

TABLE DES MATIERES

Introduction

15

Chapitre I : Le genre *Ehrlichia*

17

| | |
|--|----|
| <u>I. <i>Ehrlichia canis</i></u> | 17 |
| <u>A. Agent étiologique</u> | 17 |
| 1. Structure – Morphologie d' <i>Ehrlichia canis</i> | 17 |
| 2. Historique | 18 |
| 3. Taxinomie | 18 |
| 4. Caractéristiques culturales et biochimiques | 19 |
| <u>B. Epidémiologie</u> | 20 |
| 1. Répartition géographique de la maladie canine | 20 |
| 2. Vecteur | 20 |
| a. Répartition géographique des vecteurs | 20 |
| b. Hôtes | 20 |
| c. Cycle de <i>Rhipicephalus sanguineus</i> | 21 |
| d. Contamination de la tique | 22 |
| e. Conditions de transmission | 22 |
| f. Organes infectés | 23 |
| g. Formes rencontrées | 23 |

| | |
|--|----|
| 3. Facteurs favorisants | 23 |
| 4. Les réservoirs | 23 |
| 5. Répartition des cas cliniques dans l'année | 24 |
| <u>C. Physiopathologie</u> | 24 |
| <u>D. Aspects cliniques de l'infection chez le chien</u> | 25 |
| 1. Symptômes | 25 |
| a. Phase aiguë | 25 |
| b. Phase subaiguë | 26 |
| c. Phase chronique | 27 |
| d. Portage asymptomatique | 28 |
| 2. Modifications biochimiques et urinaires | 28 |
| 3. Modifications hématologiques | 29 |
| <u>E. Diagnostic</u> | 29 |
| 1. Lésions | 29 |
| a. Lésions médullaires | 29 |
| b. Cytologie médullaire et stade clinique | 30 |
| b1. Phase aiguë | 30 |
| b2. Phase chronique légère | 31 |
| b3. Phase chronique sévère | 31 |
| c. Autres lésions | 31 |
| c1. Plasmocytose | 31 |
| c2. Nœuds lymphatiques | 31 |
| c3. Rate | 32 |
| c4. Rein | 32 |
| c5. Foie | 32 |
| c6. Vaisseaux | 32 |
| c7. Cœur | 32 |
| c8. Poumons | 33 |
| 2. Electrophorèse des protéines | 33 |

| | |
|--|----|
| 3. Diagnostic direct | 33 |
| a. Etalement sanguin | 33 |
| b. Inconvénients de la technique et amélioration | 34 |
| b1. Technique de leucoconcentration | 34 |
| b2. Frottis d'organe | 34 |
| b3. Mise en culture | 34 |
| 4. Diagnostic sérologique | 35 |
| 5. La PCR ou polymerase chain reaction | 35 |
| a. L'hybridation moléculaire et les sondes nucléiques | 36 |
| b. L'amplification génique | 37 |
| c. Application à l'ehrlichiose | 37 |
| | |
| <u>F. Pronostic</u> | 38 |
| | |
| <u>G. Traitements</u> | 38 |
| 1. L'imidocarbe : CARBESIA ND | 38 |
| 2. Les tétracyclines | 38 |
| 3. Traitements adjuvants | 39 |
| | |
| <u>H. Prévention</u> | 40 |
| 1. Prophylaxie médicale | 40 |
| a. Usage des tétracyclines | 40 |
| b. Vaccin | 40 |
| 2. Prophylaxie sanitaire | 40 |
| a. Contrôle des tiques en milieu extérieur | 40 |
| b. Sur l'hôte | 41 |
| c. Quarantaine et sérologie | 41 |
| | |
| <u>II. Les autres <i>Ehrlichia</i> du chien</u> | 42 |
| | |
| <u>A. <i>Ehrlichia platys</i></u> | 42 |

| | |
|--|----|
| 1. Agent étiologique | 42 |
| 2. Epidémiologie | 42 |
| 3. Clinique | 42 |
| 4. Diagnostic | 43 |
| 5. Traitement | 43 |
| <u>B. Agent de l'ehrlichiose canine atypique</u> | 43 |
| 1. Agent étiologique | 43 |
| 2. Clinique | 44 |
| 3. Traitement | 44 |
| <u>C. <i>Ehrlichia ewingii</i></u> | 44 |
| 1. Agent étiologique | 44 |
| 2. Epidémiologie | 45 |
| 3. Clinique | 45 |
| 4. Diagnostic | 45 |
| 5. Traitement | 46 |
| <u>D. <i>Ehrlichia equi</i></u> | 46 |
| <u>E. <i>Ehrlichia risticii</i></u> | 46 |
| <u>III. Pathologie comparée avec l'homme</u> | 48 |
| <u>A. Agents étiologiques de l'ehrlichiose humaine</u> | 48 |
| <u>B. Transmission à l'homme</u> | 48 |
| <u>C. Clinique chez l'homme</u> | 49 |
| 1. Symptômes | 49 |

| | |
|--|----|
| 2. Modifications biochimiques, hématologiques et urinaires | 50 |
| <u>D. Diagnostic chez l'homme</u> | 50 |
| <u>E. Traitements chez l'homme</u> | 51 |
| <u>F. Prévention chez l'homme</u> | 51 |

Chapitre II : Le genre *Bartonella*

53

| | |
|--|----|
| <u>I. Agent étiologique</u> | 53 |
| <u>A. Structure – Morphologie des bactéries du genre <i>Bartonella</i></u> | 53 |
| <u>B. Historique</u> | 53 |
| <u>C. Taxinomie</u> | 54 |
| <u>D. Caractéristiques culturelles et biochimiques</u> | 56 |
| <u>II. Etude de la bartonellose canine</u> | 56 |
| <u>A. Epidémiologie chez le chien</u> | 56 |
| 1. Facteurs favorisants | 56 |
| 2. Vecteurs | 57 |
| 3. Réservoir | 57 |
| <u>B. Physiopathologie</u> | 58 |
| 1. Mécanisme d'invasion des érythrocytes | 58 |

| | |
|--|----|
| a. Adhésion aux érythrocytes | 58 |
| b. Invasion des érythrocytes | 59 |
| c. Le locus de l'invasion et position intra-érythrocytaire | 59 |
| d. Facteur de virulence | 60 |
| 2. Invasion des cellules endothéliales et induction de la croissance vasoproliférative | 61 |
| a. Adhésion et invasion des cellules endothéliales | 61 |
| b. Induction de la croissance vasoproliférative | 61 |
| | |
| <u>C. Clinique chez le chien</u> | 63 |
| 1. Clinique due à <i>Bartonella vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i> | 63 |
| a. Symptômes | 63 |
| b. Résultats des examens complémentaires | 63 |
| c. Modifications des paramètres biochimiques, hématologiques et urinaires | 63 |
| d. Modifications histologiques | 64 |
| 2. Clinique due à <i>Bartonella henselae</i> | 64 |
| a. Symptômes | 64 |
| b. Résultats des examens complémentaires | 64 |
| c. Modifications des paramètres biochimiques, hématologiques et urinaire | 64 |
| d. Modifications histologiques | 65 |
| | |
| <u>D. Diagnostic chez le chien</u> | 65 |
| | |
| <u>E. Pronostic</u> | 65 |
| | |
| <u>F. Traitement chez le chien</u> | 65 |
| | |
| <u>G. Prévention chez le chien</u> | 66 |
| | |
| <u>III. Pathologie comparée avec l'homme</u> | 66 |

| | |
|------------------------------------|----|
| <u>A. Clinique chez l'homme</u> | 66 |
| <u>B. Diagnostic chez l'homme</u> | 70 |
| 1. Diagnostic anatomo-pathologique | 70 |
| 2. Isolement | 70 |
| 3. PCR | 71 |
| 4. Sérologie | 71 |
| <u>C. Traitement chez l'homme</u> | 72 |
| <u>D. Prévention chez l'homme</u> | 73 |
| <u>E. Risques de zoonoses ?</u> | 74 |

Chapitre III : Le genre

| | |
|------------------------------------|----|
| <u>Haemobartonella</u> | 75 |
| <u>I. Agent étiologique</u> | 75 |
| <u>A. Morphologie – Structure</u> | 75 |
| <u>B. Taxinomie</u> | 76 |
| <u>II. Epidémiologie</u> | 76 |
| <u>A. Répartition géographique</u> | 76 |
| <u>B. Mode de transmission</u> | 76 |

| | |
|--|----|
| <u>C. Vecteurs et réservoirs</u> | 77 |
| <u>III. Physiopathologie</u> | 77 |
| <u>IV. Clinique chez le chien</u> | 78 |
| <u>A. Symptômes</u> | 78 |
| <u>B. Modifications des paramètres biochimiques, hématologiques et urinaires</u> | 79 |
| <u>V. Diagnostic</u> | 79 |
| <u>VI. Pronostic</u> | 80 |
| <u>VII. Traitement</u> | 80 |
| <u>VIII. Prévention</u> | 81 |

Chapitre IV : Les rickettsioses

83

| | |
|------------------------------------|----|
| <u>I. Agent étiologique</u> | 83 |
| <u>A. Structure- Morphologie</u> | 83 |
| <u>B. Historique</u> | 83 |
| <u>C. Taxinomie</u> | 83 |

| | |
|--|----|
| <u>D. Caractéristiques culturelles et biochimiques</u> | 84 |
|--|----|

II. Les fièvres boutonneuses 85

A. Les fièvres boutonneuses canines 85

1. Epidémiologie des fièvres boutonneuses 85

a. Répartition géographique des maladies 85

b. Réservoir des Rickettsies 86

c. Vecteurs 86

c1. Cycle des tiques dures 87

d. Contamination des carnivores 87

e. Facteurs favorisants 88

2. Physiopathologie 88

3. Clinique chez le chien 89

a. Fièvre pourprée des montagnes rocheuses 89

a1. Symptômes 89

a2. Modifications des paramètres biochimiques, hématologiques et urinaire 90

b. Fièvre boutonneuse méditerranéenne 91

4. Diagnostic des fièvres boutonneuses 91

5. Evolution et pronostic des Rickettsioses 93

6. Traitement des fièvres boutonneuses 93

7. Prévention des fièvres boutonneuses 93

B. Pathologie comparée chez l'homme 94

1. Epidémiologie 94

2. Clinique chez l'homme des fièvres boutonneuses 95

a. Fièvre pourprée des montagnes rocheuses 95

b. Fièvre boutonneuse méditerranéenne 95

3. Diagnostic des Rickettsioses chez l'homme 96

4. Traitement des Rickettsioses chez l'homme 96

5. Prévention chez l'homme 96

III. Rickettsioses du groupe typhus 97

A. Taxonomie 97

B. Maladie chez les animaux 97

C. Pathologie comparée chez l'homme 97

Chapitre V : *Francisella tularensis*

99

I. Agent étiologique 99

A. La bactérie 99

B. Historique 99

C. Taxinomie 100

D. Caractéristiques culturelles et biochimiques 100

1. Culture 100

2. Sensibilité 101

3. Antibiotypie 101

II. Epidémiologie 102

A. Répartition géographique 102

B. Espèces infectées 104

| | |
|--|-----|
| <u>C. Les vecteurs et réservoirs</u> | 104 |
| <u>D. Contamination des carnivores domestiques</u> | 105 |
| <u>E. Transmission</u> | 106 |
| 1. Sources de matières virulente | 106 |
| 2. Voies de transmission | 106 |
| a. Pénétration percutanée | 106 |
| b. Pénétration par la muqueuse oculaire | 106 |
| c. Pénétration par la muqueuse respiratoire | 106 |
| d. Pénétration par la muqueuse oro-pharyngée | 107 |
| <u>III. Physiopathologie</u> | 107 |
| <u>IV. Clinique chez le chien</u> | 107 |
| <u>A. Symptômes</u> | 107 |
| <u>B. Modifications des paramètres biochimiques, hématologiques et urinaires</u> | 108 |
| <u>C. Lésions</u> | 108 |
| <u>V. Clinique chez l'homme</u> | 108 |
| <u>A. Manifestations ulcéroglandulaires</u> | 108 |
| <u>B. Manifestations pulmonaires</u> | 108 |

| | |
|--|-----|
| <u>C. Autres manifestations</u> | 109 |
| <u>VI. Diagnostic</u> | 109 |
| <u>A. Culture (diagnostic direct)</u> | 109 |
| <u>B. Histologie (diagnostic direct)</u> | 110 |
| <u>C. Techniques de mise en évidence des anticorps ou de recherche de l'immunité cellulaire (diagnostic indirect)</u> | 110 |
| 1. Mise en évidence des anticorps | 110 |
| 2. Recherche de l'immunité à médiation cellulaire | 111 |
| <u>D. Techniques de mise en évidence de l'antigène (diagnostic direct)</u> | 112 |
| 1. Techniques d'immunofluorescence | 112 |
| 2. Hybridation de sondes oligonucléotidiques complémentaires de séquences d'ARN ribosomal spécifique (16SrRNA Hybridation) | 113 |
| 3. Microscopie électronique | 113 |
| <u>VII. Pronostic chez l'homme</u> | 114 |
| <u>VIII. Traitements</u> | 114 |
| <u>A. Traitements chez le chien</u> | 114 |
| <u>B. Traitement chez l'homme</u> | 115 |
| <u>IX. Prévention</u> | 115 |

A. Chez l'animal 115

B. Chez l'homme 115

Conclusions 117

Bibliographie

119

Figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Classification des principales bactéries hémotropes d'après (3) | 16 |
| Figure 2 : Cycle de <i>Rhipicephalus sanguineus</i> | 21 |

Tableaux

| | |
|---|-----|
| Tableau I : Traitements antibiotiques utilisables lors d'ehrlichiose canine | 39 |
| Tableau II : Tableau récapitulatif des espèces du genre <i>Ehrlichia</i> isolées chez le chien et des signes cliniques correspondants | 47 |
| Tableau III : Infections à <i>Bartonella</i> chez l'homme : réservoirs et vecteurs d'après (67) | 55 |
| Tableau IV : Infections à <i>Bartonella</i> chez l'homme | 67 |
| Tableau V : Antibiotypie de <i>Francisella tularensis</i> | 102 |

Introduction

Avec les moyens d'investigations biologiques actuellement mis à notre disposition dans la pratique de la médecine vétérinaire, nous diagnostiquons de plus en plus fréquemment de « nouvelles » maladies. On redécouvre ainsi de nombreuses pathologies qui n'étaient pas ou plus diagnostiquées il y a encore quelques dizaines d'années.

Un exemple flagrant est la recherche de maladies entraînant des modifications hématologiques importantes. Ainsi, on diagnostique de plus en plus souvent des maladies dues aux bactéries hémotropes, que ce soit chez le chien ou le chat.

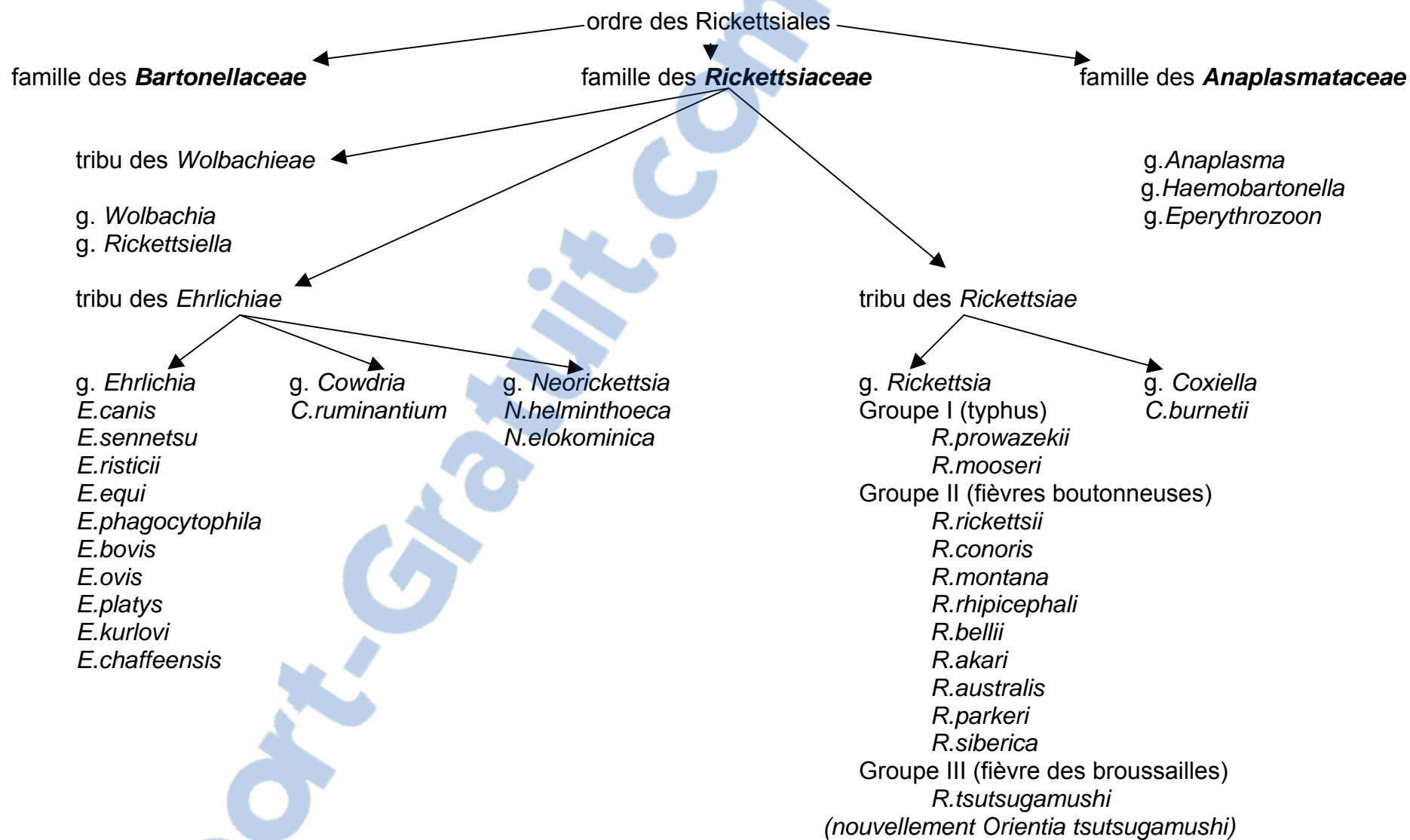
On entend par bactérie hémotrope, une bactérie qui est en position intra-cellulaire ou péri-cellulaire et dont le sang est le réservoir. Ces bactéries sont à distinguer des bactéries hémotrophes qui, elles, ont besoin de sang pour se multiplier et qui sont donc responsables de maladies septicémiques.

Les cellules sanguines infectées peuvent être les érythrocytes comme les leucocytes ou les plaquettes.

Nombre de bactéries appartenant à l'ordre des *Rickettsiales* (figure 1) répondent à cette définition de bactéries hémotropes : on retrouve les *Bartonella*, les *Haemobartonella*, les *Rickettsia*, les *Ehrlichia* et, n'appartenant pas au même ordre, *Francisella tularensis*.

Le but de ce travail est donc de recenser les bactéries hémotropes décrites dans l'espèce canine, d'en rappeler les principales caractéristiques bactériologiques, biologiques et cliniques chez le chien et d'exposer certains éléments de pathologie comparée chez l'homme.

