir les hypothèses physiopathologiques de l'atteinte rénale afin de mieux définir les lésions histologiques.

© 2018 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Publié par Elsevier Masson SAS.

Tous droits réservés.

ABSTRACT

Known in less than half a century, borreliosis, or Lyme disease, is a zoonosis caused by the tick bite. It is the most common vector disease in Europe and the United States. *Borrelia burgdorferi sensu lato*, the bacterium in question, is fitted with a “cunning device” that allows it to trick the immune system and implant the infection chronically. It causes multi-system tissue damage mediated by the inflammatory response of the host. Renal involvement is rarely reported and is better known in dogs as Lyme nephritis. The first case of kidney impairment in the human being was described in 1999, and since then eight other cases have been reported. The involvement is preferentially glomerular; the histological forms vary between immune complex nephropathy and podocytopathy. The pathophysiological mechanisms appear to be triple: immune complex deposits, podocytic hyper-expression of the B7-1 membrane

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : meumbi@yahoo.fr (S. Gueye).

protein, and renal infiltration of inflammatory cells. On the basis of the accumulated knowledge of the disease in just over 40 years, this review aims at establishing the physio-pathological hypotheses of renal involvement in order to better define the histological lesions.

© 2018 Société francophone de néphrologie, dialyse et transplantation. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Identifiée pour la première fois dans les années 1970 aux États-Unis suite à une épidémie d'oligoarthrite dans plusieurs communautés rurales de la ville de Lyme, dans le Connecticut, la borréliose, autrement appelée maladie de Lyme, est une zoonose transmise par les tiques *Ixodes* [1,2]. Elle est la maladie vectorielle la plus répandue en Europe et aux États-Unis [3,4]. Au stade précoce de la maladie, les manifestations cliniques se résument à des signes cutanés à type d'érythème migrant. Non traitée, la maladie de Lyme peut évoluer vers le mode chronique, avec atteinte multisystémique, notamment articulaire, neurologique et cardiaque. L'atteinte rénale n'est pas habituelle. Elle est en revanche relativement fréquente chez les chiens infectés et est désignée sous l'appellation de néphrite de Lyme [5,6]. Le premier cas humain rapporté date de 1999 et depuis, huit autres cas ont été rapportés [7–15]. L'atteinte rénale, pouvant être aiguë ou chronique, touche préférentiellement le glomérule. Les lésions histologiques décrites sont :

- les membrano-prolifératives, avec ou sans cryoglobulinémie ;
- la lésion glomérulaire minime ;
- la prolifération endocapillaire de type glomérulonéphrite post-infectieuse ;
- la glomérulonéphrite extramembraneuse.

Les lésions tissulaires semblent être médiées par la réponse inflammatoire de l'hôte en contact avec les membranes du complexe *Borrelia burgdorferi* car son génome ne code aucune toxine [16,17]. Sur la base des connaissances accumulées sur la maladie en un peu plus de 40 ans, nous nous fixons l'objectif d'établir les hypothèses physiopathologiques de l'atteinte rénale afin de mieux définir les lésions histologiques.

2. La biologie de *B. burgdorferi* et son cycle de transmission

Les *Borrelia* sont des bactéries spirales de 8 à 30 μm de long sur 0,3 μm de large. Ils font partie de la famille des *Spirochaetaceae*. La distinction des différentes espèces du genre *Borrelia* se fait souvent par une classification fondée sur l'agent vectoriel car les caractéristiques morphologiques, antigéniques et bactériologiques ne suffisent pas. Ainsi, on distingue le *Borrelia recurrentis* transmis par les poux, le *Borrelia hispanica*, le *Borrelia persica* et le *Borrelia duttoni* transmis par la tique (*Ornithodoros*), et enfin le *B. burgdorferi* transmis par la tique *Ixodes*. Grâce aux analyses phylogénétiques, les spirochètes de la maladie de Lyme ont été divisés en de nombreuses espèces appelées collectivement *B. burgdorferi sensu lato* [17]. Le spirochète a un corps en spirale avec des flagelles enfermés entre une membrane interne et une membrane externe. Cette dernière contient des lipoprotéines de surface (OspA, OspB, OspC, etc.), dont l'expression est variable en fonction du milieu dans lequel évolue le spirochète [17]. Le génome borrelial est constitué d'un chromosome linéaire d'environ 1 Mb assorti à un grand nombre de molécules d'ADN plus petites (plasmides), linéaires et circulaires, qui codent la plupart

des lipoprotéines de surface [16,18]. Les capacités métaboliques des spirochètes sont extrêmement limitées car leur mode de vie consiste à parasiter les nutriments de ses hôtes [16,19].

Le spirochète *B. burgdorferi* est un parasite obligatoire dont le réservoir normal est une variété de mammifères [20]. L'infection des hôtes naturels ne conduit pas à la maladie [17]. Le cycle de vie des tiques se divise en 3 étapes : larve, nymphe et adulte. Vu que la transmission transovariante des spirochètes est très rare, les tiques larvaires ne sont pas infectées lorsqu'elles éclosent [21,22]. Elles contractent le spirochète en se nourrissant des réservoirs naturels infectés (souris, écureuils, oiseaux, etc.) [17,23,24]. Après la mue, au stade de nymphe, les tiques se nourrissent d'un large éventail d'animaux, qui deviennent à leur tour des réservoirs, perpétuant ainsi le cycle d'infestation. Les tiques adultes se nourrissent très souvent de mammifères plus grands non compétents pour le *B. burgdorferi* tels que les cerfs et les chiens [17]. Les humains contractent le spirochète lorsque les nymphes et les adultes se nourrissent d'eux. Lors de son repas sanguin, la tique, crée une fosse alimentaire grâce à ses pièces buccales et par sa protubérance barbée, elle s'ancre sur la peau de son hôte [17].

3. La défense immunitaire face à *B. burgdorferi*

Une fois que l'inoculum bactérien est administré, les cellules de l'immunité innée résidentes dans le derme (macrophages et cellules dendritiques) reconnaissent la bactérie par l'intermédiaire de ses lipoprotéines de surface grâce au *toll-like receptor* (TLR) et les *NOD-like receptors* (NLRs) [17]. Il s'en suit un engagement des hétérodimères TLR2-TLR1 avec activation de la voie des *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) et la transcription du facteur nucléaire κB (NF- κB), aboutissant à la production et la sécrétion des médiateurs inflammatoires [17,25]. La coopération des hétérodimères TLR2-TLR1 avec d'autres TLR (5, 7, 8 et 9) produit des molécules pro-inflammatoires [26,27]. Après avoir capturé et digéré les spirochètes, les cellules effectrices de l'immunité innée, en particulier les cellules dendritiques résidentes, migrent vers les ganglions lymphatiques où elles présentent les antigènes borreliaux aux lymphocytes T et B [17]. Les lymphocytes T ainsi sensibilisés s'activent et migrent sur le site de l'infection [17,28]. Les lymphocytes B produisent des anticorps spécifiques pour l'opsonisation du *B. burgdorferi* par des voies dépendantes ou indépendantes du complément [17,28]. La voie alterne du complément contribue également à la destruction du spirochète car chez les souris déficientes en C3, le nombre de spirochètes trouvés dans les tissus était plus élevé que chez les souris sauvages infectées [17,28–31]. L'activation des macrophages entraîne une production de cytokines pro-inflammatoires avec recrutement de cellules inflammatoires supplémentaires (neutrophiles, lymphocyte T, macrophages et cellules dendritiques) sur le site de la piqûre [17,28].

Malgré la défense immunitaire, le spirochète peut se disséminer grâce à son « système de ruse ». En effet, le *B. burgdorferi* étant très mobile, il parvient souvent à échapper aux cellules phagocytaires plus lentes [29]. Il exploite également un grand nombre d'agents

bioactifs présents dans la salive des tiques pour se protéger des attaques immunitaires, notamment le SALP15 qui inhibe sa destruction en empêchant l'amorçage des lymphocytes T et la sialostatine L qui bloque le chimiotactisme des neutrophiles [32,33]. Il exprime aussi à sa surface un groupe de lipoprotéines appelées BbCRASPs (*complement regulator-acquiring surface proteins*), qui peut se lier au facteur H, entraînant ainsi une inactivation de la voie alterne du complément [34,35]. Pour accéder au lit capillaire, le *B. burgdorferi* pénètre dans la matrice intercellulaire bien qu'il soit dépourvu d'enzymes capables de digérer cette dernière. Il y parvient en s'appropriant des protéases et des métalloprotéases matricielles de l'hôte [25,36]. Le spirochète exprime une variété d'adhésines qui lui permet de s'adhérer et de s'attacher à l'endothélium vasculaire ainsi qu'à d'autres tissus de son hôte [17].

4. Les hypothèses physiopathologiques et le spectre lésionnel rénal de la néphrite de Lyme

Tout comme les symptômes extrarénaux, l'atteinte rénale dans la maladie de Lyme est la conséquence de la réponse inflammatoire de l'hôte en contact avec les membranes du complexe *B. burgdorferi*. En effet, la réaction de défense du système immunitaire face aux antigènes du spirochète peut conduire à des lésions tissulaires rénales par trois mécanismes physiopathologiques probables : le dépôt de complexes immuns in situ ou circulants, l'augmentation de l'expression podocytaire de B7-1 et l'infiltration rénale des cellules inflammatoires.

4.1. Les dépôts de complexes immuns

La formation de complexes immuns est un moyen classique et bénéfique de défense de l'organisme pour l'élimination des antigènes endo- ou exogènes considérés comme étrangers. Les anticorps impliqués peuvent être de classe IgM, IgG, IgA ou IgE selon le mode d'entrée de l'antigène dans l'organisme [37]. Après leur formation, les complexes immuns activent la voie classique du complément puis se font recouvrir par le fragment C3b, aussi bien au niveau de l'antigène que de l'anticorps [37,38]. Le C3b se fixe secondairement sur les récepteurs CR1 érythrocytaires permettant ainsi le transport des complexes immuns jusqu'aux cellules phagocytaires du foie et de la rate où ils seront dégradés [37,38]. Or, le *B. burgdorferi* exprime sur sa surface un groupe de lipoprotéines capable d'inhiber la formation de la C3 convertase (C4bC2a) en se liant aux protéines inhibitrices naturelles du complément de l'hôte [39]. Ainsi, le *C4-binding protein* (C4BP), qui régule les trois voies du complément en se liant à la C4b, peut être fixé par les lipoprotéines de surface du spirochète, notamment par l'OspA, empêchant ainsi la formation de la C3 convertase [39]. Il s'en suit un défaut de clairance des complexes immuns, d'où leurs dépôts au niveau de l'endothélium et de la membrane basale vasculaire. Les dépôts sont soit consécutifs à des complexes immuns circulants (CIC), auquel cas ils seront multiples avec atteinte de plusieurs organes, soit formés in situ après qu'un antigène soit implanté dans la membrane glomérulaire occasionnant ainsi une lésion rénale isolée.

Le rôle des CIC dans la pathogenèse de la maladie de Lyme a été souligné très tôt lors des premières descriptions de l'arthrite de Lyme, en 1977, par Steere et al. En effet, dans une série de 30 patients atteints de maladie de Lyme répartis en 3 groupes (11 cas d'atteinte cutanée active, 11 cas d'arthrite et 8 patients en rémission d'arthrite et de lésion cutanée), ils avaient mis en évidence la présence de cryoglobulinémie chez 63 % des patients avec des lésions cutanées actives et 90 % des patients avec une arthrite [40]. Les patients ayant des lésions cutanées actives avec

présence de cryoglobulinémie ont tous développé par la suite des lésions d'arthrite de Lyme. En 1979, Steere et al. rapportent également une série de 78 cas de maladie de Lyme dans laquelle une activité de liaison anormale de C1q était notée chez tous les patients au début de la maladie [41]. Cette anomalie persistait chez les patients avec atteinte cardiaque ou neurologique.