Figure 1 : Classification des principales bactéries hémotropes d'après (3)



CHAPITRE I : Le genre *Ehrlichia*

(2, 3, 6, 9, 11, 14, 16, 17, 19, 24, 25, 26, 29, 33, 34, 36, 37, 38, 43, 44, 45, 46, 49, 55, 57, 60, 66, 69)

Les bactéries du genre *Ehrlichia* sont responsables chez le chien de l'ehrlichiose, une maladie systémique transmise au chien par des tiques. La principale espèce mise en cause chez le chien est *Ehrlichia canis*. C'est une rickettsie parasite intracellulaire obligatoire des cellules mononuclées (leucocytes) des Canidés sauvages et domestiques. Cliniquement, les signes sont multiples et varient en fonction du stade d'évolution. D'autres espèces d'*Ehrlichia* ont été décrites chez le chien mais présentent une incidence moindre en clinique canine.

I. *Ehrlichia canis*

A. Agent étiologique

1. Structure - Morphologie d' *Ehrlichia canis*

En microscopie optique, *Ehrlichia canis* est une bactérie immobile, Gram négatif et qui, à la coloration de May-Grünwald-Giemsa, apparaît comme une inclusion cellulaire basophile (pourpre violine, rouge, lilas ou bleu foncé selon le stade de développement de la bactérie).

Les *Ehrlichiae* se présentent sous 3 formes morphologiques successives en fonction du stade du cycle :

- le corps élémentaire (0,5 μm) : c'est un élément ovoïde, limité par une double membrane et enfermé dans une vacuole qui l'isolent du cytoplasme de la cellule hôte. Le cytoplasme de la bactérie contient des granules qui sont en fait des fibrilles d' ADN regroupées en nucléide.
- le corps initial (0,5 – 2,5 μm) : c'est la forme intermédiaire et il est constitué de sous-unités. Le résultat de la multiplication d'un corps élémentaire (par division binaire) constitue le corps initial.

- les morulas (4 μm) : ce sont les formes mures de la bactérie. Elles renferment 2 à 40 corps élémentaires (ronds ou ovoïdes ayant une double membrane) qui sont isolés dans une vacuole produite par la cellule hôte. Les bactéries survivent en position intra-cellulaire en inhibant la fusion phagoso-lysosome.

La première phase du cycle est caractérisée par la pénétration dans la cellule hôte du corps élémentaire. Ce dernier croît et se multiplie pour atteindre une taille de 0,2 à 0,6 μm . Cette phase dure deux jours et forme les corps initiaux. En trois à cinq jours, les corps initiaux donnent naissance à la morula. Plusieurs morulas peuvent co-exister dans la cellule hôte. Après trois ou quatre jours, les corps élémentaires (enfermés dans la morula) sont libérés par éclatement de la cellule hôte.

2. Historique

L'agent pathogène responsable de l'ehrlichiose canine a été découvert en 1935 par Donatien et Lestoquard en Algérie, et fut baptisé *Rickettsia canis*. Son vecteur, la tique *Rhipicephalus sanguineus*, fut découvert dans le même temps.

Les plus importants progrès dans la connaissance du microorganisme découlent de la terrible épizootie d'ehrlichiose qui s'abattit sur la population canine militaire lors de la guerre du Vietnam dans les années 60, provoquant ainsi la mort de plusieurs centaines de chiens. Sa forme clinique particulièrement redoutable la fit nommer « pancytopénie tropicale canine ».

Plus tardivement, la bactérie fut rebaptisée *Ehrlichia canis* : elle réapparaît en France en région marseillaise dans les années 80 après une longue période d'absence. Depuis, l'épizootologie a été étudiée dans les chenils militaires du Sud-Est méditerranéen, notamment de la Corse où une souche virulente d' *Ehrlichia canis* a été isolée en 1989.

3. Taxinomie

La bactérie appartient à l'ordre des *Rickettsiales*, à la famille des *Rickettsiaceae*, à la tribu des *Ehrlichiae* qui comprend 3 genres :

- genre *Ehrlichia*,
- genre *Cowdria*,

- genre *Neorickettsia*.

Située entre les *Rickettsieae* et les Chlamydiales, dont elle partage certaines analogies de cycle, la tribu des *Ehrlichieae* occupe une place intermédiaire dans la systématique.

Quatre espèces sont pathogènes pour l'homme :

- *Ehrlichia sennetsu* (au Japon),
- *Ehrlichia chaffeensis* (aux Etats Unis),
- *Ehrlichia phagocytophila* (en cours de reclassification sous le terme *Anaplasma phagocytophila*),
- *Ehrlichia equi* (aux Etats Unis et en Europe).

Les trois dernières ont été identifiées chez le chien. En revanche, *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia ewingii*, *Ehrlichia risticii* et *Ehrlichia platys*, espèces qui infectent les Canidés n'ont pas été isolées chez l'homme.

Le genre *Ehrlichia* peut être partagé en 3 génogroupes sur la base de l'étude du gène ARNr 16S :

- Le génogroupe de *E.canis*, qui inclut *E.canis*, *E.chaffeensis*, *E.ewingii*, *E.muris* et *Cowdria ruminantium*,
- Le génogroupe de *E.phagocytophila* qui inclut *E.phagocytophila*, *E.equi*, *E.platys*,
- Le génogroupe de *E.sennetsu* qui consiste en *E.sennetsu*, *E.risticii* et *Neorickettsia helminthoeca*.

Toutes ces bactéries ont un tropisme pour les cellules sanguines hormis les globules rouges (on les rencontre dans les monocytes, les granulocytes ou les plaquettes).

B. Epidémiologie

1. Répartition géographique de la maladie canine

L'ehrlichiose est de répartition mondiale, particulièrement dans les régions chaudes tropicales et sub-tropicales où la tique vectrice est abondante : entre 50° de latitude nord et 35° de latitude sud. On la retrouve en Afrique, en Asie du Sud-Est et sur le continent américain.

En Afrique, des observations récentes ont été rapportées en Tunisie, au Kenya et en Afrique du Sud.

Sur le continent américain, la maladie est rencontrée dans presque toutes les régions des Etats-Unis, dans les Caraïbes ainsi qu'au Brésil.

En Europe, elle se retrouve en Espagne, Italie, Grèce, Portugal et en Turquie.

L'infection sévit en France surtout sur le pourtour méditerranéen, la vallée du Rhône et la région Sud-ouest où elle peut être à l'origine de graves épizooties dans les chenils. Elle peut être présente dans des régions plus tempérées : région lyonnaise, massif central et bassin parisien.

2. Vecteur

Il s'agit de la tique *Rhipicephalus sanguineus*, dite tique brune du chien

a. Répartition géographique des vecteurs

Rhipicephalus sanguineus est l'espèce de tique la plus répandue dans le monde. Elle est présente aux Etats Unis, en Asie, en Afrique et en Europe. Elle sévit surtout dans les zones de climat tropical et tempéré (Bassin méditerranéen).

b. Hôtes

Rhipicephalus sanguineus est présente principalement sur les chiens. Elle peut se retrouver sur d'autres espèces lorsqu'un contact lui en offre l'opportunité. Ainsi, on la trouve sur les moyens et gros mammifères et certaines espèces d'oiseaux : les

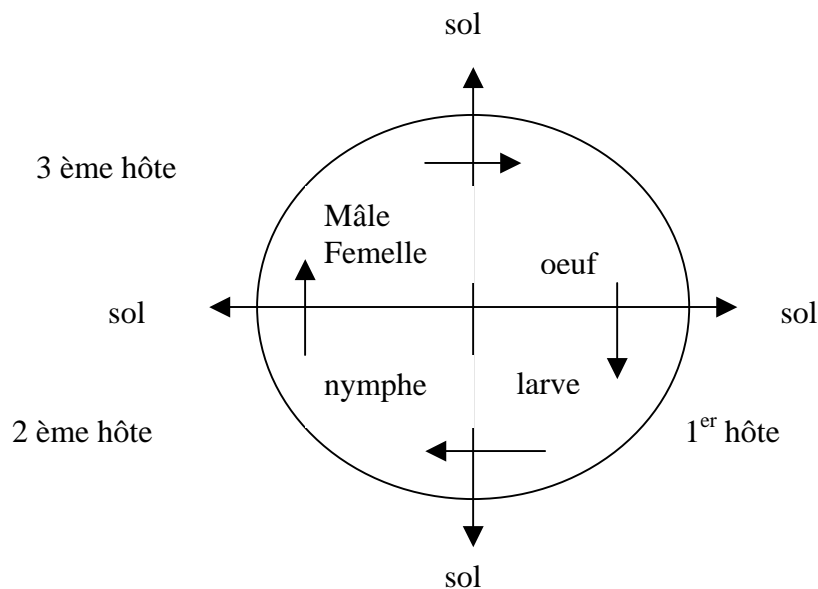
formes immatures vivent sur les rongeurs, les adultes sur les ongulés et carnivores. On retrouve tous les stades sur le chien : cette particularité de *R. sanguineus* est unique au sein des Ixodidés.

Sur le chien, les régions du corps que l'adulte affectionne sont les oreilles, le cou et l'espace interdigité. Les larves et les nymphes se retrouvent essentiellement sur des zones plus fournies en poils (cou et poitrail).

c. Cycle de *Rhipicephalus sanguineus*

Le cycle est triphasique (stade larvaire, nymphal et adulte) et se déroule en 20 semaines, voire 2 mois si les conditions sont optimales : température > 18°C et hygrométrie > 50%. Ce sont des conditions souvent retrouvées dans les habitations, ce qui explique la prolifération de ces tiques dans les locaux et leur persistance l'hiver en région urbaine. Entre chaque stade, le parasite se met en quête d'un hôte de manière passive (attaché à un brin d'herbe), se fixe à l'hôte pour effectuer un repas sanguin, puis se détache et tombe sur le sol où il se métamorphose.

Figure 2 : Cycle de *Rhipicephalus sanguineus*



d. Contamination de la tique

La contamination de la larve ou de la nymphe se fait au cours d'un repas sanguin sur un chien en phase aiguë d'ehrlichiose. Il n'y pas de certitude en ce qui concerne le temps d'implantation nécessaire à la tique pour s'infecter au cours de son repas. Le parasite effectuant ses repas sur différents hôtes et l'agent infectieux étant conservé d'un stade à l'autre, la transmission de la maladie est ainsi possible. La transmission transovarienne du germe chez le vecteur semble quasiment inexistante pour les *Ehrlichia*.

Plus tard, l'adulte infectera un nouveau chien. Au cours de son repas, la tique libère les *Ehrlichiae* contenues dans ses glandes salivaires et infecte donc le site de ponction où les leucocytes, nombreux, assurent une distribution systémique efficace de la bactérie.

Six mois peuvent s'écouler entre les stades larvaire et nymphal. Des adultes à jeun survivent jusqu'à dix-neuf mois. Donc, si la tique s'est infectée au stade précédent, l'infection se transmet d'une année à l'autre.

e. Conditions de transmission

Il est nécessaire à la nymphe infectée de prendre un repas même partiel pour pouvoir transmettre les *Ehrlichiae* à un chien sain. Qu'il s'agisse de nymphes ou d'adultes, les tiques infectées ne peuvent transmettre la maladie que 24 heures après leur fixation sur leur hôte. Après la mue de la tique, le niveau d'infection décline si la tique jeûne. L'ingestion de sang stimule la multiplication de la bactérie, multiplication qui suit de près la croissance de tous les tissus de *R. sanguineus*.

Rhipicephalus sanguineus semble être très efficace dans la transmission de la bactérie puisque le délai d'incubation est le même (8 à 16 jours), quel que soit le mode d'entrée d' *Ehrlichia*.

L'infection à *E.canis* peut aussi être introduite chez les chiens susceptibles par une transfusion de sang. Cela a été accompli avec du sang de chiens infectés chroniquement avec *E.canis* pendant 5 ans. Ce fait a des implications évidentes pour les donneurs de sang canins dans les régions enzootiques.

f. Organes infectés

L'immunofluorescence et la microscopie électronique ont permis de connaître les

D'autres mammifères domestiques peuvent jouer ce rôle (chevaux et bovins) ou sauvages (souris, cerfs).

5. Répartition des cas cliniques dans l'année

Le cycle de l'éhrlichiose se superpose à celui de son vecteur. Il y a un pic de cas cliniques pendant la saison chaude, d'Avril à Septembre (de la fin du printemps au début de l'automne).

De façon plus générale, les cas cliniques, indépendamment du stade, sont plus nombreux les six premiers mois de l'année.

C. Physiopathologie

Dans un premier temps, les *Ehrlichia* se multiplient dans les cellules mononuclées circulantes puis le germe gagne le système réticulo-endothélial : foie, rate, nœuds lymphatiques où il se multiplie également. Des réactions immunitaires et inflammatoires seraient impliquées dans la pathogénie.

La dissémination et la multiplication de la bactérie entraînent une lymphadénomégalie et une hyperplasie lymphoréticulaire du foie et de la rate. Les cellules infectées sont transportées via le sang aux autres organes du corps dont les poumons, les reins et les méninges. Les cellules infectées adhèrent à l'endothélium vasculaire induisant une vasculite et une infection du tissu subendothélial. La consommation des plaquettes, séquestration et destruction d'origine immunitaire, tout paraît contribuer à la thrombocytopénie durant la phase aiguë.

Lors de l'infection des monocytes, il y a production par les lymphocytes B activés d'un facteur d'inhibition de la migration plaquettaire. En microscopie électronique, on remarque l'absence de pseudopodes sur les plaquettes. Les plaquettes affectées s'arrondissent et s'agglutinent. D'autre part, les lymphocytes T activés se différencient en cellules effectrices capables de détruire les monocytes infectés et les thrombocytes. Les plaquettes marquées par les anticorps sont rapidement éliminées par les cellules réticulo-endothéliales. L'évolution se fait vers un état d'équilibre immunitaire. La plasmocytose intense due à l'infection entraîne la production exagérée d'immunoglobulines. Cette hypergammaglobulinémie n'est pas en relation

directe avec le taux d'anticorps spécifique anti-*Ehrlichia canis* mis en évidence par la méthode d'immunofluorescence indirecte. La numération leucocytaire est donc variable, et l'anémie, en relation avec la suppression de la production d'érythrocytes et l'accélération de la destruction des érythrocytes, se développe progressivement pendant la phase aiguë.

La phase chronique ou sub-clinique est caractérisée par la persistance de l'agent pathogène et une réponse immunitaire insuffisante pour l'éliminer. En l'absence de signes cliniques, les signes hématologiques persistent, mais ils sont souvent proches de la normalité.

Lors d'une immunodépression (infection concomitante, âge, stress,...) les cas chroniques peuvent évoluer et des symptômes aigus apparaître. L'infection devient alors maladie. Dans les cas les plus sévères, une aplasie médullaire est observée. Elle est cause supplémentaire de thrombocytopénie à l'origine d'une diathèse hémorragique fatale.

D. Aspect clinique de l'infection chez le chien

Les symptômes peuvent parfois être l'expression d'une co-infection plus que d'une infection pure. Ainsi, les infections à *E.canis* ont-elles été souvent rapportées chez le chien avec une infection concomitante à *Babesia canis* ou *Hepatozoon canis* (2 protozoaires transmis par les tiques) ou avec *Bartonella vinsonii*, suggérant la transmission simultanée de ces organismes par des tiques vectrices.

1. Symptômes

a. Phase aiguë

Après une incubation de 8 à 20 jours (moyenne : 14 jours), le chien infecté développe une maladie aiguë souvent bénigne voire inapparente, qui ne dure pas plus d'un mois. Dans les formes les plus sévères, les symptômes restent peu spécifiques :

- abattement, dépression, léthargie,
- muqueuses pâles,

- hyperthermie brutale,
- anorexie,
- amaigrissement, perte de poids,
- jetage oculo-nasal,
- lymphadénopathie.

Dès le 10ème jour, la fièvre se manifeste : elle peut être le seul symptôme apparent et va osciller pendant les 60 jours qui suivent entre 38,4 et 40,6°C. Il existe des formes frustres, où la fièvre est toujours présente, accompagnée parfois d'hématurie. Dans cette phase, l'anémie et la thrombopénie sont peu marquées et périphériques et surviennent en général 10 à 20 jours suivant l'infection. Malgré la thrombocytopénie modérée à sévère, des hémorragies sont rarement observées. Durant cette phase, le parasite se développe dans les monocytes et les lymphocytes du sang et dans de nombreux organes (foie, rate, ganglions, poumons). Si le chien est correctement traité durant cette phase, il guérit complètement.

b. Phase subaiguë

Après une phase aiguë non traitée, le chien infecté entre dans une phase dite subclinique, sans symptômes. Elle apparaît six à neuf semaines après l'inoculation et est caractérisée par la persistance variable de la thrombocytopénie, la leucopénie et l'anémie en l'absence de signes cliniques.

Le poids se normalise, la fièvre disparaît. Seuls les examens complémentaires trahissent l'infection : titre en anticorps spécifiques élevés, hyperglobulinémie, thrombopénie, lymphocytose et neutropénie.

Cette phase peut durer 2 mois à 5 ans lors d'infection naturelle. Aussi longtemps que le système immunitaire du chien fonctionne, il se crée un équilibre entre le parasite et l'hôte. On peut penser qu' *E.canis* est capable de résister à l'action des mécanismes immunitaires et de se maintenir dans certains sites privilégiés, parfois en l'absence de multiplication, pendant de longues périodes dans les macrophages.

Seule la baisse de l'état général favorise leur réactivation. A ce stade, l'évolution de la maladie dépend de la race du chien, son âge, son immunocompétence et du développement éventuel d'une maladie concomitante. Une rupture de l'état d'équilibre hôte / parasite et la dernière phase de la maladie se met en place. La guérison spontanée est rare.

c. Phase chronique

Cette phase se met en place 2 à 4 mois après inoculation voire des années plus tard. Elle peut être bénigne ou grave, on parle alors de forme légère ou sévère. Au cours de cette phase se développent une pancytopenie et une hypoplasie, voire une aplasie, de la moelle osseuse. Des signes d'hémorragie tels qu'ecchymoses, épistaxis sont caractéristiques et une thrombocytopénie non détectée chez ces chiens peut potentialiser la sévérité d'hémorragies pulmonaires associées à une thrombo - embolie.

Les signes cliniques apparaissent à la fin de l'été ou au début de l'automne, mais la période est variable étant donné la durée aléatoire de la phase subclinique.

La forme sévère est la plupart du temps observée chez le Berger Allemand où l'aplasie médullaire engendre une anémie et des hémorragies dramatiques. L'immunodépression qui en découle peut entraîner la mort en quelques heures par septicémie ou hémorragie massive.

La phase chronique sévère du Berger Allemand peut se caractériser ainsi : muqueuses blanches (anémie), œdème des membres (hypoalbuminémie) ou du scrotum, arthrite, méningo-encéphalite, ecchymoses sur l'abdomen, pétéchies sur les muqueuses, hémorragies multiples (thrombopénie), anorexie, perte de poids sévère, dyspnée (pneumonie interstitielle), fièvre, léthargie et atteinte hépato-rénale. Cette forme particulièrement sévère chez le Berger Allemand est expliquée par un déficit de l'immunité à médiation spécifique.

La forme oculaire sévère, s'accompagne d'hémorragie et d'atteintes rétinienne (détachement, hémorragie, chorioretinite), uvéite antérieure, hyphéma et opacité cornéenne, le tout évoluant vers la cécité.