Les néphropathies à dépôts de complexes immuns sont les formes lésionnelles histologiques les plus fréquentes ou du moins les plus rapportées dans la maladie de Lyme. Ainsi, sur les 9 cas cliniques d'atteinte rénale rapportés depuis 1999, 6 étaient des néphropathies à dépôts répartis comme suit [7–12] :

- trois cas de glomérulonéphrite membrano-proliférative de type I, dont l'un est associé à une cryoglobulinémie de type II ;
- un cas de glomérulonéphrite extramembraneuse ;
- deux cas de dépôts endocapillaires.

Komdeur et al. ont décrit un cas de vascularite systémique avec atteinte rénale, cutanée et neurologique, probablement en rapport avec un dépôt de CIC car la recherche de spirochète était négative sur la biopsie [42].

4.2. L'expression podocytaire de B7-1 (CD80)

Le B7-1 est une protéine transmembranaire mieux connue comme un corécepteur de costimulation sur les cellules présentatrices d'antigène. La voie de costimulation B7/CD28/CTLA-4 est indispensable pour l'activation ou l'inhibition des lymphocytes. Comme nous l'avons vu ci-dessus, les cellules présentatrices d'antigène, après avoir capturé et digéré le *B. burgdorferi*, présentent l'antigène aux lymphocytes. Elles expriment également sur leur surface la molécule de costimulation B7-1 dont la liaison avec le CD28 constitue le deuxième signal d'activation lymphocytaire. Les études expérimentales ont bien montré que le *burgdorferia* augmente l'expression de B7-1 et B7-2 [43]. Or, il est également connu que les souris α actinine $-/-$ expriment le B7-1 sur les podocytes [44]. En plus, l'administration de lipopolysaccharides bactériens (LPS) aux souris entraîne une protéinurie néphrotique associée à une augmentation de l'expression podocytaire de B7-1 via l'activation de TLR4 [44]. Un tel effet n'est pas observé chez les souris knock-out CD80. Tous les TLR, à l'exception de TLR3, recrutent MyD88 dans leur complexe récepteur [45]. Il est donc fort probable que l'activation du TLR2 par les lipoprotéines de surface de *B. burgdorferi* induise une surexpression podocytaire de molécules B7-1, occasionnant ainsi une désorganisation du cytosquelette podocytaire. De cette manière, pourrait s'expliquer les deux seules observations décrites de lésions glomérulaires minimales secondaires à la maladie de Lyme [13,15]. Des lésions de hyalinose segmentaire et focale seraient donc possibles dans la maladie de Lyme, bien qu'aucun cas n'ait été rapporté à ce jour. Toutefois, l'expression podocytaire B7-1 via l'activation de TLR4 reste controversée. En effet, Baye et al., après avoir exposé des LPS à des cellules podocytaires de souris mises en culture, n'avaient pas trouvé d'induction d'ARNm de B7-1, alors que les ARNm d'interleukine (IL)-6 et d'IL-1 β étaient bien détectés, confirmant l'engagement du TLR4 [46].

4.3. L'infiltration rénale des cellules inflammatoires

De par son « système de ruse », le *B. burgdorferi* peut se trouver parfois loin du site d'inoculum. Il a été détecté dans différents tissus par culture directe et PCR, notamment au niveau du cœur, du cerveau et des articulations [47–49]. Sa présence dans les tissus s'associe le plus souvent à un infiltrat de cellules inflammatoires sous forme de granulome non caséux [50]. Des lésions granulomateuses hépatique, cutanée et neurologique sont décrites

Tableau 1

Tableau récapitulatif des 9 cas de néphrite de Lyme rapportés chez l'homme.

Auteurs	Âge et sexe des patients	Signes rénaux	Signes extrarénaux	Délai entre la piqûre et l'apparition des signes rénaux	Antécédents	Histologie rénale	Examens paracliniques	Traitement	Évolution
Kelly et al. [7]	Homme de 65 ans	Leucocyturie abactérienne, protéinurie : la quantité et la qualité non mentionnées Urée à 4 fois la normale et créatinémie à 3 fois la normale	Céphalée frontale, nausées, vertiges, perte de goût, diplopie, paralysie du sixième nerf crânien	–	–	Glomérulonéphrite membrano-proliférative (GNMP) de type 1	VS à 115 mm/h, ALAT à 3 N, Gamma GT à 4 N, PAL à 3 N Sérologie de l'hépatite B, A, brucellose et leptospirose négative Bilan immunologique négatif : ANCA, anti-ADN natif et les anti-nucléaires. Enzyme de conversion négatif. Complément non consommé Biopsie hépatique normale. Cytochimie et bactériologie du LCR sans particularité C3Nef et cryoglobulinémie non dosés Les anticorps dirigés contre <i>Borrelia burgdorferii</i> ont été détectés à 35,25 unités par ELISA, confirmé par le <i>western blot</i> TDM et IRM cérébrales normales	3 bolus de méthylprednisone à 500 mg/jour pendant 3 j, puis corticothérapie pers os (dose et durée non précisées)+ Céftriaxone à 2 g/j en IM pendant 3 semaines	À un mois, régression des signes cliniques et normalisation de la fonction rénale À un an, absence de séquelles neurologiques et rénales
Kirmizis et al. [9]	Homme de 76 ans	Insuffisance rénale aiguë (IRA) oligurique (diurèse à 400 cc/24 h) avec rétention hydro-sodée. HTA à 180/100 mmHg. Protéinurie à 2 g/24 h, hématurie microscopique, leucocyturie Créatininémie à 6 mg/dL, urée à 126 mg/dL	Fièvre intermittente à 38,5 °C, odynophagie, asthénie, nausées, arthralgie et douleurs osseuses migratoires	1 mois Eruption cutanée maculaire au niveau de sa jambe gauche s'étendant progressivement aux jambes et aux bras, ayant duré 15 j	Sans particularité. Sa fonction rénale était normale un an avant	GNMP type 1 associée à une néphrite interstitielle aiguë	Sérologies : Widal et Wright négatives, EBV, HSV, adénovirus, parvovirus B19, et CMV négatives à IgM et positives à IgG, VIH négative. AgHbs positif avec ADN viral indétectable Bilan immunologique négatif : complément non consommé, recherche de cryoglobulinémie négative Échocardiographie : absence d'endocardite Les anticorps dirigés contre <i>Borrelia burgdorferii</i> ont été détectés par Elisa confirmés par le <i>western blot</i> : OspC 23 et 41 kda pour les IgG ; OspB, OspC23, p41, p20/18 pour les IgM Antistreptolysine à 206 UI/L Complexe immunocirculant (CIC) positif	Céftriaxone : 2 g/j pendant 20 j Corticothérapie : 50 mg/j en IV (durée ?) puis pers os 32 mg/j avec réduction progressive des doses Hémodialyse pendant 5 mois	J15, perte auditive aiguë bilatérale/mononévrite acoustique faisant suite à une infection pulmonaire à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . L'évolution était favorable après antibiothérapie + Corticothérapie À 1 mois, paresthésie + faiblesse musculaire des membres inférieurs ayant conduit au diagnostic de Guillain-Barré. Il a été traité avec de l'immunoglobuline en intraveineuse + 11 séances de plasmaphérese + antibiothérapie À J20 du traitement, il avait développé une myopéricardite

Tableau 1 (Suite)

Auteurs	Âge et sexe des patients	Signes rénaux	Signes extrarénaux	Décal entre la piqure et l'apparition des signes rénaux	Antécédents	Histologie rénale	Examens paracliniques	Traitement	Évolution
Rawal et al. [10]	Femme de 61 ans	Gdème des membres inférieurs (OMI) évoluant depuis 4 mois HTA avec TA à 176/74 mmHg IRA (durée non précisée) avec syndrome néphrotique : PU/24h à 3,9g, hypoalbuminémie	Asthénie Anémie	12 mois Elle avait développé une arthrite chronique + une rétinite dans le cadre de la maladie de Lyme	-	GNMP type 1	Sérologie de Lyme positive sans plus de précision Sérologie hépatite (lesquelles ?), VIH et syphilis négatives Hypocomplémentémie Électrophorèse et immunoelectrophorèse n'avaient trouvé de gammopathie monoclonale, ANCA négatifs, Facteur rhumatoïde et cryoglobuline étaient faussement élevés (?) Sérologies hépatiques négatives Bilan immunologique négatif Le complément était non consommé Les anticorps dirigés contre <i>Borrelia burgdorferii</i> étaient positifs à IgG et négatifs à IgM	Corticothérapie : dose et durée du traitement non précises Immunosuppresseur : Quel type ? Durée du traitement ?	Aggravation du syndrome néphrotique et de l'insuffisance rénale. Elle était mise en hémodialyse
Papinemi et al. [11]	Homme de 64 ans	Gdème, Syndrome néphrotique : albumine à 11 g/L, PU/24h à 15,46g IRA avec créatinémie à 147 µmol/L (elle était à 106 µmol/L deux mois avant)	Absence de signes extrarénaux	Quelques mois (durée exacte non précisée) Il n'avait pas de réaction cutanée au point de piqure de la tique	-	Glomérulonéphrite extramembraneuse	Sérologie VIH négative L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) sans particularité ANCA négatif de même les anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG), Anti-nucléaire négatif Complément C3 légèrement consommé (0,74 g/L) Échocardiographie : insuffisance mitrale modérée avec une fraction d'éjection du VG à 65 %	Doxycycline 100 mg deux fois par jour pendant 1 mois Inhibiteur de l'enzyme de conversion La warfarine	Amélioration des œdèmes Réduction de la protéinurie avec un rapport protéinurie/créatinurie à 650 mg/mmol
McCausland et al. [8]	Femme de 57 ans	Gdème de la cheville, prise de poids de 5 kg HTA avec une TA à 184/90 mmHg Créatinémie normale à 101 µmol/L. Légère hypoalbuminémie à 34g/L. Ratio protéinurie/créatinurie à 150,2/151,2 Hématurie microscopique avec cylindre hématique	Dyspnée d'effort modérée liée probablement à la rétention hydrosodée	2 semaines. Suite à la piqure, elle avait les symptômes suivants : nausées, fatigue, céphalée et myalgies	Elle n'avait pas d'antécédents médicaux	GNMP	Sérologie VIH négative L'électrophorèse des protéines sériques (EPS) sans particularité ANCA négatif de même les anticorps anti-membrane basale glomérulaire (anti-MBG), Anti-nucléaire négatif Complément C3 légèrement consommé (0,74 g/L) Échocardiographie : insuffisance mitrale modérée avec une fraction d'éjection du VG à 65 %	Cétriaxone + corticothérapie orale (durée non précisée)	Fonction rénale normale avec un sédiment urinaire inactif 6 mois après le traitement
	Homme de 40 ans	Hématurie macroscopique TA normale à 112/81 mmHg Insuffisance rénale avec créatinémie à 124 µmol/L. Albumine correcte à 40 g/L Ratio protéinurie/créatinurie à 126/132	Éruption cutanée maculatoire au niveau de l'aisselle gauche	Une semaine. Suite à la piqure de tique, il avait des céphalées, des maux de gorge, des myalgies et une fièvre à 39,4 °C	Hématurie microscopique sans protéinurie ni hypertension artérielle avec fonction rénale normale	Néphropathie à dépôt d'IgA	Sérologie de Lyme positive à IgM Sérologie VIH, hépatites B et C négatives, ANCA, anti-nucléaire, anti-MBG négatifs. Le complément n'était pas consommé, EPS était sans particularité	Corticothérapie + doxycycline	Deux mois après le traitement, la fonction était normale et le rapport protéinurie/créatinémie passe de 1 à 0,6

Tableau 1 (Suite)