La forme exclusivement neurologique entraîne une ataxie avec atteinte du système vestibulaire, déficit du motoneurone périphérique ou central, stupeur mentale (hémorragie ou infiltration tissulaire cérébrale), épilepsie, parfois une hyperesthésie localisée ou généralisée.

La forme polyarthritique semblent faire suite à une hémarthrose ou à un dépôt d'immun-complex.

d. Portage asymptomatique

Certains chiens peuvent être porteurs d' *E. canis* pendant plusieurs années. Il faut faire la différence entre le statut « porteur sain » et la phase clinique subaiguë de la maladie lors de laquelle un stress peut induire le passage à la phase chronique de la maladie.

La réaction humorale du chien infecté n'est pas protectrice vis à vis d'une réinfestation mais il existe dans ce cas une immunité de « prémunition ». La présence des parasites chez le chien infecté empêcherait la réinfection simultanée par de nouvelles *Ehrlichia*.

2. Modifications biochimiques et urinaires

On retrouve dans la phase aiguë :

- Une hypoalbuminémie, la chute de l'albumine sérique (environ 21 g/L) se situe vers la 4^e semaine pour remonter vers 30 g/l dès la 11^e semaine. Il existe un rapport inversement proportionnel entre protéine / créatinine et albuminémie : il y a perte d'albumine dans les urines. Cette hypoalbuminémie de la phase aiguë est donc d'origine rénale et non hépatique. Les lésions de glomérulonéphrite membranaire ou de néphrite interstitielle sont à l'origine de la protéinurie et donc de l'hypoalbuminémie.
- Une hyperprotidémie (80 – 122 g/L), l'hyperprotidémie s'explique par l'augmentation des globulines. Il n'y a pas de corrélation entre le taux de globulines sériques et les anticorps spécifiques (mesurés par le test IFI). Cette hyperglobulinémie (β) suggère une réponse immune exagérée, sans efficacité.
- Une augmentation des phosphatases alcalines et des transaminases (souvent due à l'utilisation de corticoïdes antérieurement) ; cette augmentation des enzymes hépatiques est transitoire et est due à une lésion hépatique de faible gravité : la nécrose d'hépatocytes suite à une ischémie.
- Une augmentation de la bilirubinémie, de l'azotémie et de la phosphatémie. La bilirubinémie se rencontre dans les cas d'hémolyse mais elle n'est pas toujours associée à une anémie importante ou à une augmentation marquée des enzymes hépatiques.

- Une protéinurie dans 40 % des cas et une densité urinaire < 1 020.
- Un test de Coombs positif dans 30 % des cas, ce qui signifie la présence d'anticorps anti-érythrocytaires circulants sur les membranes des globules rouges et provoque leur destruction. Cela signe la présence d'une anémie hémolytique, secondaire dans ce cas.
- Un rapport protéines / créatinine augmenté (= 8,6) pendant les 3ème et 4ème semaines et chute en dessous de 0,5 dès la 6ème semaine de la maladie.

3. Modifications hématologiques

On observe une augmentation du temps de saignement, un hémocrite faible et une monocytose. Sur un frottis, on peut parfois observer des plaquettes géantes.

Il y a une anémie peu ou pas régénérative, avec thrombopénie. Une neutropénie peut parfois survenir avec une augmentation relative ou absolue des lymphocytes ou des monocytes

La leucopénie de la forme aiguë est transitoire et moins fréquente que l'anémie et la thrombopénie. Dans la phase chronique, elle est plus marquée. Elle peut être utilisée pour le pronostic : la mortalité semblerait importante lorsque les leucocytes sont < 2000/ μ l. Souvent, la pancytopenie résulte d'une atteinte des cellules souches de la moelle osseuse.

Comme *E. canis* entraîne une fonction plaquettaire défaillante, des hémorragies peuvent survenir chez des chiens avec un décompte plaquettaire normal, augmenté ou modérément diminué.

E. Diagnostic

1. Lésions

a. Lésions médullaires

En phase chronique d'ehrlichiose, des aplasies médullaires complètes sont possibles, surtout chez le Berger Allemand. L'anémie (généralement arégénérative ou hyporégénérative) et la thrombopénie sont de rigueur mais on peut rencontrer des

moelles normocellulaires, hypercellulaires ou présentant une atteinte sélective d'une ou deux lignées.

En phase aiguë ou chronique bénigne d'ehrlichiose, la moelle osseuse est normale voire hypercellulaire en ce qui concerne les mégacaryocytes et la lignée myéloïde.

En revanche, la lignée érythroïde est moins bien représentée.

L'examen de la moelle osseuse est un bon élément de pronostic, puisqu'une moelle normocellulaire ou hypercellulaire signe une ehrlichiose en phase aiguë donc de faible gravité.

b. Cytologie médullaire et stade clinique

b1. Phase aiguë

La moelle osseuse est normo ou hypercellulaire, parfois avec une hyperplasie mégacaryocytaire, un rapport granulocytes/érythrocytes augmenté et un compartiment érythrocytaire diminué. Si on compare aux valeurs hématologiques de cette même phase, on note 10 –14 jours après le début de l'infection, une :

- Thrombopénie (10000 –35000 / μ L),
- Leucopénie (3100 – 7000 / μ L),
- Anémie (2 – 3,6 M / μ L entre J 20 et J 28)

Ces troubles hématologiques ont pour origine une destruction accrue ou une séquestration des éléments circulants et non une chute de production. L'explication en est, entre autre, la diminution du temps de vie des plaquettes. De plus, la séquestration des plaquettes et des granulocytes fait suite aux lésions de vascularite voire à une Coagulation Intra -Vasculaire Disséminée.

La moelle osseuse produit même, pendant la phase aiguë, d'avantage de plaquettes et de granulocytes.

Le compartiment érythrocytaire est réellement affecté mais cette chute de l'érythropoïèse pourrait être de la même nature que toutes celles rencontrées dans les infections virales.

b2. Phase chronique légère

La moelle osseuse est normocellulaire, ce qui est paradoxal lorsque l'on sait que les valeurs hématologiques sont quasiment normales. Il s'agirait donc d'une dépression médullaire modérée.

b3. Phase chronique sévère

L'hypoplasie médullaire est marquée avec absence de mégacaryocytes et hypoplasie granulocytaire coïncidant avec une thrombopénie et leucopénie apparaissant entre 6 – 8 semaines après l'infection. A cela s'ajoute une chute de l'érythropoïèse caractérisée par une réticulopénie.

On trouve aussi des lésions de myélofibrose : il s'agit d'une réponse proliférative des fibroblastes médullaires. Elle est ici secondaire.

c. Autres lésions

c1. Plasmocytose

Après avoir envahi les cellules mononuclées sanguines et lymphatiques, *E. canis* se localise dans les cellules réticulo-endothéliales du foie, de la rate et des nœuds lymphatiques. On retrouve aussi les cellules parasitées dans la microvascularisation de différents organes d'où les lésions de vascularite.

Il existe une plasmocytose importante et généralisée et une accumulation périvasculaire lymphoïde. Ces lésions se rencontrent dans les méninges, reins, poumons et organes lymphopoïétiques.

c2. Nœuds lymphatiques

Les nœuds lymphatiques sont infiltrés par des lymphocytes, on y retrouve des plasmocytes riches en corps de Russell et de corps cristallin plasmatiques. Cela suggère une réponse hypertrophiée du Système Réticulo-Hématopoïétique. Il y a alors adénomégalie et une hyperplasie lymphoréticulaire des zones paracorticales.

c3. Rate

Les transformations y sont identiques à celles des nœuds lymphatiques. La splénomégalie de l'éhrlichiose n'est pas une lésion congestive. Elle est due à une prolifération diffuse de cellules lymphoréticulaires dans la pulpe blanche et de cellules réticulo-endothéliales dans la pulpe rouge. Il y a mise en réserve ou séquestration de globules rouges et de plaquettes dont le taux circulant diminue.

c4. Rein

Durant la phase aiguë, 2 à 3 semaines après inoculation, il est fréquent de noter une protéinurie transitoire, principalement constituée d'une albuminurie. Ce phénomène disparaît 10 semaines plus tard. La protéinurie coïncide avec la fusion des podocytes glomérulaires. On ne parle donc pas de glomérulonéphrite immunitaire mais de glomérulonéphrite transitoire.

On retrouve ici aussi une lymphocytose et une plasmocytose périvasculaires.

c5. Foie

Les lésions hépatiques présentes (hyperplasie réticulo-endothéliale multifocale) dès la phase aiguë suffisent à expliquer l'augmentation des transaminases, des phosphatases alcalines et l'hypoalbuminémie. Ces lésions sont de courte durée (14 à 21 jours) et sont la conséquence du dépôt de cellules réticulo-endothéliales dans les sinusoides hépatiques qui entraînent la nécrose des hépatocytes voisins.

c6. Vaisseaux

Il y a de nombreuses lésions de vascularite. L'infection des cellules endothéliales par les Rickettsies provoque une nécrose cellulaire, des phénomènes de thrombose et de thrombopénie.

c7. Cœur

On note une myocardite interstitielle.

c8. Poumons

On retrouve une agrégation sub-endothéliale de cellules mononuclées dans les vaisseaux pulmonaires.

2. Electrophorèse des protéines

Il est de règle de noter une hyperprotidémie (80 – 113 g /L), une diminution sensible de l'albumine, un petit pic α_2 , les pics β_1 et β_2 fusionnés et augmentés (hyperglobulinémie), de même pour β_3 et γ . Le pic α_1 diminue. On assiste à une inversion du rapport albumine / globulines.

Une gammopathie monoclonale, en association avec une sévère plasmocytose de la moelle épinière, peut être facilement confondue avec un myélome des cellules plasmocytaires ; parce qu'il existe une gammopathie monoclonale, on peut confondre une lymphocytose avec une leucémie lymphocytaire.

Remarque : l'hypoalbuminémie apparaît en association avec une néphropathie qui entraîne une perte protéique ou une diminution réciproque de l'albumine associée à une hyperglobulinémie.

3. Diagnostic direct

a. Etalement sanguin

On recherche sur un frottis sanguin les corps d'inclusion (petites granulations sphériques de 0,2 à 0,4 μm ou des corps ovales ou sphériques de 1,2 à 1,5 μm en grappes irrégulières ou en motifs circulaires) ou les morulas (sphériques ou ovales) intra-cytoplasmiques dans les leucocytes mononuclées (jamais dans les neutrophiles). Ces dernières sont de couleurs violet profond (basophiles au MGG), homogènes et denses, bien différenciées du noyau de la cellule parasitée et d'environ 2,5 à 3 μm . C'est le seul moyen de diagnostic pendant la phase de séroconversion qui dure de 8 à 20 jours. L'observation est possible dès le 2^e jour de la phase aiguë. Les inclusions sont retrouvées pendant la phase fébrile.

Remarque : on peut également les rechercher dans les étalements de liquide synovial ou de liquide de ponction des nœuds lymphatiques, de foie ou de rate.

b. Inconvénients de la technique et amélioration

Cette méthode est limitée par le faible nombre de cellules parasitées (<1% des monocytes). Ce nombre varie en fonction de la phase clinique et il est rare d'observer les *Ehrlichia* en dehors de la phase aiguë. De plus les morulas intracellulaires se distinguent mal et peuvent être confondues avec d'autres éléments intra cytoplasmiques. Ainsi des techniques ont été mises au point pour faciliter cette recherche.

b1. Technique de leucoconcentration

On réalise la concentration de la population leucocytaire par centrifugation. C'est une technique rapide et peu coûteuse.

b2. Frottis d'organe

On recommande d'utiliser un frottis de poumon car les monocytes infectés y sont en plus grand nombre que dans le sang circulant. A cause de la plasmocytose, on peut retrouver des morulas dans la moelle osseuse.

b3. Mise en culture

Les cultures se font sur des monocytes issus de chiens sains, sur des macrophages péritonéaux de chiens ou sur des co-cultures de macrophages canins et de fibroblastes humains. L'inconvénient de cette technique est que la mise en culture est longue et nécessite de 14 à 34 jours pour que les premières bactéries apparaissent. Mais c'est une méthode précoce car *E.canis* est détectée dès le 2ème jour après l'inoculation. C'est donc la technique la plus sensible mais elle impose un long délai et elle a un coût important.

4. Diagnostic sérologique

On recherche des anticorps dans le sérum du chien. C'est la technique de choix dans le diagnostic de la maladie. On réalise un test d'immunofluorescence indirecte. On met en présence le sérum du chien avec une suspension d'antigène et un sérum de lapin anti- Ig de chien conjugué à la fluorescéine. Si le sérum contient des anticorps anti-*Ehrlichia*, on visualise une nette fluorescence sur les morulas intracytoplasmique, les corps élémentaires ou initiaux. Il n'y a pas de faux positifs : au pire, avec les sérums négatifs, on observe une fluorescence discrète du cytoplasme. Pour avoir un test interprétable, il est nécessaire de respecter un délai de 7 à 20 jours après la date probable d'infection, délai nécessaire à la séroconversion de l'individu malade.

C'est une réaction sensible et spécifique, elle permet le diagnostic d'ehrlichiose avec certitude lorsque 2 prélèvements réalisés à plus de 10 jours d'intervalle mettent en évidence une séroconversion ou une multiplication par 4 du titre en anticorps.

Il n'y a pas de réaction croisée lors d'infection avec d'autres germes pathogènes du chien (herpès virus, leptospires, brucelles,..) à l'exception d'interférences avec *E.platys*, *E.equi* et *E.rickettsii* et avec des *Rickettsia*. Parce qu'ils dérivent du même génogroupe, *E.canis*, *E.chaffeensis* et *E.ewingii* produisent des anticorps qui induisent des réactions croisées.

5. La PCR (Réaction de Polymérisation en Chaîne)

Cette technique permet de détecter de façon spécifique une séquence d'acide nucléique –ADN ou ARN- dans un échantillon biologique au moyen d'un couple d'amorces. L'amplification permet de produire l'acide nucléique en quantité suffisamment importante pour rendre cette méthode suffisamment sensible même lorsque l'échantillon d'origine est pauvre en matériel bactériologique.

a. L'hybridation moléculaire et les sondes nucléiques

Le principe est de séparer les 2 brins de l'ADN natif du microorganisme recherché au moyen d'un agent dénaturant tel que la chaleur. Cette étape est réversible lorsque l'on refroidit lentement l'échantillon.

Après dénaturation, on apporte au milieu réactif des brins monocaténaire marqués qui vont se lier aux brins d'origine et donc s'hybrider :

- Brins d'ADN marqués : on les appelle sondes nucléiques (ADN ou ARN, ADN ici), elles sont capables de reconnaître une séquence d'ADN complémentaire. Il est préférable d'utiliser des sondes courtes : 14 à 40 bases, obtenues à partir d'un chromosome entier, d'une fraction chromosomique, de gènes clonés ou de plasmides.
- Détection des hybrides : la sonde nucléique est marquée à la Biotine – Avidine ou de Streptavidine- Phosphatase alcaline. Le marquage aux isotopes radioactifs a été abandonné afin de simplifier cette méthode. Le marquage est ensuite révélé par luminescence.
- Technique : l'échantillon est mélangé avec la sonde, des inhibiteurs de nucléases naturelles, des facteurs de sensibilisation et des agents catalytiques, accélérateurs de la réaction, en milieu liquide à 95°C. Les hybrides sont récupérés par fixation sur hydroxyapatite. On obtient un ADN recombiné = ADN cible monocaténaire + ADN marqué monocaténaire. Il y a ensuite émission d'un signal lumineux révélant l'existence de l'ADN hybride. On en conclut à l'existence dans l'échantillon d'origine de l'ADN propre au microorganisme recherché puisque la réaction d'hybridation est très spécifique d'un ADN donné et connu.
- Conditions d'hybridation : elles sont très strictes, les performances et la spécificité de cette technique en dépendent. On préfère utiliser des sondes courtes, stables, faciles à synthétiser. Leur vitesse d'hybridation est élevée : 30 minutes contre 4 à 6 heures pour les sondes longues, par contre leur sensibilité est bien moindre. L'hybridation doit se faire en milieu liquide : c'est 5 à 10 fois plus rapides qu'en milieu solide. L'automatisation devient possible.

b. L'amplification génique

On cherche ici à simplifier et à augmenter la sensibilité de cette méthode diagnostique. L'amplification génique en chaîne ou PCR apparaît en 1985. Elle permet la synthèse de milliers de copies d'une portion d'ADN (< 3 – 4 Kbases) dont la séquence nucléotidique est connue. Elle utilise pour cela l'ADN polymérase thermostable de *Thermus aquaticus*, bactérie marine survivant à des températures proches de 95°C. Pour amplifier les brins d'ADN, la polymérase doit pouvoir reconnaître 2 amorces, en amont et en aval, du fragment d'ADN. Les produits obtenus servent de matrices aux cycles suivants.

L'intérêt est d'obtenir un ADN donné en quantité suffisamment importante pour rendre possible la détection de l'ADN d'origine, même si ce dernier est en quantité infime dans l'échantillon.

c. Application à l'ehrlichiose

La PCR facilite la détection de l'ADN d'*Ehrlichia canis*, même si le microorganisme est en quantité très faible dans le prélèvement. La PCR est une méthode sensible qui permet de diagnostiquer précocement l'ehrlichiose (en phase aiguë), ce qui améliore considérablement le pronostic de la maladie.

- Technique : les cellules mononuclées sont isolées du prélèvement sanguin, l'ADN est extrait et purifié et va subir la PCR. Des échantillons d'ADN sont amplifiés par PCR : incubation à 92°C pendant 10 minutes puis dénaturation à 92°C pendant 1 minute puis hybridation (à 40 – 55°C) et élongation finale à 72°C pendant 10 minutes supplémentaires. Les produits résultant de la PCR subissent une électrophorèse et sont photographiés après éclairage aux UV.
- Résultats : il n'a jamais été possible de détecter des traces d'ADN d'*E. canis* dans les fractions cellulaires mononuclées entre J0 et J2 (2ème jour après l'inoculation). L'ADN devient détectable entre J4 et J10.

F. Pronostic

Le fort taux de mortalité observé chez les chiens infectés chroniquement est souvent attribué à l'hémorragie et à des infections secondaires. Sinon, le pronostic est généralement bon, sauf dans les cas graves d'anémie non régénérative où le pronostic est réservé.

G. Traitements

Le traitement de l'ehrlichiose repose sur l'usage de 2 types de molécules : les tétracyclines et l'imidocarbe. De nombreuses posologies et protocoles ont été proposés et appliqués. Il en ressort une certaine incertitude quant au protocole à utiliser. De plus, jusqu'à une année est parfois nécessaire pour retrouver une formule et numération sanguine normale.

1. L'imidocarbe (CARBESIA ND)

La posologie est de 5 à 7 mg/kg en 2 injections à 15 jours d'intervalle. Il y a amélioration clinique entre 7 à 14 jours après la première injection. Les effets secondaires sont l'hyperthermie, des diarrhées et des douleurs au point d'injection. Dix minutes après l'injection, une sialorrhée, un épiphora et diarrhée peuvent apparaître. Certains auteurs conseillent l'injection au préalable d'atropine à la dose de 0,05 mg/kg pour limiter l'action cholinergique de l'imidocarbe.

Un avantage de ce traitement est qu'il traite en même temps la babésiose, or on sait que ces 2 affections sont souvent concomitantes sur un même chien.

2. Les tétracyclines

On utilise actuellement : l'oxytétracycline, le chlorhydrate de tétracycline et la doxycycline. C'est surtout la durée du traitement qui détermine son efficacité : de 4 à 8 semaines selon la sévérité.

Tableau I : Traitements antibiotiques utilisables lors d'ehrlichiose canine

| Molécule | Dose | Voie | Fréq |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|
|-----------------|-------------|-------------|-------------|

H. Prévention

1. Prophylaxie médicale

a. Usage des tétracyclines

On peut les utiliser à long terme à la dose de 6,6 mg / kg, une fois par jour.

Elle est associée à des règles d'hygiène strictes, à une surveillance clinique et hématologique régulière. Des tests d'immunofluorescence sont pratiqués régulièrement. Les chiens infectés sont isolés et traités.

b. Vaccin

Les chiens ayant déjà subi une infection à *E. canis* sont sensibles à une reinfection ultérieure dans les mêmes conditions. Il n'y a donc pas d'immunité de reinfection : il y a peu d'espoir de voir naître un vaccin tué efficace contre l'ehrlichiose.

2. Prophylaxie sanitaire

a. Contrôle des tiques en milieu extérieur

Rhipicephalus sanguineus est une tique parfaitement adaptée à l'habitat du chien : on la trouve dans et autour des niches, dans les maisons, autour des greniers, fissures murales, murs, couchage du chien. Dans les chenils, on la trouve dans la nurserie, les poubelles,...

Pour réduire leur nombre, il faudra traiter l'hôte et son habitat : utilisation de fumigations pour traiter les greniers, cimenter le sol, crépir les murs, boucher les fissures, changer régulièrement les couchages, ramasser les débris et nettoyer les jardins des mauvaises herbes, les tas de feuilles mortes, débroussailler et enfin élaguer les arbres. L'objectif étant de réduire l'habitat des petits mammifères, hôtes sauvages potentiels de *R. sanguineus* et de limiter l'habitat propre de la tique.

Pour le traitement spécifique des surfaces, on utilise du chlorpyrifos. Le rythme nécessaire au contrôle de la population des tiques est trisannuel : Avril-Mai, Juin-Juillet, Octobre-Novembre.

b. Sur l'hôte

En France, les présentations d'acaricides applicables directement sur les chiens sont les colliers à l' amitraz ou aux pyréthriinoïdes (trame de résine ou plastique relarguant progressivement le produit actif), les sprays et les spot-on à base de fipronil ou de pyréthriinoïdes.

En milieu infecté, on préconise des bains d'acaricides (amitraz) pour les chiens toutes les 2 à 4 semaines et traitements des chenils toutes les 4 semaines car les méthodes citées ci-dessus ne seront pas suffisantes.

Après exposition au risque (promenade dans les taillis et bois), il est possible après un brossage et un examen minutieux du pelage, d'éliminer les parasites. Si l'infestation est minime, une extraction manuelle peut suffire. Si l'infestation est massive, on pourra utiliser des sprays, des spot-on, des shampoings (perméthrine) ou des bains acaricides (lindane, diazinon).

On peut également tenter de traiter les animaux sauvages : rongeurs et petits mammifères. Ce sont malheureusement des méthodes contraignantes et de bénéfices réduits (rongeurs ramenant des boules de coton imprégnées de perméthrine au nid, passage dans des tubes enduits d'acaricides).

c. Quarantaine et sérologie

Dans les zones enzootiques d'ehrlichiose, il peut être intéressant, notamment pour les populations à risque (chiens militaires, chenils et refuges) de pratiquer des tests sérologiques à intervalle régulier. Certains auteurs proposent 2 sérologies annuelles et une sérologie sur tout animal nouvellement introduit de plus de 6 mois. La quarantaine est respectée pour ces mêmes chiens, afin de pratiquer les 2 prélèvements sanguins nécessaires avant de pouvoir les considérer indemnes d'ehrlichiose.

II. Les autres *Ehrlichia* du chien

A. *Ehrlichia platys*

1. Agent étiologique

Elle est responsable d'une thrombopénie et d'une thrombopathie par période d'une à deux semaines : il s'agit de la thrombopénie infectieuse cyclique du chien ou thrombocytopénie cyclique canine.

Cette ehrlichiose est due à *Ehrlichia platys*, rickettsie qui se réplique uniquement dans les plaquettes du chien.

Cette infection a été décrite pour la première fois aux Etats-Unis en 1978. Elle existe en France.

2. Epidémiologie

Ehrlichia platys est présumée être transmise par l'intermédiaire de tiques ; mais, expérimentalement, *Rhipicephalus sanguineus*, le vecteur d' *E.canis* ne transmet pas l'infection à *E.platys*. Aux USA, *E.platys* est généralement considérée comme faiblement pathogène et est habituellement reconnue comme étant une découverte fortuite durant l'examen d'un frottis sanguin. La distribution de l'infection à *E.platys* aux USA n'a pas été établie avec précision mais des descriptions proviennent de tout le territoire. L'incidence de cette infection est en nette diminution depuis les années 1980.

3. Clinique

Avec la seule exception d'un rapport de cas d'uvéite, les infections naturelles et expérimentales n'ont pas été associées à des signes cliniques. *E.platys* est à l'origine d'une rickettsémie cyclique et une thrombocytopénie à approximativement 10 à 14 jours d'intervalle. A son nadir, la thrombocytopénie peut être sévère (20 000 à 50 000 plaquettes / μ L) et les plaquettes sont hypoagglutinantes. Une anémie arégénérative normocytaire, normochrome modérée, associé à une leucopénie, une

hypoalbuminémie et une hyperglobulinémie ont été rapportées en association avec une infection expérimentale à *E.platys*. Sur un frottis coloré au May-Grunwald-Giemsa, *E.platys* apparaît isolée ou, moins fréquemment, en inclusions basophiles multiples dans les plaquettes. La durée de la rickettsémie chez les chiens non traités n'a pas été clairement établie.

4. Diagnostic

Le diagnostic d'infection à *E.platys* nécessite la visualisation de rickettsies dans les plaquettes ou la détection d'anticorps sériques par immunofluorescence indirecte ou par amplification par PCR (Il existe un test de dépistage sérologique spécifique à *E.platys*). Grâce aux divergences antigéniques, *E.platys* n'a pas de réactions sérologiques croisées avec *E.canis*, *E.ewingii* ou *E.equi*. Les anticorps apparaissent dans le sérum 2 à 3 semaines suivant l'infection expérimentale et sont généralement détectables durant l'épisode initial de thrombocytopénie. La co-infection avec *E.canis* et *E.platys* est commune, et on a supposé que l'infection à *E.platys* peut intensifier la clinique de l'ehrlichiose monocyttaire.

5. Traitement

Le traitement est basé sur l'utilisation de tétracyclines par voie orale (22 mg / kg toutes les 8 heures pendant 14 jours) ou de doxycycline (5 mg / kg toutes les 12 heures pendant 14 jours).

B. Agent de l'ehrlichiose canine atypique

1. Agent étiologique

Les isolats recueillis étaient morphologiquement et génétiquement (basé sur la séquence du gène ARNr 16 S partiel) indistinguables de *E.risticii*. De nombreux auteurs ont donc proposé, en attendant des recherches ultérieures, que l'isolat canin se réfère à *E.risticii* subsp. *atypicalis*. La caractérisation patho-physiologique

définitive de cette *Rickettsia* comme cause de maladie chez le chien attend des études supplémentaires.

2. Clinique

Les symptômes sont semblables à ceux rencontrés dans l'ehrlichiose canine mais le test d'immunofluorescence indirecte reste négatif pour *E.canis* et *E.sennetsu* et positif à *E.risticii* (responsable de la fièvre équine du Potomac).

Les anomalies cliniques incluent léthargie, douleur abdominale avec des vomissements intermittents, des hémorragies persistantes et / ou des pétéchies, une polyarthrite, un œdème et une paralysie des postérieurs. Les anomalies hématologiques sont présentes de façon variable et incluent anémie, thrombocytopénie, augmentation du temps de prothrombine et hypercalcémie.

3. Traitement

Une thérapie avec des tétracyclines apparaît d'une efficacité variable pour le traitement de cette infection, avec une amélioration substantielle chez certains chiens et une absence complète de réponse chez d'autres.

C. Ehrlichia ewingii

1. Agent étiologique

Historiquement, quand elle a été retrouvée sur des frottis sanguins de chiens, on pensait que la morula neutrophilique représentait un stade moins pathogène de *E.canis*. Plus récemment, des rickettsies neutrophiliques ont été isolées ou caractérisées en utilisant des moyens de biologie moléculaire. Malheureusement, les conclusions sur l'identité des organismes granulocytaires dans de nombreux rapports cliniques n'ont été possibles que récemment. Aux USA, la morula neutrophilique correspond à au moins 2 espèces d'*Ehrlichia* : *E.equi* ou *E.ewingii*. Ces bactéries intra-granulocytaires parasitent les neutrophiles et les éosinophiles et induisent une ehrlichiose canine granulocytaire.

2. Epidémiologie

Les états de Californie, Minnesota, Wisconsin et quelques états de Nouvelle-Angleterre (Canada) rapportent une haute prévalence de l'infection chez les chiens. L'ehrlichiose neutrophilique, présumée causée par *E.ewingii*, a été plus fréquemment décrite chez les chiens du Missouri, Oklahoma, Tennessee, Caroline du Nord et Virginie du Nord. Parce que la maladie arrive au printemps et au début de l'été, la transmission par des tiques est suspectée mais un vecteur définitif n'a pas été confirmé. Les chiens peuvent être co-infectés avec des espèces d'*Ehrlichia* monocyttaire et granulocytaire.

3. Clinique

Les signes cliniques incluent des boiteries d'un ou de plusieurs membres, des raideurs musculaires, des difficultés à se lever et un dos arqué et des douleurs articulaires. Une polyarthrite, caractérisée par une réponse inflammatoire neutrophilique prédominante et généralement accompagnée de fièvre, est l'anomalie la plus fréquemment reportée dans l'ehrlichiose granulocytaire. Les anomalies hématologiques, similaires à celles observées avec l'infection à *E.canis*, incluent anémie, neutropénie, thrombocytopenie, lymphocytose, monocytose et éosinophilie.

4. Diagnostic

La morula d'*Ehrlichia* granulocytaire a été fréquemment observée dans les neutrophiles chez des chiens recevant des glucocorticoïdes ou des molécules antimitotiques utilisées lors de chimiothérapie anti-cancéreuse. Bien que l'importance de cette observation clinique ne soit pas claire, elle peut suggérer que les chiens infectés chroniquement développent une bactériémie à *Ehrlichia* s'il y a une immunosuppression ou que l'immunosuppression potentialise le développement de la morula durant une infection aiguë. A cause des réactions sérologiques croisées avec *E.canis*, les chiens infectés avec *E.ewingii* développent une réponse anticorps humorale aux antigènes d' *E.canis*.

5. Traitement

L'hydrochloride de tétracycline ou la doxycycline entraînent une amélioration clinique rapide.

D. Ehrlichia equi

Cette bactérie parasite les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles dans l'espèce équine et provoque alors une maladie grave. Ce n'est donc pas directement une maladie canine mais elle induit chez le chien une infection accompagnée de légers troubles de l'hémogramme (anémie et thrombopénie) ; cependant, elle passe la plupart du temps inaperçue. Il existe un test sérologique spécifique non disponible en France.

E. Ehrlichia risticii

Responsable chez le cheval de la fièvre de Potomac ou ehrlichiose monocyttaire équine, elle peut être inoculée à nos carnivores domestiques. Elle s'accompagne d'une séroconversion systématique et d'un tableau clinique chez certains d'entre eux. Il est possible que les carnivores soient le réservoir d' *Ehrlichia risticii*.

Les tableaux cliniques de toutes les ehrlichioses canines citées ci-dessus sont résumées dans le tableau II.

Tableau II : Tableau récapitulatif des espèces du genre *Ehrlichia* isolées chez le chien et des signes cliniques correspondants

| Agent étiologique | Cellule(s) atteinte(s) | Vecteur(s) | Modifications hématologiques et biochimiques | Autres manifestations cliniques |
|---|---|---|--|--|
| <i>Ehrlichia canis</i> | Leucocytes -monocytes -lymphocytes | Tique : <i>Rhipicephalus sanguineus</i> | Hypoalbuminémie Hyperglobulinémie Augmentation des enzymes hépatiques Bilirubinémie Monocytose Faible hématicrite Anémie peu ou pas régénérative Thrombopénie leucopénie | <ul style="list-style-type: none"> • phase aiguë : fièvre abattement, anorexie jetage, adénopathie • phase subaiguë : pas de symptômes • phase chronique : hémorragies sévères ou légères |
| <i>Ehrlichia platys</i> | Plaquettes | Tique ? (<i>Rhipicephalus sanguineus</i> ?) | Thrombopénie cyclique Plaquettes hypoagglutinantes Anémie arégénérative normochrome, normocytaire Leucopénie Hypoalbuminémie Hyperglobulinémie | Asymptomatique ou uvéite |
| <i>Ehrlichia risticii</i> subsp. <i>atypicalis</i> | | | Anémie Thrombocytopénie Hypercalcémie | Léthargie Douleur abdominale Vomissements Hémorragies / pétéchies Polyarthrite / paralysie des postérieurs Boiterie, raideurs musculaires, douleur articulaire Fièvre |
| <i>Ehrlichia ewingii</i> | Granulocytes -neutrophiles -éosinophiles | Tique ? | Anémie Neutropénie Thrombocytopénie Lymphocytose Monocytose Eosinophilie | Boiterie, raideurs musculaires, douleur articulaire Fièvre |
| <i>Ehrlichia equi</i> | Polynucléaires neutrophiles et éosinophiles | | Anémie légère Thrombopénie légère | |

III. Pathologie comparée avec l'homme

A. Agents étiologiques de l'ehrlichiose humaine

Chez l'homme, plusieurs espèces d'*Ehrlichia* sont responsables de l'ehrlichiose.

Avant 1986, *E. sennetsu* était la seule espèce d' *Ehrlichia* reconnue pour infecter les êtres humains. Depuis, on a découvert qu'*E. chaffeensis* et *E. equi* pouvaient infecter l'homme.

Actuellement, le principal agent causal de ces infections est *Ehrlichia chaffeensis*, rickettsie intraleucocytaire, de morphologie proche de celle d'*Ehrlichia canis* (et qui a des réactions croisées avec). Même s'il existe un nombre important de morsures par *Rhipicephalus sanguineus*, il n'y a pas pour autant de transmission d' *Ehrlichia canis*. L'ehrlichiose canine à *Ehrlichia canis* n'est donc pas une zoonose. Cependant, dans une région donnée, le chien, plus exposé aux piqûres de tiques que l'homme, peut être considéré comme une sentinelle pour des maladies responsables d'importantes séquelles.

B. Transmission à l'homme

Comme l'ehrlichiose canine et les infections à autres *Ehrlichia* (ie, *E. phagocytophila*) sont transmises par les tiques et que beaucoup de patients atteints d'ehrlichiose ont des commémoratifs de morsures de tiques, on soupçonne l'ehrlichiose humaine d'être transmise par les tiques. Les espèces de tiques impliquées dans la transmission humaine n'ont pas été identifiées. Cependant, le vecteur de l'ehrlichiose canine, *Rhipicephalus sanguineus*, ne semble pas être le vecteur de l'ehrlichiose humaine car cette tique se nourrit rarement sur l'homme. Parce que la transmission transovariante n'arrive pas chez les tiques, les Canidés sauvages, les rongeurs et les chiens infectés chroniques doivent être considérés comme des réservoirs probables.

De plus, les carnivores domestiques peuvent rapporter dans les habitations des tiques non encore fixées, susceptibles de contaminer l'homme. L'hémolymphe et les sécrétions des tiques étant très riches en germes, le propriétaire peut s'infecter via

les muqueuses ou des abrasions cutanées, en arrachant l'acarien fixé sur son animal.

C. Clinique chez l'homme

Décrite pour la première fois en 1954, la fièvre de Sennetsu due à *Ehrlichia sennetsu* est une maladie aiguë fébrile avec lymphocytose et lymphadénopathie cervicale, similaire à la mononucléose infectieuse. Cette maladie existe au Japon et probablement dans d'autres zones de l'Asie du Sud Est.

Actuellement, l'*Ehrlichia* la plus fréquemment retrouvée lors d'infection humaine est *Ehrlichia chaffeensis* et c'est la clinique induite par cette bactérie qui est décrite avec le plus de détails.

1. Symptômes

Quelle que soit l'espèce, la période d'incubation moyenne chez les patients avec un commémoratif de morsure de tique est de 12 jours (de 7 à 21 jours). Typiquement, les patients atteints d'ehrlichiose développent une fièvre aiguë. Bien que beaucoup de patients soient suffisamment malades pour requérir une hospitalisation, les signes et les symptômes sont souvent non spécifiques et peuvent ressembler à ceux de la grippe.

On distingue 2 formes d'ehrlichiose : l'ehrlichiose humaine monocytaire (EHM), due à *E. chaffeensis* et l'ehrlichiose granulocytaire humaine (EGH) due à *E. phagocytophila* / *E. equi*.

- EHM

Les signes cliniques les plus souvent évoqués sont : fièvre, anorexie, céphalées, myalgie, amaigrissement, arthralgies, tremblements sévères / rigidité, nausées, vomissements, douleurs abdominales et éruption maculopapuleuse très rare chez l'adulte mais fréquente chez l'enfant. Une atteinte méningée, avec éventuellement une véritable méningite lymphocytaire, et une atteinte pulmonaire ont parfois été notées. Des formes chroniques, avec persistance de l'organisme malgré le traitement, ont été rapportées ainsi que des rhabdomyolyses et des myocardites. L'insuffisance rénale est rare mais grave.

Ces signes et symptômes sont similaires à ceux de la fièvre boutonneuse des montagnes rocheuses.

- EGH

Après une incubation d'en moyenne 8 jours, les symptômes observés sont les suivants : fièvre (chez tous les patients), courbatures, myalgies, sueurs et céphalées.

2. Modifications biochimiques, hématologiques et urinaires

Les anomalies hématologiques incluent leucopénie et thrombocytopénie modérée, résultant probablement d'une hypoplasie de la moelle osseuse. La majorité des patients ont un taux d'enzymes hépatiques modéré à élevé, spécialement l'aspartate transaminase et l'alanine transférase.

D. Diagnostic chez l'homme

Le diagnostic de l'ehrlichiose est suggéré par des symptômes compatibles avec l'ehrlichiose et un commémoratif de morsure de tiques.

Cela est confirmé par l'immunofluorescence indirecte qui recherche les anticorps contre *E. canis*.

Parce que l'agent responsable de l'ehrlichiose humaine n'a pas encore été isolé, les recherches sérologiques utilisent l'antigène d' *E. canis* isolé d'un chien. Le diagnostic requiert souvent une augmentation ou une diminution d'au moins 4 fois du titre en anticorps à *E. canis* dans les échantillons de sérum en phase aiguë et en phase de convalescence (il peut y avoir une augmentation du titre d'*E. canis*, de 20 à 1280 fois, dans les échantillons de sérum prélevés en phase aiguë et en phase de convalescence).

Le diagnostic peut également être confirmé grâce à un frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa. Des inclusions intra-cytoplasmiques, compatible avec des rickettsies du genre *Ehrlichia* sont observés dans les lymphocytes, neutrophiles et monocytes obtenus dès le 7ème jour de la maladie. Plus précisément, ce sont des morulas qui sont observées dans les polynucléaires neutrophiles.