Auteurs	Âge et sexe des patients	Signes rénaux	Signes extrarénaux	Décal entre la piqûre et l'apparition des signes rénaux	Antécédents	Histologie rénale	Examens paracliniques	Traitement	Évolution
Christine et al. [12]	Homme de 64 ans	Syndrome néphrotique : albumine à 22 g/L, protéinurie/créatinurie à 648 mg/mmol. Insuffisance rénale avec créatinémie à 239 µmol/L soit un DFG selon MDRD à 23 mL/min. Hématurie microscopique avec des cylindres hématiques	-	Un an Il avait présenté quelques mois après la piqûre de tique une mono-arthrite avec des douleurs neuropathiques	-	GNMP « full-house » Néphrite interstitielle granulomateuse modérée	Cryoglobuline type II avec consommation du complément (C4 à 0,08 g/L, C3 à 0,61 g/L). Les anticorps dirigés contre <i>Borrelia</i> ont été détectés par Elisa, confirmés par le western blot. Le C3Nef est négatif. Sérologie VIH, hépatites B et C négative. Électrophorèse et immunoelectrophorèse des protéines n'avaient pas montré de gammopathie monoclonale. Les anti-nucléaires, anti-ADN natif, ANCA, et anti-MBG sont négatifs. Gamma GT à 6 fois la normale et les phosphatases alcalines (PAL) à 1,5 N. Amylase à 2 N. CIC était positif. Les anticorps dirigés contre <i>Borrelia</i> ont été détectés par Elisa confirmés par le western blot. Sérologie VIH, hépatites B et C négatives. Les ANCA, et les anti-nucléaires négatifs. IgA sérique augmentée à 2,8 N.	Corticothérapie + doxycycline pendant 8 semaines	Amélioration nette de la fonction rénale : créatinémie à 150 µmol/L, un DFG selon MDRD à 55 mL/minute. Nette amélioration du SN avec albumine qui passe de 22 à 41 g/L. L'albuminurie qui passe de 418 à 56 mg/mmol. Le sédiment urinaire devient inactif. Régression de la cryoglobuline
Davide Rolla et al. [14]	Homme de 61 ans	Insuffisance rénale avec créatinémie de 443,52 µmol/L sans anomalie quantitative de la diurèse. Acidose métabolique sévère : pH à 7,26, réserve alcaline à 6,7 mmol/L. Hématurie microscopique PU/24 h à 566 mg	Nausées, diarrhées, perte de goût	Quelques semaines avant. Il avait développé un érythème sur la jambe droite, le thorax et le visage, ainsi que des arthralgies intéressant les articulations des genoux, coudes et chevilles	Alcoolisme chronique compliqué d'une hépatopathie chronique	Néphropathie à dépôt d'IgA		Cétriaxone	Créatinémie de sortie à 308 µmol/L
Kwiatkowska et al. [15]	Homme de 37 ans	Œdèmes cruraux apparus 5 mois après la piqûre de tique. Syndrome néphrotique : PU/24 h à 4,5 g, hypoalbuminémie à 17,6 g/L et hypo-protidémie à 42 g/L. Fonction rénale normale avec DFG à 119 mL/min/1,73 m ²	Absence de signes extrarénaux	5 mois. Un érythème sur la zone de piqûre de la tique apparu un mois après	-	Lésions glomérulaires minimales (LGM)	Bilan immunologique normal de même que le bilan virologique. Les anticorps dirigés contre <i>Borrelia</i> ont été détectés par Elisa confirmés par le western blot.	Doxycycline 100 mg × 2 par jour pendant 1 mois. Méthyl-prednisone en IV (durée et dose non précisées). Prednisone per os (dose et durée non précisées)	Après deux mois de traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) seul, la protéinurie s'était aggravée à 12 g/24 h. L'évolution sous corticothérapie n'est pas précisée.

Tableau 1 (Suite)

Auteurs	Âge et sexe des patients	Signes rénaux	Signes extrarénaux	Délat entre la piqure et l'apparition des signes rénaux	Antécédents	Histologie rénale	Examens paracliniques	Traitement	Évolution
Florens et al. [13]	Femme de 65 ans	Syndrome œdémateux aigu Syndrome néphrotique : hypoalbuminémie à 12 g/L et PU/24 h à 7,03 g Insuffisance rénale avec créatinémie de 1,5 mg/dL Le sédiment urinaire était inactif	Asthénie Eruption cutanée de la jambe droite apparue deux ans auparavant Neuropathie périphérique douloureuse à la jambe droite	Neuf ans	Hypertension artérielle (HTA) Dyslipidémie Gonarthrose bilatérale Coxarthrose gauche Aucune prise de médicaments pouvant induire des lésions de LGM	LGM PCR <i>Borrelia</i> sur les pièces de biopsie rénale et cutanée était négative	Sérologie VIH, hépatites B et C, EBV négative ANCA sont négatifs. Le complément était non consommé Recherche de cryoglobuline positive (IgM kappa monoclonale et IgG polyclonale) EPS : augmentation oligoclonale : IgM et IgG lambda Histologie cutanée : une infiltration dermique diffuse composée principalement de lymphocytes T CD3 +/CD5 +, mélangés à de nombreux plasmocytes polyclonaux CD79a + CD138 + (exprimant des quantités comparables de chaînes légères kappa et lambda) et moins de lymphocytes B CD20+ suggérant une acrodermatite chronique atrophique Les anticorps dirigés contre <i>Borrelia</i> ont été détectés par ELISA confirmés par le western blot Le scanner du corps entier n'avait pas trouvé de lymphome	Céftiaxone 2 g par jour pendant 21 jours Corticothérapie à 1 mg/kg/jour avec décroissance progressive. La durée totale de la corticothérapie était de 12 mois	Évolution favorable : J51, la PU/24 h était à 0,11 g, à J115, elle était à 0,03 g Après trois ans de suivi, la protéinurie était toujours non significative

[51–53]. Dans l'observation de membrano-proliférative associée à une cryoglobulinémie de type II, il était noté des lésions de néphrite interstitielle granulomateuses, malheureusement la PCR de l'ADN *B. burgdorferi* n'a pas été faite sur la pièce de biopsie [12]. Il est démontré que la lipoprotéine de surface OspA induit une translocation du facteur nucléaire NF- κ B au niveau des cellules endothéliales, favorisant ainsi l'infiltration intense et persistante de cellules inflammatoires dans les tissus envahis [49]. L'exemple pathologique le plus connu est la vascularite lymphocytaire cérébrale. Elle résulte d'une infiltration lymphocytaire périvasculaire et vasculaire des artères leptoméningées et peut parfois se compliquer d'anévrismes intracrâniens [54]. Aucune lésion vasculaire rénale similaire n'a été rapportée.