La sérologie est la méthode de référence. La technique PCR était jusqu'à maintenant peu sensible mais des progrès ont été réalisés. L'isolement en culture cellulaire est éventuellement possible.

E. Traitements chez l'homme

L'usage des cyclines (25 mg / kg, PO, toutes les 6 heures) est actuellement la seule famille d'antibiotiques qui semble efficace sur l'ehrlichiose humaine. Beaucoup de patients répondent rapidement après le début du traitement et la fièvre disparaît dans les 24 à 48 heures. Le mode d'emploi et la posologie recommandés des tétracyclines sont les mêmes que ceux utilisés dans le traitement de la fièvre boutonneuse des montagnes rocheuses. Les informations en ce qui concerne l'efficacité d'autres antimicrobiens, tels que le chloramphénicol, est insuffisante pour recommander leur utilisation en tant que molécules alternatives dans l'ehrlichiose humaine.

L'utilisation des tétracyclines en première intention s'impose. La rifampicine sera utilisée en second recours.

F. Prévention chez l'homme

Lors d'activité en forêt, on recommande le port de vêtements couvrants, l'usage de répulsifs appliqués sur la peau (le diéthylméthylbenzamide : DEET) ou d'acaricides (perméthrine) en imprégnation sur les vêtements. Les tiques des carnivores domestiques doivent être arrachées avec précaution, l'hémolymphe et les sécrétions du parasite étant riches en germes.

Une antibiothérapie préventive, suite à une morsure de tique, semble inutile.

CHAPITRE II : Le genre *Bartonella*

(1, 4, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 18, 20, 21, 22, 23, 27, 30, 35, 39, 45, 48, 49, 54, 56, 58, 59, 61, 63, 64, 67, 70)

Les *Bartonella* sont transmises par un arthropode et peuvent entraîner une maladie chez l'homme et l'animal. Leur signification pour la santé humaine a été établie depuis de nombreuses années, mais l'infection chez les chiens et les chats n'a été que très récemment élucidée.

I. Agent étiologique

A. Structure – Morphologie des bactéries du genre *Bartonella*

Les bactéries du genre *Bartonella* sont de petits bacilles polymorphes, légèrement courbes, de structure Gram négatif. Elles mesurent 0,2 à 0,4 µm de diamètre et 1 à 2,5 µm de long. *Bartonella bacilliformis* et *B. clarridgeiae* font partie des quelques bactéries du genre à posséder des flagelles. Ce sont des micro-organismes intracellulaires facultatifs. *Bartonella henselae* et *B. bacilliformis* sont des bactéries intrérythrocytaires, alors que *B. quintana* maintient une localisation épi-cellulaire sur l'érythrocyte. *Bartonella bacilliformis* est retrouvée dans des érythrocytes humains et *B. henselae* dans des érythrocytes de chat in vivo alors que *B. quintana* de même que *B. henselae* peuvent être observés dans les cellules endothéliales au cours des endocardites humaines.

B. Historique

Dès le XVI^{ème} siècle, Pizarro décrit la « verruga peruana ». Et c'est au XX^{ème} siècle seulement que la description de la maladie réapparaît.

La fièvre des tranchées de la seconde guerre mondiale était causée par *Bartonella quintana*, un organisme qui est maintenant connu pour induire aussi l'angiomatose

bacillaire, la péliose hépatique, des endocardites, des septicémies et des lymphadénomégalies chez l'homme.

Les données publiées en 1990 dans « New England Journal of Medicine » ouvrirent la porte à une révolution scientifique sur notre compréhension de l'infection à *Bartonella*, anciennement *Rochalimaea*. Relman *et al* utilisèrent la PCR (Polymerase Chain Reaction) pour amplifier l'ADN bactérien provenant de lésions d'angiomatose bacillaire chez des patients atteints du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA). Quand ils comparèrent avec des séquences bactériennes connues, les bactéries retrouvées étaient reliées de façon étroite à *Rochalimaea quintana*, agent de la fièvre des tranchées. Indépendamment, Slater *et al* décrivent l'isolement d'un germe gram négatif sur culture au sang provenant de patients immunodéprimés et non immunodéprimés mais fébriles. Les organismes décrits dans ces 2 rapports ont été caractérisés comme *Bartonella quintana* ou comme une nouvelle espèce définie : *Bartonella henselae*.

C. Taxinomie

En 1993, Brenner *et al.* parvinrent à justifier la re-classification de 4 espèces du genre *Rochalimaea* qui appartient à la famille des *Rickettsiaceae*. Ces bactéries ont été exclues de la famille *Rickettsiaceae* parce qu'on a découvert qu'elles pouvaient être cultivées sur des milieux synthétiques acellulaires. De plus, les études taxonomiques placent ces bactéries dans la subdivision alpha-2 des *Proteobacteria* et révèlent qu'elles sont phylogénétiquement plus proches des genres *Brucella* et *Agrobacterium* que du genre *Rickettsia*¹ selon des études basées sur la similarité des séquences du gène de la sous unité 16S de l'ARN ribosomal. Donc,

¹ Cependant, les membres du genre *Bartonella* semblent beaucoup plus proches de certaines espèces du genre *Rickettsia* que de *Coxiella burnetii*. *Bartonella quintana* possède des propriétés métaboliques et nutritionnelles similaires à celles des *Rickettsia*. Les études sur la relation génétique entre *Bartonella* et *Rickettsia* par hybridation de leur ADN respectif révèle un faible mais significatif degré d'hybridation. Récemment, des analyses génétiques utilisant la séquence hautement conservée d'ARNr 16S ont confirmé la relation entre les deux genres.

précédemment désignées par le terme *Rochalimaea*, les espèces ont été unies sous le genre *Bartonella* et furent nommées : *B. quintana*, *B. vinsonii*, *B. henselae* et *B. elizabethae*. Cette re-classification déplaça la famille *Bartonellaceae* au sein de l'ordre des *Rickettsiales* et résulta dans le transfert de ces organismes de la famille des *Rickettsiaceae* à la famille des *Bartonellaceae* (famille qui a été formée en 1996). En effet, cette re-classification élimina la précédente désignation : le genre *Rochalimaea*.

Le genre *Bartonella* comporte actuellement 19 espèces ou sous-espèces (tableau III) validées présentant entre elles une forte homologie de séquence. Depuis, d'autres bactéries ont été rattachées au genre *Bartonella* d'après des études basées sur la partie 16 S de l'ARN ribosomal.

Tableau III : Infections à *Bartonella* chez l'homme : réservoirs et vecteurs d'après (67)

| Bartonelle | Réservoir | Vecteurs | Date des premières descriptions des bactéries |
|--|---------------------|---|---|
| <i>B. bacilliformis</i> | Homme | Phlébotome <i>Lutzomyia (Phlebotomus) verrucarum</i> | 1919 |
| <i>B. quintana</i> | Homme | Pou du corps <i>Pediculus humanus corporis</i> | Années 20 |
| <i>B. henselae</i> | Chat | Puce du chat <i>Ctenocephalides felis</i> | Années 80 |
| <i>B. talpae</i> | Taupe | Puces | 1911 |
| <i>B. peromysci</i> | Mammifères sauvages | Puces | 1984 |
| <i>B. doshiae</i> | Campagnol | Puces | 1995 |
| <i>B. grahamii</i> | Campagnol | Puces | 1995 |
| <i>B. taylorii</i> | Rat | Puces | 1995 |
| <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>vinsonii</i> | Campagnol | Mites | Années 40 |
| <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i> | Chien Coyote | Tiques | 1993 |
| <i>B. vinsonii</i> subsp. <i>arupensis</i> | Souris sauvages | | 1994 |
| <i>B. elizabethae</i> | Rat | Puces? | Années 80-90 |
| <i>B. clarridgeiae</i> | Chat | Puces? | 1996 |
| <i>B. alsatica</i> | Lapin sauvage | | 1998 |
| <i>B. koehlerae</i> | Chat | | 1999 |
| <i>B. tribocorum</i> | Rat | | 1998 |
| <i>B. birtlesii</i> | Rongeurs sauvages | | 2000 |
| <i>B. bovis</i> anciennement <i>B. weissii</i> | Ruminants | | 2001 |
| <i>B. capreolus</i> | Cervidés | | 2001 |

Bartonella alsatica est une bactérie à Gram négatif qui a été isolée à partir du sang de lapins sauvages cliniquement sains. Il n'y a pas encore d'évidence que cette nouvelle espèce soit un risque pour l'homme. Toutefois, un fort pourcentage des cas de maladies des griffes du chat ne correspond pas sérologiquement à *Bartonella henselae* et n'a pas d'histoire de contact avec un chat. Il existe donc des possibilités pour que, dans certains cas humains, on trouve une réaction sérologique avec *Bartonella alsatica*.

D. Caractéristiques culturelles et biochimiques

Les bactéries peuvent être cultivées en milieu axénique et leur croissance se fait en région épicyllulaire chez leur hôte eucaryote avec un faible taux de croissance.

Les membres du genre *Bartonella* peuvent être isolés en culture, sur des milieux enrichis avec du sang. Sur gélose au sang cuit, (base Columbia contenant 5% de sang défibriné de lapin ou de mouton), associée à du trypticase soja, et au coeur-cerveille enrichis au sang frais, de lapin (5 %), incubée à 37°C dans une chambre à haute humidité en présence de 5% de CO₂, les colonies apparaissent après environ 10 à 56 jours de culture. Les colonies sont très petites, blanches ou crèmes, sont enfoncées dans la gélose et difficiles à dissocier. Ces bactéries sont à catalase et oxydase négatif. Il est possible de voir ces bactéries sur un frottis sanguin fait à partir d'un animal infecté et en état de bactériémie, cette détection plus rapide (1 semaine) peut être obtenue par coloration à l'acridine orange.

II. Etude de la bartonellose canine

A. Epidémiologie chez le chien

1. Facteurs favorisants

Les chiens atteints par *Bartonella vinsonii* subsp *berkhoffii* sont plutôt de grande race et possèdent souvent une pathologie valvulaire préexistante. Ce sont des animaux issus d'un environnement rural, souvent dans une ferme, ils sont libres d'errer dans le voisinage et sont considérés comme étant des chiens d'extérieur. Ils sont en

contact avec d'autres animaux : d'autres chiens, des chevaux, du bétail. Ils ont en général des commémoratifs d'importantes infestations par les tiques.

2. Vecteurs

Il existe une corrélation importante entre la séropositivité à *Bartonella vinsonii* et à *Ehrlichia canis* chez les chiens, ce qui semble impliquer *Rhipicephalus sanguineus*, la seule tique vectrice confirmée dans la transmission d' *Ehrlichia canis*, comme un vecteur possible de *Bartonella vinsonii*. Cependant, cette tique est considérée comme une tique « domestique », c'est à dire qu'elle est associée aux niches et chenils ainsi qu'à la maisonnée, ce qui est en contradiction avec les données épidémiologiques.

De plus, la présence d'un pic saisonnier dans la séoprévalence semble diminuer le rôle de *Rhipicephalus sanguineus* comme vecteur primaire. On sait que cette tique domestique dont les 3 stades (larve, nymphe, adulte) infestent le chien, transmet la bactérie, sans préférence saisonnière, toute l'année.

Une corrélation un peu moins importante existe entre la séropositivité à *Bartonella vinsonii* et à *Rickettsia rickettsia*. Cela laisse supposer que *Dermacentor variabilis*, la seule tique reconnue comme vecteur de *Rickettsia rickettsia*, serait aussi un vecteur de *Bartonella* spp.. Cette tique est connue pour se nourrir sur de petits rongeurs, sur les chiens, sur l'homme et peut être retrouvée dans les zones rurales et en banlieue. Elle est commune au printemps, en été et en automne.

Les autres arthropodes possiblement vecteurs sont, un phlébotome (*Lutzomia* spp.) pour *Bartonella bacilliformis*, le pou du corps de l'homme (*Pediculus humanus corporis*) pour *Bartonella quintana* et la puce du chat (*Ctenocephalides felis*) pour *Bartonella henselae* et *Bartonella clarridgeiae*.

3. Réservoir

Le seul réservoir connu de façon certaine est le coyote aux USA. En Europe, aucune espèce n'a été encore définie comme tel.

B. Physiopathologie

La physiopathologie a été largement étudiée chez l'homme. Les *Bartonella* envahissent les cellules rouges du sang, colonisent les cellules endothéliales, ce qui entraîne la formation de lésions angioprolifératives d'aspect tumoral, propriété unique parmi les bactéries pathogènes pour l'homme. Chez le chien, les lésions de péliose hépatique dues à *B. henselae* relèveraient du même mécanisme.

1. Mécanisme d'invasion des érythrocytes

La croissance intracellulaire de *B. bacilliformis* dans les érythrocytes humains et la lyse cellulaire qui en résulte a été bien documentée lors d'infection naturelle.

Le compartiment intracellulaire des globules rouges possède certaines propriétés qui attirent les parasites hémotropes. Ces bactéries sont à l'abri du système immunitaire humoral et des lysosomes, la durée de vie d'un globule rouge est suffisamment longue (100 jours) et l'infestation est directe et rapide lorsque la voie d'entrée est sanguine grâce à des insectes hématophages. Le mécanisme d'invasion des globules rouges apparaît être fondamentalement différent de celui de l'invasion des cellules nucléées car les érythrocytes matures ne possèdent pas de cytosquelette actif qui pourrait être utilisé par la bactérie. Ainsi, la bactérie doit entrer par un processus actif.

a. Adhésion aux érythrocytes

L'adhésion de *B. bacilliformis* est considérée comme le premier pas du processus d'invasion des globules rouges. L'adhésion est réalisée en 15 à 20 minutes. Le complexe érythrocyte-*Bartonella* est totalement formé au bout de six heures. L'adhésion est énergie-dépendante. La nature moléculaire des adhésines de *B. bacilliformis*, dirigées contre les érythrocytes, est inconnue.

De plus, l'adhérence est liée à la mobilité bactérienne. *B. bacilliformis* est très mobile car elle possède de multiples flagelles unipolaires. Des bactéries, de souche mutante, immobiles se lient faiblement et ne peuvent pas envahir les globules

rouges. L'addition d'anticorps anti-flagelline inhibent au moins partiellement la liaison aux érythrocytes et empêchent presque complètement leur invasion.

b. Invasion des érythrocytes

L'invasion des érythrocytes est permise par la déformine, protéine extracellulaire sécrétée par *B. bacilliformis*. Elle altère la membrane érythrocytaire et produit d'importantes invaginations de cette membrane par lesquelles pénètrent les bactéries. La déformine est une protéine hydrophobe avec un poids moléculaire apparent de 67 kDa. Les déformations de érythrocytes induites par la déformine sont réversibles avec le vanadate, le dilaurylphosphatidylcholine ou en augmentant la concentration interne de Ca^{2+} . Le mécanisme par lequel la déformine agit est encore inconnu, bien que plusieurs possibilités aient été avancées de la simple phospholipase à une activité transmembranaire complexe.

c. Le locus de l'invasion et position intra-érythrocytaire

Le locus *ialAB* (invasion-associated locus) représente un autre facteur de virulence déterminant qui semble être impliqué dans l'invasion des érythrocytes par *B. bacilliformis*. Le locus *ialAB* confère un phénotype invasif et les protéines issues de ce locus servent d'intermédiaire pour l'invasion des globules rouges quand elles sont exprimées chez une souche peu invasive d'*Escherichia coli in vitro*. Les 2 gènes de ce locus sont apparemment requis pour produire un phénotype d'invasion. Le gène *ialA* code pour une protéine IalA de 21 kDa dont la fonction est inconnue. Le gène *ialB* code pour une protéine IalB de 18 kDa qui possède une séquence signal N-terminale, ce qui laisserait supposer qu'elle soit une protéine périplasmique exportée ou une protéine membranaire externe. Bien que IalB n'ait pas pu être reconnue comme proche d'autres protéines connues, certains auteurs font une analogie entre IalB et la protéine Ail (Adhesion and invasion locus) de *Yersinia enterocolitica* à cause de leurs similarités : de fonction biologique, de masse moléculaire, de séquence d'acides aminés.

Même si d'autres espèces de *Bartonella* n'ont pas été mises en évidence dans les érythrocytes humains, des stades intra-érythrocytaires de la bactérie pathogène responsable de zoonoses *B. henselae* ont été reportés chez le chat. Les chatons

domestiques infectés développent normalement une bactériémie persistante asymptomatique et approximativement 5% des globules rouges circulants contiennent des bactéries intracellulaires. L'invasion des globules rouges par *B. henselae* ne dépend pas de la présence de flagelles puisque cette bactérie n'en possède pas. Une voie possible d'entrée a été identifiée, elle est très similaire à celle observée chez *Escherichia coli* lorsqu'elle contient le clone du locus *ialAB* de *B. bacilliformis*. De plus, un homologue du locus *ialAB* de *B. bacilliformis* a récemment été découvert chez *B. henselae* et il confère un phénotype invasif chez *E. coli* cent fois plus fort que la normale.

Des analyses poussées de l'hybridation de l'ADN suggèrent que *B. quintana* et *B. vinsonii* possèdent aussi des homologues de *ialAB*. Ainsi, le stade intra-érythrocytaire est une caractéristique commune aux différentes espèces de *Bartonella*.

d. Facteur de virulence

Une différence étonnante entre l'invasion des globules rouges humains par *B. bacilliformis* et l'invasion des globules rouges des chats par *B. henselae* est que la bactériémie à *B. henselae* est asymptomatique. Par contraste, la bactériémie à *B. bacilliformis* entraîne une hémolyse massive entraînant une fièvre anémique pouvant conduire à la mort. Le mécanisme par lequel *B. bacilliformis* s'échappe des érythrocytes n'est pas clair. *B. bacilliformis* se réplique à l'intérieur de vacuoles érythrocytaires et occasionnellement s'en échappe. La rupture des vacuoles n'est, cependant, pas concevable en tant que résultat d'une croissance exponentielle par réplication de la bactérie car les vacuoles peuvent s'élargir pour s'accommoder aux nouvelles cellules bactériennes. Pire, le dramatique syndrome clinique de fièvre anémique suggère que ces bactéries doivent encoder des déterminants virulents hémolytiques. L'activité hémolytique a été détectée quand les érythrocytes humains ont été incubés avec des bactéries intactes ou avec des extraits bactériens de *B. bacilliformis*, et un gène a été cloné qui doit coder pour l'activité hémolytique. Il a été suggéré que la déformine soit cette hémolysine.

2. Invasion des cellules endothéliales et induction de la croissance vasoproliférative

Le caractère le plus inhabituel des espèces de *Bartonella* est leur capacité à coloniser les tissus vasculaires et d'induire ainsi une angiogenèse, processus pathologique (ou physiologique) de formation de capillaires par germination de vaisseaux préexistants.

Cette néo-angiogenèse se fait en 2 étapes : l'invasion des cellules endothéliales puis l'induction d'une néo-vascularisation par migration et prolifération de ces cellules qui se réorganisent en capillaires sanguins.

a. Adhésion et invasion des cellules endothéliales

La croissance vasoproliférative nécessite la colonisation vasculaire par *Bartonella* spp. On a observé, *in vitro*, que *B. bacilliformis*, *B. quintana* et *B. henselae* adhèrent aux cellules épithéliales et endothéliales en culture puis les envahissent. De plus, *B. quintana* et *B. henselae* expriment des pili de type IV (connus pour intervenir dans l'adhérence cellulaire chez d'autres micro-organismes) qui augmentent à la fois l'adhérence et l'invasion cellulaire. D'autres adhésines semblent intervenir dans ce processus d'adhésion. Chez *B. henselae*, 5 protéines membranaires de 28 à 58 kDa ont été impliquées dans l'adhésion cellulaire. Cela expliquerait la capacité des souches sans pili à adhérer et pénétrer les cellules endothéliales.

Les bactéries sont regroupées en agrégats à la surface des cellules endothéliales. Elles induisent des déformations de la membrane et, en quelques heures, sont internalisées dans des vacuoles en périphérie cellulaire. *B. henselae* pénètre dans les cellules endothéliales selon un mécanisme particulier, comportant la formation d'un agrégat bactérien à la surface cellulaire et son internalisation via une structure bien définie, l'invasome issu de la membrane endothéliale et qui fait protrusion.

b. Induction de la croissance vasoproliférative

L'angiogenèse est observée au cours de la phase de restauration tissulaire de la maladie provoquée par *B. bacilliformis* (maladie de Carrion), lors de péliose

hépatique provoquée par *B. henselae* et dans l'angiomatose bacillaire provoquée par *B. henselae* et *B. quintana* chez les hôtes immunodéficients.

Des extraits acellulaires de *B. bacilliformis* sont particulièrement mitogéniques pour les cellules endothéliales et sont angiogéniques dans un modèle *in vivo* d'angiogenèse. *Bartonella henselae* et *B. quintana* possèdent une activité angiogénique semblable, comme le suggèrent les observations *in vitro* de prolifération et de migration de cellules endothéliales provoquées par les bactéries vivantes et par les extraits acellulaires. Le facteur angiogénique impliqué est une protéine de 14 kDa nommée *Bartonella* Angiogenic Protein. Ce facteur de prolifération est spécifique des cellules endothéliales. Il est membranaire chez *B. henselae* et cytosolique chez *B. bacilliformis*. Ces résultats suggèrent que les différentes espèces de *Bartonella* sont au moins partiellement responsables de l'importante prolifération des cellules endothéliales observée dans les lésions vasculaires. Il reste à savoir si ces facteurs bactériens partiellement caractérisés sont particuliers aux espèces de *Bartonella*.

Il reste à démontrer comment ces différents mécanismes de colonisation et d'invasion caractérisés *in vitro* contribuent à la colonisation vasculaire *in vivo*. Au demeurant, une étude précise des mécanismes sous-jacents serait grandement facilitée par le développement d'outils pour la manipulation génétique de *Bartonella* spp. A cet égard, la mise au point d'un transfert de plasmide par conjugaison entre *E. coli* et *B. henselae*, et la démonstration d'une transposition T à partir de plasmides suicides délivrés dans le chromosome de *B. henselae*, sont prometteuses. La combinaison de ces approches génétique et de meilleurs modèles d'infection *in vitro* devraient permettre d'approfondir davantage les recherches sur la pathogénicité des espèces de *Bartonella*.

C. Clinique chez le chien

1. Clinique due à *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii*

a. Symptômes

Bartonella vinsonii subsp. *berkhoffii* a été isolée du sang de chiens malades et sains. Les chiens affectés ont montré des signes d'endocardite ou de myocardite, des arythmies, et des souffles cardiaques (souffle decrescendo diastolique à la base du cœur à gauche, souffle systolique de régurgitation à l'apex à gauche). Le plus souvent, les symptômes sont apparus brusquement. Dans presque tous les cas, la maladie était sévère, nécessitant des soins intensifs et / ou une hospitalisation prolongée.

On peut noter également la présence de douleurs aux membres pouvant suggérer une polyarthrite, de fièvre, d'abattement et des phases d'inappétence.

D'autres symptômes attendent d'être rattachés avec certitude à la maladie entraînée par cette bactérie : perte de poids, crises convulsives, épistaxis récurrentes, tremblements des membres, vomissements et diarrhée, ataxie, thrombocytopénie, vasculite cutanée suppurative nécrosante, infarctus rénal, lymphadénite granulomateuse, rhinite.

b. Résultats des examens complémentaires

L'ECG montre des extrasystoles ventriculaires le plus souvent isolées. Dans certains cas, on peut observer des fibrillations atriales ou des blocs atrioventriculaires complets. L'échocardiographie révèle une large lésion végétative sur les valves aortiques et / ou mitrales en général mettant ainsi en évidence une grande insuffisance valvulaire aortique et mitrale. Le ventricule gauche est dilaté.

c. Modifications des paramètres biochimiques, hématologiques et urinaires

Les examens de laboratoire peuvent montrer une anémie avec sphérocytose, une hyperglobulinémie et une hyperprotéïnémie ainsi qu'une neutrophilie. On peut noter

aussi une protéinurie et une hémoglobinurie. Les anomalies biochimiques incluent : hypoalbuminémie, azotémie, hypokaliémie. Les analyses d'urine montrent une protéinurie et une hémoglobinurie (parfois), ainsi qu'une bilirubinurie, une pyurie et une bactériurie.

d. Modifications histologiques

Microscopiquement, les lésions valvulaires sont composées d'un abondant tissu thrombotique contenant des débris cellulaires, des macrophages, des neutrophiles, des érythrocytes, de l'hémosidérine, des zones de fibrose et de minéralisation ainsi que de nombreuses colonies bacillaires. On peut noter de sévères foyers de myocardite associés à l'inflammation des artères coronaires et à des zones de nécrose fibrinoïde. Ces foyers inflammatoires sont caractérisés par une perte de fibre myocardique, une néovascularisation et un nombre variable de neutrophiles et de macrophages.

2. Clinique due à *Bartonella henselae*

a. Symptômes

Bartonella henselae est responsable chez le chien de la péliose hépatique (définition ci-dessous). Elle entraîne l'apparition d'ascite (liquide séro-hémorragique, transsudat modifié) d'où une distension abdominale.

b. Résultats des examens complémentaires

La radiographie et l'échographie révèlent une hépatomégalie. Le foie contient de multiples petites masses nodulaires et des structures kystiques.

c. Modifications des paramètres biochimiques, hématologiques et urinaires

Les modifications de la numération et de la formule sanguine sont les suivantes : leucocytose avec neutrophilie, monocytose et éosinopénie. Les anomalies

biochimiques incluent : hyponatrémie, hypochlorémie, hyperkaliémie (plus probablement due à l'effusion péritonéale), et une augmentation des phosphatases alcalines.

d. Modifications histologiques

Histologiquement, la maladie se traduit par de multiples espaces dilatés remplis de sang entourés par un stroma fibromyoïde contenant des cellules inflammatoires et des capillaires dilatés. Les espaces remplis de sang sont entourés partiellement par une simple épaisseur d'endothélium.

D. Diagnostic chez le chien

Le diagnostic de la bartonellose est fondé sur l'hémoculture.

Le diagnostic doit être confirmé en isolant l'organisme ou en amplifiant l'ADN provenant des tissus par PCR. La séroconversion, en utilisant des techniques d'immunofluorescence ou ELISA, peut être utilisée chez les patients présentant une maladie aiguë.

Il n'y a pas de réactions croisées avec *Brucella canis*, *Ehrlichia canis* et *Rickettsia rickettsii*.

E. Pronostic

Le pronostic des endocardites à *Bartonella* chez le chien est mauvais comme il l'est pour toutes les endocardites bactériennes.

F. Traitement chez le chien

La sensibilité des *Bartonella* aux antibiotiques est très élevée *in vitro*. Les différentes études ont montrés que les *Bartonella* étaient toutes hautement sensibles aux bêta-lactamines (pénicilline G, amoxicilline, enrofloxacin, céphalexine, doxycycline), aux aminosides, aux macrolides, aux tétracyclines, à la rifampicine, à l'inverse les CMI étaient élevées avec les céphalosporines de première génération et la clindamycine

et variables avec les fluoroquinolones. En revanche, seuls les aminosides sont bactéricides *in vitro* que ce soit en milieu axénique ou cellulaire.

Les endocardites bactériennes sont traitées avec de l'enrofloxacin (306 mg en 2 prises quotidiennes), doxycycline (400 mg en 2 prises quotidiennes), amoxicilline potentialisée par du clavulanate (530 mg en 2 prises quotidiennes), furosémide (40 mg en 2 prises quotidiennes, lors d'insuffisance cardiaque), digoxine (0,25 mg en 2 prises quotidiennes) et enalapril (20 mg en 2 prises quotidiennes).

G. Prévention chez le chien

Toutes les mesures visant à diminuer dans l'environnement les populations de puces et de tiques (et de tout autre arthropode vecteurs) tendent à protéger le chien. On utilisera des sprays et des diffuseurs à base essentiellement de pyréthriinoïdes et de régulateurs de croissance des puces.

En prévention contre les puces, on pourra utiliser des colliers à base d'organophosphorés ou de carbamates ou des spot-on à base de pyréthriinoïdes ou de fipronil. Les mêmes molécules sont utilisables lorsque le chien subit une forte infestation.

III. Pathologie comparée avec l'homme

A. Clinique chez l'homme

En 1992, Schwartzman résuma le spectre clinique de la mEMCTc gsumxinecausée par

Tableau IV : Infections à *Bartonella* chez l'homme

| Bartonelle | Répartition géographique et personnes « à risques » | Dénomination de la maladie | Clinique |
|--|--|--|--|
| <i>Bartonella bacilliformis</i> | Cordillère des Andes (Pérou) | Maladie de Carrion | <ul style="list-style-type: none"> • forme aiguë = primo infection : <ul style="list-style-type: none"> -fièvre guérissant spontanément, myalgies -suivie dans 15% des cas par une bactériémie chronique asymptomatique (pouvant persister jusqu'à 15 mois). • forme sévère grave = fièvre de Oroya : septicémie avec anémie hémolytique aiguë, mortelle sans traitement dans 40 à 85% des cas. • forme chronique, succède en général à une primo-infection : éruptions nodulaires cutanées sur les extrémités des membres (<i>Verruga peruana</i>), pseudo-tumorales, angiomateuses et saignant au contact. |
| <i>Bartonella quintana</i> | Afrique Europe Chine Japon Personne vivant dans des conditions défavorisées (SDF, alcooliques) | Fièvre des tranchées Fièvre des tranchées urbaines Fièvre de Wolhynie Fièvre pré-tibiale Fièvre quintane | <ul style="list-style-type: none"> • incubation : 15 à 25 jours • variation des manifestations cliniques : bactériémie asymptomatique prolongée à sepsis sévère • fièvre, céphalées, douleur caractéristique des crêtes tibiales, hyper leucocytose, anémie • évolution par récurrence tous les 5 jours, durée des accès variables, pendant 4 à 6 semaines • forme chronique rare : asthénie |

| | | | |
|--------------------------------------|--|--|--|
| <i>Bartonella quintana</i> | Répartition mondiale Personnes de faible niveau socio-économique, sans valvulopathie préexistante : SDF, alcoolique | endocardite | <ul style="list-style-type: none"> • endocardite des valves cardiaques |
| <i>Bartonella henselae</i> | Répartition mondiale Personnes ayant une valvulopathie et en contact avec des chats | | |
| <i>Bartonella elizabethae</i> | Répartition mondiale | | |
| <i>Bartonella henselae</i> | Répartition mondiale Personnes immunodéprimées (transplantés, sidéen) Présence de chats | Angiomatose bacillaire Angiomatose épithélioïde | <ul style="list-style-type: none"> • prolifération vasculaire le plus souvent cutanée • lésions : nodules ou papules remplies de sang, superficielles (rouges, pourpres ou incolores), dermiques ou sous-cutanées • lésions viscérales : foie, rate, tube digestif, nœuds lymphatiques, moelle épinière, encéphale <ul style="list-style-type: none"> • adénopathie régional • diagnostic différentiel : sarcome de Kaposi |
| <i>Bartonella quintana</i> | Répartition mondiale Personnes immunodéprimées (transplantés, sidéen) Mauvaises conditions socio-économiques | | |
| <i>Bartonella henselae</i> | Répartition mondiale Immunodéprimés (sidéen) | Péliose hépatique | <ul style="list-style-type: none"> • prolifération vasculaire avec dilatation capillaire d'où la constitution de lacs vasculaires <ul style="list-style-type: none"> • foie, rate, nœud lymphatique • contre-indication à la biopsie hépatique (risque d'hémorragie) |
| <i>Bartonella henselae</i> | Répartition mondiale Immunodéprimés Jeunes enfants Présence de chats | Maladie des griffes du chat Lymphoréticulose bénigne d'inoculation | <ul style="list-style-type: none"> • adénopathie touchant le nœud lymphatique drainant le site d'une griffure de chat |

| | | | |
|---|-------------------|--|--|
| <i>Bartonella clarridgeiae</i> (responsable de formes atypiques) ? <i>Bartonella quintana</i> | Présence de chats | | <ul style="list-style-type: none"> • fièvre |
| | Présence de chats | | <ul style="list-style-type: none"> • régression spontanée dans les quelques semaines sauf dans 10 % des cas qui évoluent vers la suppuration • forme clinique consécutive à la pénétration par voie conjonctivale (syndrome oculo-glandulaire de Parinaud) : conjonctivite et adénopathie prétragienne, 6 % des cas de maladies des griffes du chat • forme chronique (1, 5% des cas) : adénopathies souvent multiples, persistant plusieurs mois, altntan351tratcas de osy |

B. Diagnostic chez l'homme

1. Diagnostic anatomo-pathologique

La coloration par imprégnation argentique (Warthin-Starry) est la base de l'identification de bactérie au sein d'un tissu suspect. Elle peut se pratiquer sur les valves cardiaques, les lésions cutanées suspectes et les ganglions de malades.

Trois stades ont été décrits sur l'aspect anatomo-pathologique du ou des ganglions ponctionnés:

- hyperplasie lymphoïde banale sans infiltration de polynucléaires,
- granulomes bordés de cellules épithélioïdes avec quelques cellules géantes,
- grandes zones nécrotiques avec du matériel acidophile, entourées de cellules réticulaires épithélioïdes organisées en palissade circulaire.

Sur chacun des stades, on peut visualiser la présence de petits bacilles fixés aux parois des vaisseaux. La recherche de bacilles intracellulaires peut être, quelquefois, entreprise par microscopie électronique

2. Isolement

Les bactéries du genre *Bartonella* peuvent être isolées du sang et des tissus (ganglions lymphatiques, os, foie, peau) à la fois par ensemencement sur gélose au sang et par culture sur cellules. *Bartonella* pousse sur milieu enrichi au sang, en atmosphère humide enrichie à 5% de CO₂. L'isolement d'hémoculture nécessite une incubation d'au moins 2 mois, le délai d'apparition des colonies variant de 2 à 8 semaines. Il est rendu plus efficace par l'utilisation d'un système de lyse préalable des cellules ou par congélation- décongélation. Les flacons habituellement utilisés pour la réalisation des hémocultures permettent l'isolement des *Bartonella*. Toutefois, les méthodes biochimiques sont globalement peu intéressantes quant à la diagnose d'espèce. En revanche, des tests d'immunofluorescence indirecte utilisant des antisérums murins monospécifiques permettent une détermination aisée des espèce en cause.

3. PCR

L'amplification par PCR du gène de la citrate synthase, du gène *htrA* et de la sous-unité 16S de l'ARNr est la base de la mise en évidence de l'ADN de la plupart des *Bartonella*. Ce dernier a été utilisé pour *Bartonella henselae* pour la première fois par Relman en 1990 à partir d'échantillons d'angiomasose bacillaire. La PCR peut être pratiquée sur cytoponction ou biopsie (peau, ganglion, foie, valve) et sur les poux retirés de patients suspects afin de réaliser un diagnostic direct ou sur un isolat afin d'identifier l'espèce en cause.

Ce moyen de diagnostic a une très bonne spécificité. Cependant, il existe quelques rares faux positifs avec les gènes ARNr 16S et *htrA*.

4. Sérologie

La sérologie est l'examen le plus facile à utiliser. Deux techniques sont disponibles pour détecter les anticorps sériques spécifiques de *Bartonella*, l'immunofluorescence indirecte et l'ELISA (le Western Blot étant réservé à des laboratoires spécialisés).

Le test d'immunofluorescence indirecte (seul réactif commercialisé) se réalise sur cellules Vero infectées soit par *B. henselae*, soit par *B. quintana*. C'est un excellent moyen diagnostique mais il ne permet pas la distinction d'espèce : ce test a une sensibilité de 95% et une spécificité de 94%. Il existe des sérovars avec une absence de réponse sérologique (par exemple avec une infection à *B. clarridgeiae*). Le titre sérique en immunoglobulines G doit être supérieur à 1/64 ou à 1/100 ème.

Selon la nature de l'antigène utilisé, la réponse sérologique varie. L'hétérogénéité génétique des souches de *Bartonella* peut également expliquer certaines discordances sérologiques, notamment dans le diagnostic de la maladie des griffes du chat. En effet, des différences génomiques et antigéniques ont été décelées entre divers isolats de *B. henselae* provenant de chats infectés ou encore de patients atteints d'endocardite. Actuellement, un titre d'IgG supérieur à 1/100 est considéré comme significatif d'une infection récente dans le diagnostic de la maladie des griffes du chat et de 1/800 est en faveur d'un diagnostic d'endocardite. La spécificité des réactions sérologiques anti-*Bartonella* a été largement étudiée, des réactions croisées existent entre *Bartonella henselae* et

Bartonella quintana ainsi qu'entre le genre *Bartonella* et d'autres bactéries, notamment *Coxiella burnetii* et les espèces du genre *Chlamydia*. Ainsi, certains sérums provenant de patients atteints de la maladie des griffes du chat réagissent avec des antigènes de *Chlamydia trachomatis* ; des réactions croisées ont également été démontrées entre *Bartonella bacilliformis* et *Chlamydia psittaci*, entre *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae* et *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* ou *Chlamydia psittaci*, ainsi qu'entre *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae* et *Coxiella burnetii*. De telles réactions croisées ont une importante implication diagnostique dans la mesure où tous les micro-organismes concernés sont les agents potentiels d'endocardite. Cependant, les titres d'anticorps spécifiques mesurés dans les endocardites à *Bartonella* étant très élevés, une faible réaction avec d'autres antigènes ne doit pas différer le diagnostic. Enfin, il faut souligner que la sérologie anti-*Bartonella* est le plus souvent négative chez les sujets infectés par le VIH et atteints d'angiomatose ou de péliose bacillaire.

C. Traitement chez l'homme

A cause des résultats disparates tout au long des différentes études, de la diversité des infections à *Bartonella* et des terrains sur lesquels elles surviennent, il est difficile de proposer un traitement antibiotique standardisé.

La doxycycline, l'enrofloxacin, l'érythromycine et la rifampicine sont des antibiotiques recommandés, mais des progrès cliniques ont aussi été reportés après l'utilisation de la pénicilline, la gentamicine, le ceftriaxone, la ciprofloxacine et l'azithromycine. Un traitement d'au moins 2 semaines (ou 4 semaines s'il y a une septicémie) chez les individus immunocompétents et d'au moins 6 semaines (ou 2 à 3 mois s'il y a une septicémie) chez les immunodéprimés est généralement recommandé pour prévenir le risque de récurrence. Un suivi des cultures doit être réalisé pour confirmer l'efficacité du traitement.

La fièvre des tranchées a été traitée avec succès en utilisant les tétracyclines ou le chloramphénicol.