5. Analyse des cas rapportés de la néphrite de Lyme chez l'humain

Devant une littérature rarissime de l'atteinte rénale due au *B. burgdorferi*, et des présentations cliniques parfois déroutantes, poser le diagnostic de néphrite de Lyme peut s'avérer difficile. Les deux premiers cas cliniques rapportés nous en donnent un large aperçu (Tableau 1). Le premier tire sa particularité dans la sobriété des signes rénaux qui sont, pour ainsi dire, un peu noyés par les signes extrarénaux alors que le second, en raison de sa présentation initiale de syndrome néphritique aigu associé à des signes ORL et des arthralgies migratrices avec des antistreptolysines positifs, avait initialement fait évoquer une glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique. Le diagnostic a été finalement redressé devant l'enrichissement de la symptomatologie avec l'apparition de signes neurologiques et cardiologiques. Le fait que l'atteinte rénale survienne dans un contexte de dysfonction multi-organes est très en faveur de l'hypothèse physiopathologique de dépôts de CIC, d'ailleurs mis en évidence dans cinq observations. Celle de Christine A et al. est la plus illustrative. L'intervalle qui sépare le début de la piqûre et l'apparition des symptômes est aussi un argument fort de l'hypothèse de dépôts de complexes immuns.

L'imputabilité du *B. burgdorferi* dans les deux observations de prolifération endocapillaire avec dépôts d'IgA n'est pas clairement établie dans la mesure où dans l'une, le patient avait un antécédent d'hématurie microscopique et, dans l'autre, il était porteur d'une hépatopathie chronique alcoolique (Tableau 1).

5. La néphrite de Lyme chez le chien

Sur un échantillon de 919 sérums de chiens provenant de toute la France, la séroprévalence du *B. burgdorferi* est de 1,09 % [55]. La plupart des chiens infectés ne présentent pas de signes de maladie de Lyme. Seuls 5 % sont symptomatiques et moins de 2 % développent une néphrite de Lyme [56]. Cette dernière est mieux connue chez le chien non pas seulement par sa fréquence, mais surtout par sa gravité car l'évolution est le plus souvent fatale. Les premiers cas ont été décrits entre 1987 et 1988 [57,58]. La présentation clinico-biologique est celle d'un syndrome néphritique aigu avec une hypertension artérielle parfois maligne, une oligo-anurie, des complications thrombo-emboliques et une insuffisance rénale sévère [56]. Les lésions histologiques rénales associent une glomérulonéphrite membrano-proliférative avec dépôts sous-endothéliaux de C3, d'IgG et d'IgM, une néphrite interstitielle aiguë lympho-plasmocytaire et une nécrose tubulaire aiguë et diffuse [5,57,59]. L'examen immunohistochimique des biopsies rénales des cas suspects par l'utilisation d'anticorps de lapin a permis de détecter, dans 84 % des cas, des antigènes spécifiques de Lyme, notamment p83, p34 (OspB) et p31 (OspA) [56]. Les chiens symptomatiques de la maladie de Lyme ont des CIC plus spécifiques que ceux qui ne le sont pas [56]. Les antigènes

impliqués dans la formation des complexes immuns sont p39, p41 (flagelline), p22 et p31 (OspA) [56]. En outre, il existe une homologie de séquence d'acides aminés entre OspA et la protéine *M. streptococcus* [60]. Tout comme chez l'homme, la néphropathie semble être médiée par le dépôt de complexes immuns. Celui-ci pourrait se faire après piégeage soit d'un antigène cationique du *B. burgdorferi*, soit d'un CIC. Des antigènes du *B. burgdorferi* ont été détectés dans les cellules tubulaires et dans les urines [56]. Ceci pourrait expliquer la nécrose tubulaire et la néphrite interstitielle aiguë.

Bien que les chiens de races Labradors et Golden Retrievers soient prédisposés à la néphrite de Lyme, il n'existe pas pour le moment de modèle expérimental [56]. La prédisposition génétique est bien démontrée chez les patients atteints d'arthrite de Lyme résistante aux antibiotiques. En effet, ils ont des molécules d'HLA-DRB1 qui se lient à un épitope de la protéine de surface OspA (OspA163-175), générant une forte réponse immunitaire humorale et cellulaire [60].

En somme, la néphrite de Lyme chez le chien partage de nombreuses similitudes avec celle de l'homme, mais toutes deux ne sont pas entièrement comprises à l'état actuel de la connaissance tant sur la physiopathologie que sur les facteurs prédisposants.

6. Conclusion

La néphrite de Lyme existe bien chez l'humain. Compte tenu du nombre extrêmement réduit de cas décrits, il est tentant de dire qu'elle est rare, voire exceptionnelle. Toutefois, il se pourrait que sa fréquence exacte soit sous-évaluée et qu'une part des glomérulonéphrites dites idiopathiques soit en réalité des néphrites de Lyme. Le dépôt de complexes immuns semble être le principal mécanisme lésionnel. L'hypothèse selon laquelle le *B. burgdorferi* induirait une augmentation d'expression podocytaire de B7-1 reste à confirmer par des études expérimentales. Et si elle venait à l'être avec des marquages d'immunohistochimies fiables, un traitement par la protéine recombinante CTLA4-Ig (bélatacept) serait d'une grande utilité. Les lésions histologiques rénales regroupent les néphropathies à dépôts de complexes immuns dans toutes ses formes (vascularite post-infectieuse, dépôts endo-, exo- et membraneux, avec ou sans cryoglobulinémie), la podocytopathie et les néphrites tubulo-interstitielles granulomateuses. L'équivalent rénal de la vascularite lymphocytaire cérébrale, bien qu'il ne soit pas encore décrit, reste théoriquement possible.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977;20:7–17.
- [2] Krupka M, Zachova K, Weigl E, Raska M. Prevention of lyme disease: promising research or sisyphian task? *Arch Immunol Ther Exp* 2011;59:261–75.
- [3] Johnson L, Wilcox S, Mankoff J, Stricker RB. Severity of chronic lyme disease compared to other chronic conditions: a quality of life survey. *Peer J* 2014;2:322.
- [4] World Health Organization, Regional Office for Europe, Lindgren E, Jaenson T. Lyme Borreliosis in Europe: Influences and climate change, epidemiology ecology and adaptation measures. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2006.
- [5] Dambach DM, Smith CA, Lewis RM, Van Winkle TJ. Morphological, immunohistochemical, and ultrastructural characterization of a distinctive renal lesion in dogs putatively associated with *Borrelia burgdorferi* infections: 49 cases (1987–1992). *Vet Pathol* 1997;34:85–96.
- [6] 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.