Les endocardites à *Bartonella* ont été traitées avec des résultats satisfaisants par une association d'amoxicilline et de gentamicine par voie intraveineuse, mais d'autres traitements ont été aussi efficaces (association de vancomycine et

impipénème). Il faut souligner la fréquente nécessité d'un remplacement valvulaire chirurgical dans les endocardites à *Bartonella*, qui s'accompagnent souvent de lésions valvulaires étendues.

Le traitement recommandé en cas d'angiomatose bacillaire cutanée est l'érythromycine *per os*, à la dose de 2 g par jour pendant au moins 1 mois, 2 à 3 mois si possible (sous peine de voir survenir des rechutes, en particulier chez les patients immunodéprimés). De bons résultats cliniques ont également été observés avec la ceftriaxone, la norfloxacine et la ciprofloxacine. Le traitement de la péliose hépatique ainsi que celui des formes osseuses ou viscérales d'angiomatose fait appel aux mêmes antibiotiques mais doit être administrée, au début, par voie parentérale.

La maladie des griffes du chat est souvent spontanément résolutive. Il n'y a donc pas de traitement sauf complications où l'on peut alors utiliser : des aminoglycosides (gentamycine en particulier), la ciprofloxacine, la rifampicine ou le cotrimaxazole.

D. Prévention chez l'homme

La prévention repose sur l'éviction des poux de corps pour *Bartonella quintana* ; le rôle des chats, en particulier jeune, et de leurs puces, est indéniable mais il n'existe pas d'étude démontrant le bénéfice de leur éviction pour les patients à risque (en particulier sidéen).

Il est indispensable le plus souvent d'aller au devant des populations en situation de vie précaire (« sans domicile fixe »). Dans les pays industrialisés, leur nombre ne cesse d'augmenter et leurs conditions de vie favorisent l'infestation par les poux de corps et ainsi facilitent la diffusion des maladies transmises par ces poux. Principalement en période hivernale, les sujets se regroupent le plus souvent dans des structures d'accueil où promiscuité et conditions d'hygiène précaires sont réunies, et particulièrement l'utilisation successive de couvertures. Il semble difficile d'agir au niveau individuel, car par définition, le sujet SDF manque de ressources et ses conditions de vie sont en rapport avec son état de précarité économique. En revanche, il est probable que des efforts puissent être réalisés au niveau des foyers d'accueil où les patients se rassemblent quotidiennement au moment où les températures extérieures diminuent. L'adoption de mesures simples diminuerait certainement la transmission du pou de corps : lavage systématique des vêtements,

changement des couvertures, traitement des literies. Le personnel encadrant devraient être régulièrement informé sur les maladies transmises et sur les moyens de lutte contre l'infestation par les poux. Le contrôle individuel n'est pas basé sur l'utilisation d'insecticides, mais sur le changement total des vêtements en une seule fois, le pou ne survivant que quelques jours dans le milieu extérieur. Le changement peut être définitif et dans ce cas de nouveaux vêtements sont attribués aux individus, mais il peut être également temporaire, les vêtements étant lavés à l'eau chaude pour pouvoir être remis après séchage.

Une étude récente a pu démontrer l'effet prophylactique de l'érythromycine pour l'angiomatose bacillaire

E. Risques de zoonoses ?

Bien qu'il soit établi que le pou du corps humain transmet *B. quintana*, le réservoir et le mode de transmission qui résulte en l'induction de l'angiomatose bacillaire par *B. quintana* aux USA n'ont pas été établis. Le mode de transmission, le rôle des arthropodes vecteurs tels que puces et tiques et les hôtes réservoirs potentiels pour les autres espèces de *Bartonella* restent aussi largement indéterminés. *Bartonella henselae* a été isolée de puces qui ont obtenu un repas sanguin de chats infectés naturellement. Bien que les données concernant les aspects cliniques et zoonotiques des maladies causées par les espèces de *Bartonella* augmentent, les informations concernant l'environnement potentiel et les réservoirs animaux, insectes, animal et les modes mécaniques de transmission et le spectre de la maladie humaine et animale induit par ces organismes sont totalement incomplets.

CHAPITRE III : Le genre

Haemobartonella

(5, 11, 13, 28, 36, 40, 42, 50, 51, 52, 53, 65)

L'hémobartonellose canine est une anémie hémolytique infectieuse qui survient peu fréquemment et qui est due à *Hemobartonella canis*. Cette bactérie est un parasite des érythrocytes du chien. *Hemobartonella canis* est rarement un pathogène primaire : c'est un agent secondaire opportuniste qui peut compliquer l'évolution clinique d'autres maladies infectieuses ou non infectieuses et la convalescence.

I. Agent étiologique

A. Morphologie - Structure

Haemobartonella canis est un parasite obligatoire des érythrocytes canins. C'est une bactérie ronde à ovale, avec une matrice granuleuse entourée d'une membrane simple. Sa taille varie de 350 à 1000 nm. Bien qu'elle semble être dans le cytoplasme des érythrocytes, *Haemobartonella canis* est un parasite épicytolaire qui est adhérent à la surface extérieure de la membrane des globules rouges mais qui ne les envahit pas. Nombre de ces bactéries sont retrouvées dans des replis de la membrane des érythrocytes, produisant des distorsions ultra structurales de la topographie de la surface.

Elle contient de l'ADN et de l'ARN et se réplique par fission binaire. En coloration de Wright ou Giemsa, les bactéries apparaissent petites, hautement pléomorphiques : elles forment des points basophiles, des bâtonnets ou des anneaux. Elles s'agrègent fréquemment en chaînes simples ou branchées ou en petits groupes planaires s'étendant depuis la surface des globules rouges. Elles peuvent se retrouver libres dans le plasma et apparaissent alors dans la circulation sanguine seulement périodiquement.

B. Taxinomie

Les hémobartonelles sont des bactéries hémotropes qui ont été différenciées selon leur hôte. Elles incluent :

- *H.muris*, qui infecte les rats,
- *H.felis*, qui infecte les chats,
- *H.canis*, qui infecte les chiens.

Basé sur la séquence du gène ARNr 16 S, le genre *Haemobartonella* est proche des espèces de mycoplasmes et devrait être reclassé dans la famille *Mycoplasmataceae*. Cependant, il est actuellement encore inclus dans la famille des *Anaplasmataceae*.

II. Epidémiologie

A. Répartition géographique

L'hémobartonellose a vraisemblablement une distribution mondiale : Amérique du Nord et du Sud, Europe, Asie, Afrique et Australie. Elle a été diagnostiquée avec certitude aux Etats-Unis, en Australie, au Canada et en Grande Bretagne.

B. Mode de transmission

Haemobartonella canis est transmise par inoculation sanguine : soit de façon iatrogène par une transfusion de sang provenant de chiens porteurs cliniquement normaux soit lors du repas sanguin des tiques ou autres arthropodes hématophages (puces).

L'infection de chiots par le lait maternel n'a pas encore été mise en évidence mais il existe des présomptions sur la transmission in utero.

L'incidence des porteurs latents est affectée par la géographie et le climat qui déterminent la disponibilité des vecteurs arthropodes.

C. Vecteurs et réservoirs

Des expériences ont mis en évidence la transmission transtadiale et transovarienne de *Haemobartonella canis* chez la tique du chien (*Rhipicephalus sanguineus*) indiquant que la tique sert de vecteur et de réservoir. Tous les stades de la tique pourraient transmettre la bactérie au chien.

La disparition d' *Haemobartonella canis* de la circulation périphérique pendant des périodes allant de 3 à 7 jours ou plus a été observée. La moyenne du temps d'un repas de *Rhipicephalus sanguineus* au stade adulte est de 4 jours. Cela suggère que les tiques n'acquièrent généralement pas l'infection durant les périodes de nutrition car il y insuffisamment d' *Haemobartonella canis* dans la circulation périphérique.

Puces, moustiques, poux ou mouches piqueuses sont des vecteurs possibles mais la transmission par ces arthropodes n'a pas été confirmée expérimentalement.

III. Physiopathologie

L'inoculation expérimentale de *Haemobartonella canis* par l'intermédiaire de *Rhipicephalus sanguineus* à des chiens splénectomisés a conduit à des résultats différents. La période pré-patente va de 1 à 2 jours à plusieurs semaines. La sévérité de la maladie expérimentale est variable. Le développement rapide d'anémie est un marqueur de la parasitémie, et des décès ont été rapportés. Dans d'autres études, l'anémie se développe progressivement sur 1 à 2 mois avec des oscillations extrêmes dans le nombre de parasites dans le sang. La pathogénie de l'anémie n'a pas été identifiée mais l'hémolyse extra-vasculaire d'origine immunitaire est le mécanisme le plus probable.

Suite à l'inoculation, l'infection peut être asymptomatique ou résulter en une maladie clinique. La bactérie n'est pas pathogène pour les chiens non splénectomisés en bonne santé. La présence d'une rate normale protège contre le développement de la maladie chez les chiens infectés. L'infection chez ces animaux est asymptomatique et ils deviennent des porteurs permanents. Les estimations des infections latentes vont de 8 à plus de 50%.

La présence ou l'absence de maladie clinique est affectée par la splénectomie (suite à une néoplasie, une blessure traumatique, une maladie hématologique d'origine

immunitaire ou une torsion de rate), la présence d'une maladie splénique, l'immunosuppression induite par des médicaments ou par une maladie et des infections intercurrentes avec d'autres hémoparasites. La splénectomie peut ainsi activer une infection latente ou rendre le chien plus susceptible à une infection ultérieure. Ces dernières informations sont importantes à connaître car les transfusions de sang sont souvent nécessaires dans le suivi des splénectomies puisque l'anémie et la thrombocytopénie, seule ou en association, sont des complications fréquentes.

Les cas d'infection chez les chiens non splénectomisés sont un peu plus nombreux et ont été associés avec une anémie hémolytique d'origine immunitaire, un purpura thrombocytopénique, des infections concurrentes à *Ehrlichia* ou *Babesia* et lymphosarcome. Ces maladies sont associées à des déficits immunitaires. De plus, certains de ces chiens ont subi une transfusion de sang ou ont reçu des molécules immunosuppressives telles que la prednisolone ou le cyclophosphamide.

IV. Clinique chez le chien

Parce qu' *Haemobartonella canis* est un germe opportuniste, les signes cliniques et les caractéristiques de laboratoire sont difficiles à séparer de la maladie primaire.

A. Symptômes

Les cas rapportés et l'expérimentation en phase aiguë de l'infection révèle un tableau clinique d'apathie, les muqueuses sont pâles et l'animal est fébrile et présente de la fièvre. Il présente une anorexie et parfois une perte de poids associée. Les chiens ne sont généralement pas ictériques. La splénomégalie et la sévérité de la parasitémie est variable.

B. Modifications des paramètres biochimiques, hématologiques et urinaires

Les érythrocytes, suite à l'infection, sont phagocytés par la rate ; il en résulte une anémie hémolytique. Celle-ci est faible à modérée, avec des signes cliniques apparents quand l'hématocrite approche 20%.

L'examen de frottis sanguins révèle une érythrogénèse active. Anisocytose, polychromasie / polychromatophilie, réticulocytose et une augmentation du nombre de corps de Howell - Jolly sont présents quand l'anémie et les signes cliniques sont évidents.

L'analyse d'urine révèle une bilirubinurie mais la bilirubinémie n'est pas fréquente. Hémoglobinémie et hémoglobinurie, indiquant une lyse intravasculaire, ne sont pas observées.

Les changements hématologiques et biochimiques restent, malgré tout, non spécifiques.

V. Diagnostic

Il est généralement accepté que *H.canis* est une découverte fortuite pendant un examen de frottis sanguin.

Le diagnostic est basé sur les commémoratifs, les signes cliniques et la détection d'*Haemobartonella canis*. Cette détection peut se faire par différentes techniques:

- La coloration de Wright ou de Giemsa : en colorant un frottis de sang périphérique on trouve des chaînes dessinant des lettres de bactéries sur la surface érythrocytaire. La bactérie peut également être retrouvée sous la forme de coques ou d'anneaux isolée. Il ne faut pas confondre *Haemobartonella* avec les corps de Howell - Jolly ou avec des taches de précipités. Il est important d'examiner un frottis de sang frais (la bactérie se détache même si le sang est prélevé sur un anticoagulant réfrigéré) avant le traitement puisque les bactéries disparaissent rapidement une fois la thérapie initiée. De plus, un frottis sanguin négatif n'exclut pas pour autant la maladie car il a été observé qu' *Haemobartonella canis* disparaissait de la circulation

périphérique pendant des périodes variants de 3 à 7 jours et parfois même plus.

- Les tests sérologiques à *Haemobartonella canis* ne sont pas disponibles pour le moment.
- L'amplification par PCR : les amorces utilisées sont celles que l'on utilise pour identifier *Haemobartonella felis*. La séquence du gène ARNr 16S d'*Haemobartonella felis* (souche Ohio) a 99% d'homologie avec celle des *Haemobartonella* spp. retrouvée chez les chiens malades. On a donc supposé que cette bactérie canine était *Hemobartonella canis*.

Haemobartonella canis doit être incluse dans le diagnostic différentiel d'anémie hémolytique. Chez les chiens non splénectomisés, la bactérie est un opportuniste et la cause primaire de la maladie doit être recherchée. L'hémobartonellose doit être spécifiquement recherchée chez un chien anémique avec des commémoratifs de splénectomie, transfusion de sang, de néoplasie, désordre du système immunitaire ou traitement prolongé avec des glucocorticoïdes et d'autres molécules immunosuppressives.

VI. Pronostic

Le pronostic est déterminé par la cause et la sévérité de la maladie primaire. Le pronostic est bon chez les chiens avec une hémobartonellose suivant une splénectomie. Quand l'hémobartonellose survient avec une néoplasie, une maladie infectieuse ou un désordre du système immunitaire, le pronostic est plus sombre.

VII. Traitement

Les molécules efficaces dans le traitement de l'hémobartonellose sont les tétracyclines, le chloramphénicol (pour mémoire car utilisation interdite) et l'oxytétracycline aux posologies suivantes :

- tétracycline : per os, 22 mg / kg, 3 fois / j, pendant 10 à 14 jours,
- oxytétracycline : per os, 25 mg / kg, 3 fois / j, pendant 10 à 14 jours,

La doxycycline peut être également efficace sur des chiens peu atteints, à la posologie de 5 mg/kg, per os, deux fois par jour, pendant 10 à 14 jours.

La destruction des érythrocytes parasités par le système immunitaire dans le système monocytes - macrophages peut être diminuée avec l'administration de molécules immunosuppressive oralement (prednisolone : 1 mg / kg, 2 fois / j) pendant 5 à 7 jours. La nécessité d'une transfusion de sang est dictée par les signes cliniques et la sévérité de l'anémie.

La récurrence de la maladie n'a pas été rapportée mais des chiens guéris doivent être considérés comme des porteurs latents.

VIII. Prevention

L'élimination des puces et des autres arthropodes hématophages est la clé de la prévention de la maladie.

CHAPITRE IV : Les rickettsioses

(4, 6, 11, 15, 21, 36, 37, 46, 49, 62, 68, 66)

Les rickettsioses se manifestent cliniquement par de la fièvre et une éruption cutanée de boutons (surtout chez l'homme).

Dans une région donnée, le chien, plus exposé aux piqûres de tiques que l'homme, peut être considéré comme une sentinelle pour des maladies responsables d'importantes séquelles.

I. Agents étiologiques

A. Structure- Morphologie

Les rickettsies sont des bactéries de petite taille (0,8-2 x 0,3-0,5 µm), Gram négatif, intracellulaires obligatoires. Ce sont des coccobacilles pléomorphiques.

B. Historique

C'est en 1916 que Rocha-Lima a découvert de fins microorganismes dans le corps d'un pou parasitant un malade mort de typhus et qu'il a nommé *Rickettsia prowazekii* en l'honneur de Ricketts et Prowazek morts en étudiant la maladie.

Bien que la sensibilité des chiens aux *Rickettsia* a été mise en évidence en 1933, les informations concernant la venue naturelle de la maladie ne sont apparues dans la littérature qu'en 1979.

C. Taxinomie

Les rickettsies concernées appartiennent à l'ordre des Rickettsiales. Le genre *Rickettsia* appartient à la famille des *Rickettsiaceae*.

La famille des *Rickettsiaceae* continue à être redéfinie par de nouvelles techniques moléculaires de classification. Les familles *Bartonellaceae* et *Anaplasmataceae* ne

sont ainsi plus incluses dans l'ordre des Rickettsiales. La famille des *Rickettsiaceae* regroupe 3 tribus : *Rickettsiae*, *Ehrlichieae* et *Wolbachieae*. Les bactéries appartenant aux *Wolbachieae* sont pathogènes ou des symbiotes pour les arthropodes et ne sont pas connues pour être pathogènes pour les vertébrés. Parmi les genres *Rickettsia*, il y a de nombreuses espèces pathogènes pour les animaux et l'homme. Les Rickettsiales pathogènes sont retrouvées partout dans le monde ; elles peuvent être transmises par les tiques, par les mouches et peuvent induire une maladie dont la sévérité s'échelonne de l'infection asymptomatique à la mort.

Le genre *Rickettsia* est subdivisé en trois groupes selon la maladie qu'elles induisent : les rickettsies du groupe I sont associées au typhus, celles du groupe II causent les fièvres boutonneuses et le groupe III, le sub-typhus. Au sein du groupe II, on rencontre *Rickettsia rickettsii*, responsable de la fièvre pourprée des montagnes rocheuses, et *Rickettsia conorii*, responsable de la fièvre boutonneuse méditerranéenne.

Les *Rickettsiae* du groupe des fièvres boutonneuses ont été décrites sur tous les continents. Le groupe inclut 9 espèces :

- *Rickettsia rickettsii* (espèce type utilisée dans toutes les descriptions ci-dessous)
- *R. africae* (isolée en 1996, il s'agit de la deuxième espèce officielle à entraîner la fièvre boutonneuse en Afrique, l'autre étant *R.conorii*)
- *R. akari*
- *R. australis*
- *R. conorii*
- *R. montana*
- *R. parkeri*
- *R. rhipicephali*
- *R. sibirica*

D. Caractéristiques culturelles et biochimiques

Les Rickettsiales sont des bactéries bien particulières qui ne cultivent pas *in vitro*. Leur multiplication est strictement intracellulaire (intra-cytoplasmique) et elles persistent donc dans les arthropodes vecteurs. Un des meilleurs milieux de culture

est l'intestin du pou. Leur culture est donc, comme leur pouvoir pathogène, très proche de celle des virus. Les Rickettsies ont d'ailleurs longtemps été considérées comme des virus. La présence de deux types d'acides nucléiques (ADN et ARN) et les études au microscope électronique ont permis d'affirmer que ce sont des procaryotes. Leur génome est réduit. Les rickettsies possèdent des épitopes antigéniques communs avec certains *Proteus vulgaris* (souches OX19, OX2 ou OXK), d'où des réactions croisées lors de la recherche des anticorps ce qui limite la possibilité de sérodiagnostic simple.

II. Les fièvres boutonneuses

A. Les fièvres boutonneuses canines

1. Epidémiologie des fièvres boutonneuses

La maladie, qui est une zoonose, est transmise aux chiens par une tique, ainsi qu'à d'autres espèces de vertébrés : bovins, équins, Cervidés, rongeurs et autres carnivores.

a. Répartition géographique des maladies

La fièvre pourprée des montagnes rocheuses est surtout présente aux Etats-Unis (essentiellement dans le Sud-Est), mais également dans l'Ouest du Canada, au Mexique et en Amérique du Sud. 600 à 1200 cas sont rapportés chaque années aux Etats-Unis. A cause des difficultés associées à la confirmation du diagnostic d'une fièvre boutonneuse des montagnes rocheuses fulgurante et aiguë avec les tests diagnostiques couramment disponibles, l'importance avec laquelle *Rickettsia rickettsii* entraîne des maladies fatales chez les chiens dans le sud est des Etats-Unis est inconnue.