- [7] Kelly B, Finnegan P, Cormican M, Callaghan J. Lyme disease and glomerulonephritis. *Ir Med J* 1999;92:372.
- [8] Mc Causland FR, Niedermaier S, Bijol V, Rennke H, Mary E, Choi. et al. Lyme disease-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3054–6.
- [9] Kirmizis D, Efstratiadis G, Economidou D, Diza-Mataftsi E, Leontsini M, Memmos D. MPGN secondary to LYME disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:544–51.
- [10] Rawal B, Rovner L, Thakar C, Pollock J. MPGN and nephrotic syndrome (NS) secondary to Lyme disease (LD). *Am J Kidney Dis* 2008;51:A83.
- [11] Papineni P, Doherty T, Pickett T, Toth T, Boddana P. Membranous glomerulonephritis secondary to *Borrelia burgdorferi* infection presenting as nephrotic syndrome. *NDT Plus* 2010;3:105–6.
- [12] Schneider CA, Wiemer J, Seibt-Meisich S, Brückner W, Amann K, Scherberich JE. *Borrelia* and nephropathy: cryoglobulinaemic membranoproliferative glomerulonephritis responsive to doxycyclin in active Lyme disease. *Clin Kidney J* 2013;6:77–80.
- [13] Florens N, Lemoine S, Guebre-Egziabher F, Valour F, Kanitakis J, Rabeyrin M, et al. Chronic Lyme borreliosis associated with minimal change glomerular disease: a case report. *BMC Nephrol* 2017;18:51.
- [14] Rolla D, Conti N, Ansaldo F, Panaro L, Lusenti T. Post-infectious glomerulonephritis presenting as acute renal failure in a patient with Lyme disease. *J Renal Inj Prev* 2014;3:17–20.
- [15] Kwiatkowska E, Gołembiewska E, Ciechanowski K, Kedzierska K. Minimal-change disease secondary to *Borrelia burgdorferi*. *Infection* 2012;2012:294532.
- [16] 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.
- [17] Radolf JD, Caimano MJ, Stevenson B, Hu LT. Of ticks, mice and men: understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes. *Nat Rev Microbiol* 2012;10:87–99.
- [18] Casjens SR, Eggers CH, Schwartz I. In: Samuels DS., Radolf JD., editors. *Borrelia: molecular biology, host interaction, and pathogenesis*. Norfolk, UK: Caister Academic; 2010. p. 27–53.
- [19] Gheradini F, Boylan J, Lawrence K, Skare J. In: Samuels DS., Radolf JD., editors. *Borrelia: molecular biology, host interaction, and pathogenesis*. Norfolk, UK: Caister Academic; 2010. p. 103–38.
- [20] Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JP, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease – a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982;216:1317–9.
- [21] Burgdorfer W, Hayes SF, Corwin D. Pathophysiology of the Lyme disease spirochete. *Borrelia burgdorferi*, in ixodid ticks. *Rev Infect Dis* 1989;11:S1442–50.
- [22] Patrican LA. Absence of Lyme disease spirochetes in larval progeny of naturally infected *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) fed on dogs. *J Med Entomol* 1997;34:52–5.
- [23] Piesman J, Schwan TG. In: Samuels DS., Radolf JD., editors. *Borrelia: molecular biology, host interaction, and pathogenesis*. Norfolk, UK: Caister Academic; 2010. p. 251–78.
- [24] Kurtenbach K, Hanincova K, Tsao JI, Margos G, Fish D, Ogden NH. Fundamental processes in the evolutionary ecology of Lyme borreliosis. *Nature Rev Microbiol* 2006;4:660–9.
- [25] Weis JJ, Bockenstedt LK. In: Samuels DS., Radolf JD., editors. *Borrelia: molecular biology, host interaction, and pathogenesis*. Norfolk, UK: Caister Academic; 2010. p. 413–41.
- [26] Petzke MM, Brooks A, Krupna MA, Mordue D, Schwartz I. Recognition of *Borrelia burgdorferi*, the Lyme disease spirochete, by TLR7 and TLR9 induces a type I IFN response by human immune cells. *J Immunol* 2009;183:5279–92.
- [27] Shin OS, Isberg RR, Akira S, Uematsu S, Behera AK, Hu LT. Distinct roles for MyD88 and Toll-like receptors 2, 5, and 9 in phagocytosis of *Borrelia burgdorferi* and cytokine induction. *Infect Immun* 2008;76:2341–51.
- [28] Tilly K, Rosa PA, Stewart PE. Biology of infection with *Borrelia burgdorferi*. *Infect Dis Clin North Am* 2008;22:217–34.
- [29] Kraiczya P, Stevenson B. Complement regulator-acquiring surface proteins of *Borrelia burgdorferi*: Structure, function and regulation of gene expression. *Ticks Tick Borne Dis* 2013;4:26–34.
- [30] Lawrenz MB, Wooten RM, Zachary JF, Drouin SM, Weis JJ, Watsel RA, et al. Effect of complement component C3 deficiency on experimental Lyme borreliosis in mice. *Infect Immun* 2003;71:4432–40.
- [31] Woodman ME, Cooley AE, Miller JC, Lazarus JJ, Tucker K, Bykowski T, et al. *Borrelia burgdorferi* binding of host complement regulator factor H is not required for efficient mammalian infection. *Infect Immun* 2007;75:3131–9.
- [32] Guo X, Booth LJ, Paley MA, Wang X, DePonte K, Fikrig E, et al. Inhibition of neutrophil function by two tick salivary proteins. *Infect Immun* 2009;77:2320–9.
- [33] Kotsyfakis M, Sa-Nunes A, Francischetti IMB, Mather TN, Andersen JF, Ribeiro JMC. Antiinflammatory and immunosuppressive activity of sialostatin L, a salivary cystatin from the tick *Ixodes scapularis*. *J Biol Chem* 2006;281:26298–307.
- [34] Hellwage J, Meri T, Heikkilä T, Alitalo A, Panelius J, Lahdenne P, et al. The complement regulator factor H binds to the surface protein OspE of *Borrelia burgdorferi*. *J Biol Chem* 2001;276:8427–35.
- [35] Kraiczya P, Hellwage J, Skerka C, Becker H, Kirschfink M, Simon MM, et al. Complement resistance of *Borrelia burgdorferi* correlates with the expression of BbCRASP 1, a novel linear plasmid-encoded surface protein that interacts with human factor H and FHL 1 and is unrelated to Erp proteins. *J Biol Chem* 2004;279:2421–9.
- [36] Coleman JL, Gebbia JA, Piesman J, Degen JL, Bugge TH, Benach JL. Plasminogen is required for efficient dissemination of *B. burgdorferi* in ticks and for enhancement of spirochetemia in mice. *Cell* 1997;89:1111–9.
- [37] Kereveur A, Myara I. Physiopathologie des immuns-complexes circulants. *Eurobiologiste* 1995;29(215):51–8.
- [38] Villiers C. C3, protéine du complément : une molécule aux multiples capacités. *Med Sci* 1995;11:1419–29.
- [39] Stone BL, Brissette CA. Host immune evasion by Lyme and relapsing fever *Borreliae*: findings to lead future studies for *Borrelia miyamotoi*. *Front Immunol* 2017;8:12.
- [40] Steere AC, Hardin JA, Malawista SE. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis: cryoimmunoglobulins and clinical activity of skin and joints. *Science* 1977;196:1121–2.
- [41] Hardin JA, Steere AC, Malawista SE. Immune complexes and the evolution of Lyme arthritis: dissimulation and localization of abnormal C1q binding activity. *N Engl J Med* 1979;301:1358–63.
- [42] Komdeur R, Zijlstra JG, van der Werf TS, Ligtenberg JJ, Tulleken JE. Immunosuppressive treatment for vasculitis associated with Lyme borreliosis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:721.
- [43] Anguita J, Roth R, Samanta S, Gee RJ, Barthold SW, Mamula M, et al. B7-1 and B7-2 monoclonal antibodies modulate the severity of murine Lyme arthritis. *Infect Immun* 1997;65:3037–41.
- [44] Reiser J, Gersdorf G, Loos M, Oh J, Asanuma K, Giardino L, et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2004;113:1390–7.
- [45] Verstak B, Nagpal K, Bottomley SP, Golenbock DT, Hertzog PJ, Mansell A. MyD88Adapter-like (Mal)/TIRAP interaction with TRAF6 is critical for TLR2- and TLR4-mediated NF- κ B proinflammatory responses. *J Biol Chemistry* 2009;284:2419–3203.
- [46] Baye E, Gallazzini M, Delville M, Legendre C, Terzi F, Canaud G. The costimulatory receptor B7-1 is not induced in injured podocytes. *Kidney Int* 2016;90:1037–44.
- [47] Noctone JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1994;330:229–34.
- [48] Yang LH, Weis E, Eichwald CP, Kolbert D, Persing H, Weis JJ. Heritable susceptibility to severe *Borrelia burgdorferi*-induced arthritis is dominant and is associated with persistence of large numbers of spirochetes in tissues. *Infect Immun* 1994;62:492.
- [49] Barthold SW, Persing DH, Armstrong AL, Peeples RA. Kinetics of *Borrelia burgdorferi* dissemination and evolution of disease after intradermal inoculation of mice. *Am J Pathol* 1991;139:263.
- [50] Wooten RM, Modur VR, McIntyre TM, Weis JJ. *Borrelia burgdorferi* outer membrane protein A induces nuclear translocation of nuclear factor- κ B and inflammatory activation in human endothelial cells. *J Immunol* 1996;157:4584–90.
- [51] Zanchi AC, Gingold AR, Neil D, Albert D. Min. Necrotising granulomatous hepatitis as an unusual manifestation of Lyme disease. *Dig Dis Sci* 2007;52:2629–32.
- [52] Mokry M, Flaschka G, Kleinert G, Kleinert R, Fazekas F, Kopp W. Chronic Lyme disease with an expansive granulomatous lesion in the cerebellopontine angle. *Neurosurgery* 1990;27:446–51.
- [53] Moreno C, Kutzner H, Palmedo G, Goerttler E, Carrasco L, Requena L. Interstitial granulomatous dermatitis with histiocytic pseudorosettes: a new histopathologic pattern in cutaneous borreliosis. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA sequences by a highly sensitive PCR-ELISA. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:376–84.
- [54] Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ, Marjamäki M, Sonninen P, Nikoskelainen J, et al. Intracranial aneurysms in three patients with disseminated Lyme borreliosis: cause or chance association? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:636–42.
- [55] Pantchev N, Schaper R, Limousin S, Norden N, Weise M, Lorentzen L. Occurrence of dirofilariasis and tick-borne infections caused by *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Ehrlichia canis* in domestic dogs in France: Results of a countrywide serologic survey. *Parasitol Res* 2009;105:S101–13.
- [56] Littman MP, VMD, DACVIM. Lyme nephritis. *J Vet Emerg Crit Care* 2013;2:163–73.
- [57] Grauer GF, Burgess EC, Cooley AJ, Hagee JH. Renal lesions associated with *Borrelia burgdorferi* infection in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1988;193:237–9.
- [58] Magnarelli LA, Anderson JF, Schreier AB, Ficke CM. Clinical and serologic studies of canine borreliosis. *J Am Vet Med Assoc* 1987;191:1089–94.
- [59] Chou J, Wunschmann A, Hodzic E, Borjesson DL. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in tissues from dogs with presumptive Lyme borreliosis. *J Am Vet Med Assoc* 2006;229:1260–9.
- [60] Steere AC, Drouin EE, Glickstein LJ. Relationship between immunity to *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A (OspA) and Lyme arthritis. *Clin Inf Dis* 2011;52:S259–65.