Quant à la répartition géographique de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, elle comprend des zones de haute endémie (pourtour méditerranéen, Afrique subsaharienne, Inde, pourtour de la mer noire, Georgie) associés à quelques cas

sporadiques dans divers pays européens (Suisse, Belgique, Allemagne). En France, une cinquantaine de cas est diagnostiquée chaque année au Centre National de Référence. Dans de le Sud de la France, d'après une étude, 80% des chiens se sont révélés sérologiquement positifs pour *R. conorii*.

b. Réservoir des Rickettsies

En tant que réservoir, les tiques ont un rôle important en raison de la présence d'une transmission transovarienne. Ce sont les hôtes naturels. La transmission verticale (transovarienne) est le premier moyen de maintenir l'infection chez les tiques. Les tiques adultes ou immatures s'infectent en se nourrissant sur des hôtes mammifères bactériémiques. Les mammifères infectés n'ont pas systématiquement un niveau suffisant de bactériémie pour contaminer les tiques d'autant plus qu'une haute bactériémie persiste seulement 24 heures et au mieux 3 à 4 jours. Chez le chien infecté cette bactériémie est faible ; ainsi le chien ne semble pas servir de réservoir pour l'infection des tiques. Son rôle est plutôt limité au transport des tiques infectées vers l'homme.

Les rongeurs sauvages (écureuils, campagnols) et les lapins constituent de ce fait le principal réservoir.

c. Vecteurs

Les rickettsies sont transmises par des arthropodes, principalement des tiques. La distribution de la maladie est reliée à la distribution de la tique vectrice :

- *Dermacentor variabilis*, tique du chien américain trouvée à l'est des Etats-Unis,
- *Dermacentor andersoni*, la tique du bois, qui est le principal vecteur à l'ouest des Etats-Unis.

Bien que non considéré comme vecteur dans le nord des Etats-Unis, les tiques suivantes sont capables de transmettre *R. rickettsii* en Amérique centrale et en Amérique du sud :

- *Rhipicephalus sanguineus*
- *Amblyomma cajennense* et *americanum*
- *Haemaphysalis leporispalustris*

- *Dermacentor parumapertus* et *occidentalis*
- *Ixodes pacificus*, *dammini*, *dentatus*, *brunneus*, *scapularis*, *texanus* et *cookei*
- *Otobius lagophilus*

Dermacentor andersoni, *Dermacentor variabilis*, *Amblyoma cajennense* et *Rhipicephalus sanguineus* constituent les principaux vecteurs de la fièvre pourprée des montagnes rocheuses. Quant à la fièvre boutonneuse méditerranéenne, elle a comme vecteur principal *Rhipicephalus sanguineus*.

c1. Cycle des tiques dures

Cette famille de tiques regroupe les principaux genres impliqués dans la transmission des maladies évoquées ici. Ce cycle comprend trois stades : larvaire, nymphale et adulte. Le cycle peut nécessiter deux ou trois hôtes (figure 2) selon l'espèce concernée. Entre chaque stade, le parasite se met en quête d'un hôte de manière passive (attaché à un brin d'herbe), se fixe à l'hôte pour effectuer un repas sanguin, puis se détache et tombe sur le sol où il se métamorphose. Les stades larvaires et nymphaux se nourrissent sur de petits mammifères. Les tiques adultes se nourrissent sur de plus grands mammifères tels que rats laveurs, chiens, cerfs ou l'homme. La tique transmet *R. rickettsii* par la salive pendant qu'elle se nourrit. Le parasite effectuant ses repas sur différents hôtes et l'agent infectieux étant conservé d'un stade à l'autre (transmission transtadiale), la transmission de la maladie est ainsi possible. La transmission transovarienne est quasi systématique chez les *Rickettsia*. Qu'il s'agisse de larves, nymphes ou adultes, les tiques infectées ne peuvent transmettre la maladie que 5 à 20 heures pour les rickettsioses. Quand une tique adulte infectée est inactive, et lorsqu'elle ne se nourrit pas (hiver par exemple), la rickettsie devient avirulente. Le pic d'activité pour les tiques se situe durant les mois de printemps et d'été dans l'hémisphère Nord. Tous les stades excepté les œufs peuvent survivre l'hiver.

d. Contamination des carnivores

La transmission indirecte, lors de morsure, par des tiques infectées, est primordiale. Notons que les tiques qui sont fixées sur les carnivores ne sont pas réellement dangereuses pour l'homme. En effet, le parasite n'effectue qu'un seul repas par

stade. Il ne se fixe donc pas avant d'avoir mué sur le sol. En revanche, les carnivores domestiques peuvent ramener dans les habitations des tiques non encore fixées, susceptibles de contaminer l'homme. De plus, l'hémolymphe et les fèces des tiques étant très riches en germes, le propriétaire peut s'infecter via les muqueuses ou des abrasions cutanées, en arrachant l'acarien fixé sur son animal.

e. Facteurs favorisants

En plus de la dose infectante de *Rickettsia*, la race du chien atteint joue un rôle dans la sévérité de la maladie. Ainsi, des symptômes cliniques sévères ont été observés chez le Siberian Husky alors que chez le Lévrier écossais un haut titre en anticorps se maintient sans évidence de la maladie.

La durée de la maladie est courte (quelques semaines). Pour cette raison, la fièvre boutonneuse des montagnes rocheuses est présente au printemps et en été (d'Avril à Septembre), périodes où les tiques ont le maximum d'activité.

2. Physiopathologie

Les rickettsies disséminent dans tout l'organisme à partir du point d'inoculation via le système circulatoire. Puis les bactéries pénètrent dans le cytoplasme des cellules endothéliales des artérioles et des veinules et des capillaires, échappent au phagosome et s'y multiplient. Leur parasitisme est probablement lié entre autre à l'impossibilité de fabriquer de l'ATP en quantités suffisantes : elles captent l'ATP cellulaire. L'altération des cellules endothéliales par les rickettsies est responsable d'une vascularite et d'une nécrose qui entraîne une augmentation de la perméabilité vasculaire. Ce processus entraîne l'extravasation de fluides et des cellules sanguines dans le milieu extra-vasculaire et contribue à créer œdème, hémorragie, hypotension et choc. Sont ensuite observés des troubles de la coagulation (multiples thromboses), une perturbation de l'irrigation de certains organes et nécrose.

3. Clinique chez le chien

En tant que rickettsie la plus pathogène et la plus étudiée, *Rickettsia rickettsii* sert de modèle dans l'étude ci-dessous.

a. Fièvre pourprée des montagnes rocheuses

a1. Symptômes

La période d'incubation s'étend sur 2 à 14 jours.

Les premières manifestations cutanées consistent en un œdème et une congestion des lèvres, du fourreau, du scrotum, du bord libre de l'oreille, des autres extrémités ou plus rarement de la partie ventrale de l'abdomen. Pétéchies et ecchymoses apparaissent parfois au niveau des muqueuses. Une lésion nécrotique peut apparaître au site de l'attachement de la tique. L'œdème du système nerveux central contribue fréquemment au développement de signes neurologiques, avec notamment un syndrome vestibulaire.

Les anomalies cliniques associées à la fièvre boutonneuse des montagnes rocheuses incluent fièvre (l'hyperthermie est un symptôme constant), anorexie, dépression, écoulement oculaire ou jetage mucopurulent, tachypnée, toux, vomissements, diarrhée, douleur musculaire, polyarthrite neutrophilique et un groupe divers de signes neurologiques incluant hyperesthésie, ataxie, parésie, syndromes vestibulaires, perte de l'audition et coma. Chez certains chiens la perte de poids est sévère, en considérant la courte durée de la maladie. Une douleur localisée à une articulation, à un muscle et / ou une douleur neurologique suggérant une polyarthrite, une polymyosite ou une méningite peut représenter le seul ou le plus significatif des signes cliniques. Des hémorragies rétinienes sont un signe caractéristique mais peuvent être absentes au début de la maladie. Epistaxis, méléna, hématurie et des hémorragies de type pétéchies à ecchymoses apparaissent chez certains sujets sévèrement touchés. Œdème scrotal, hyperhémie, hémorragie et douleur épидidymaire sont fréquemment observées chez le chien mâle.

L'inflammation du myocarde peut induire des anomalies de conduction comme des arrêts cardiaques ou des arythmies potentiellement mortelles. L'œdème pulmonaire,

radiologiquement détecté par une densité pulmonaire interstitielle modérée avec une infiltration alvéolaire moyenne, peut entraîner tachypnée, dyspnée ou de la toux dans certains cas. Des anomalies oculaires incluant des hémorragies sous conjonctivales ou rétiniennes, des pétéchies rétiniennes, des uvéites antérieures, des hémorragies et des zones focales d'œdèmes rétiens peuvent survenir.

Au bout d'une à deux semaines d'évolution, les extrémités et les régions du corps précédemment œdémateuses se nécrosent. Des thromboses ou des hémorragies dans des organes vitaux (cœur, cerveau, rein) entraînent souvent la mort de l'animal. Une gangrène affectant les extrémités distales, scrotum, glandes mammaires, nez ou lèvres sont associées à une obstruction vasculaire sévère et peut induire une perte tissulaire substantielle nécessitant alors une chirurgie reconstructrice. Dans les cas sévères, une diminution de la perfusion rénale peut prédisposer à une insuffisance rénale aiguë. Suite à l'œdème du système nerveux central, la détérioration clinique est rapide et peut entraîner la mort. Des signes associés à un collapsus cardiovasculaires, une insuffisance rénale oligurique ou une mort cérébrale peut se développer dans les stades terminaux de la maladie.

L'évolution de la maladie est généralement courte (pas plus de 2 semaines). Le chien décède plus fréquemment d'un sepsis secondaire que des complications cardiovasculaires, neurologiques ou hémorragiques.

a2. Modifications des paramètres biochimiques, hématologiques et urinaires

La thrombopénie constitue la modification du bilan hématologique la plus constante. Une thrombocytopénie, généralement de degré moyen, est le principal signe hématologique. La leucopénie apparaît généralement dans les premiers stades de l'infection (les premières 24 à 48 heures), suivi par une leucocytose progressive qui augmente proportionnellement à la sévérité des dommages vasculaires. Les granulations toxiques des neutrophiles, les métamyélocytes, éosinopénie, lymphopénie et monocytose peuvent accompagner le changement plus typique dans le nombre des plaquettes et des neutrophiles. Une anémie modérée peut apparaître. Une anémie sévère, leucopénie dans les premiers stades de la maladie puis leucocytose et thrombocytopénie peut accompagner une fièvre boutonneuse des montagnes rocheuses canine fulgurante.

Les anomalies biochimiques reflètent les effets de dommages vasculaires généralisés et la durée de l'infection. Hypoprotéinémie, hypoalbuminémie, azotémie, hyponatrémie, hypocalcémie et augmentation des enzymes hépatiques (phosphatase alcaline sérique, alanine aminotransférase) peuvent apparaître chez des chiens avec une fièvre boutonneuse des montagnes rocheuses. Bilirubinurie et plus rarement bilirubinémie apparaissent sur des chiens infectés.

L'analyse des liquides synovial et cérébro-spinal révèle habituellement une augmentation modérée des protéines et des cellules, qui, au début du processus de la maladie, sont composés d'un haut pourcentage de neutrophiles et, plus tard, de cellules mononucléées.

L'animal peut cependant guérir spontanément ou la maladie se poursuivre.

b. Fièvre boutonneuse méditerranéenne

Les chiens infectés ne développent pas souvent de manifestations cliniques. Lorsque ces dernières apparaissent, elles sont comparables à celles évoqués pour la fièvre pourprée des montagnes rocheuses.

4. Diagnostic des fièvres boutonneuses

Une réapparition saisonnière, des commémoratifs d'infestation par les tiques, de la fièvre et une combinaison des signes cliniques préalablement décrits (pétéchies, lymphadénopathies, douleur articulaire, fièvre, thrombocytopenie, défaut de coagulation, augmentation de l'activité des enzymes hépatiques) suggèrent la possibilité d'une fièvre boutonneuse des montagnes rocheuses. Grâce à la variation marquée de la présentation clinique, la confirmation du diagnostic de fièvre boutonneuse des montagnes rocheuses est importante pour le clinicien.

La confirmation du diagnostic requiert 2 techniques :

- Test d'immunofluorescence directe pour l'antigène *Rickettsia rickettsii* sur les biopsies de tissus ou les spécimens nécrotiques,
- Test sérologique (immunofluorescence),
- Amplification par PCR de l'ADN rickettsial,

- Ou une culture de *Rickettsia rickettsii*, qui requiert un laboratoire de niveau de sécurité 3 et des techniques d'expertise spécialisées.

La multiplication par quatre ou une très importante augmentation en titre anticorps entre un sérum d'un chien atteint de maladie aiguë ou en convalescence confirme le diagnostic de fièvre boutonneuse des montagnes rocheuses. Pour faciliter l'interprétation des résultats sérologiques, il est important d'obtenir un échantillon de la phase aiguë aussi tôt que possible dans le déroulement de la maladie et un échantillon de convalescence 2 à 3 semaines plus tard. Si un sérum est obtenu durant la phase aiguë quelques jours après le début des signes cliniques, un titre élevé en anticorps sera obtenu. L'initiation précoce d'une thérapie antibiotique antirickettsiale diminuera lentement l'intensité de la réponse humorale immune aux antigènes de *Rickettsia rickettsii*.

En ce qui concerne la sérologie, la micro immunofluorescence indirecte (MIF) est la méthode de référence. Les tests ELISA et l'agglutination des particules de latex donnent également de bons résultats. Tous ces tests ont une sensibilité élevée et permettent de différencier les IgG des IgM.

L'immunofluorescence directe sur des biopsies cutanées ou des prélèvements de tissus nécrosés permet un diagnostic précoce (dès le 2^e ou le 3^e jour de la maladie) mais les faux négatifs sont nombreux, en particulier lorsqu'une antibiothérapie a préalablement été entreprise.

La technique PCR n'est pas pour l'instant suffisamment sensible. La mise en culture sur milieu cellulaire est possible mais les risques de contamination du personnel sont importants.

L'exposition fréquente ou constante aux tiques peut entraîner l'apparition d'anticorps sériques pour des *Rickettsia* non pathogènes, dont plus particulièrement : *R. rhipicephali* et *R. montana*, qui ont des réactions croisées avec *Rickettsia rickettsii*. Cela peut compliquer l'interprétation d'un seul résultat sérologique provenant d'un chien avec une suspicion de fièvre boutonneuse des montagnes rocheuses. Parce que la probabilité d'exposition aux tiques comportant des *Rickettsia* non pathogènes est plus grande que la probabilité d'exposition aux tiques comportant des *Rickettsia rickettsii*, nombreux sont les chiens testés pour la fièvre boutonneuse des montagnes rocheuses au cours de l'été et qui ont des titres faiblement positifs en *Rickettsia rickettsii*. Cette observation accentue le besoin pour l'évaluation des échantillons de

sérum d'animal malade et convalescent ou l'utilisation de la PCR pour confirmer le diagnostic de fièvre boutonneuse des montagnes rocheuses.

Les tests à l'immunofluorescence directe apporte l'opportunité d'un diagnostic rapide en mettant en évidence *Rickettsia rickettsii* dans les biopsies cutanées. Une antibiothérapie précoce peut conduire à des faux négatifs en sérologie.

Des réactions croisées avec d'autres *Rickettsies* du groupe des fièvres boutonneuses et une exposition permanente aux piqûres de tiques compliquent l'interprétation des résultats sérologiques. L'immunofluorescence directe permet alors un diagnostic rapide.

5. Evolution et pronostic des Rickettsioses

L'antibiothérapie n'est efficace que si elle est appliquée de manière précoce, avant l'installation de la thrombose et la nécrose des tissus qui peuvent être fulgurant.

6. Traitement des fièvres boutonneuses

Les tétracyclines (22 mg / kg 3 fois / jour pendant 14 à 21 jours) ou la doxycycline (5 à 20 mg / kg 2 fois / jour pendant 14 jours, selon les publications) sont efficaces pour le traitement des rickettsioses. L'enrofloxacin est également efficace. Une amélioration clinique rapide est décelable 24 à 48 heures après le début du traitement sans dommage vasculaire sévère ou séquelle neurologique.

A cause des dommages vasculaires sévères pouvant survenir, la fluidothérapie doit être utilisée avec précautions. La prednisolone administrée à des doses anti-inflammatoires ou immunosuppressives en conjonction avec la doxycycline ne potentialise pas la sévérité de l'infection à *Rickettsia rickettsii* chez les chiens infectés expérimentalement.

7. Prévention des fièvres boutonneuses

A l'intérieur d'une population de tiques dans une région donnée, quelques tiques contiennent des bactéries potentiellement infectieuses. D'ailleurs, il existe des endroits géographiques qui contiennent un large nombre de tiques infectieuses, plus

certainement reliée à la transmission transovarienne de *R. rickettsii* et à la restriction de mouvements territoriales des petits mammifères qui servent aussi d'hôtes. A cause du processus appelé réactivation, l'attachement d'une tique sur son hôte pour 5 à 20 heures est requises avant que la transmission de *Rickettsia rickettsii* ne se produise. Pour cette raison, un examen de « routine » précoce sur les chiens pour vérifier l'absence de tiques est recommandé dans les zones endémiques ; associé à un prompt retrait, cela permet de prévenir et / ou réduire la possibilité de transmission de *R. rickettsii*.

Trois ans après une infection expérimentale à *Rickettsia rickettsii*, l'infection n'a pas réussi à induire une réponse clinique ou sérologique, suggérant que l'immunité consécutive à une infection naturelle est probablement de longue durée. Il est possible que des infections à *Rickettsia rickettsii* non diagnostiquées ou asymptomatiques, ou des expositions répétées à des *Rickettsiae* du groupe des fièvres boutonneuses non pathogènes, contribue à la prévention de fièvre boutonneuse des montagnes rocheuses sévère chez le chien. Réduire l'exposition aux tiques et retirer systématiquement les tiques sur le chien représente le moyen le plus efficace de prévention.

B. Pathologie comparée chez l'homme

1. Epidémiologie

La maladie, qui est une zoonose, est transmise par une tique à l'homme. Les fièvres boutonneuses humaines ont la même distribution géographiques que les fièvres canines, c'est-à-dire : essentiellement le Sud-Est des Etats-Unis pour la fièvre pourprée des montagnes rocheuses et le pourtour méditerranéen pour la fièvre boutonneuse méditerranéenne.

L'homme s'infecte de manière indirecte en étant mordu par des tiques ou par des abrasions ou des lacérations de la peau qui sont en contact avec des fèces ou des fluides de tiques.

2. Clinique chez l'homme des fièvres boutonneuses

a. Fièvre pourprée des montagnes rocheuses

La période d'incubation s'étend de 2 à 14 jours avec une moyenne de 7 jours. Des manifestations cliniques n'apparaissent pas toujours. Fièvre et céphalées intenses sont les signes les plus constants. Ils peuvent être suivis par des tremblements, des douleurs musculaires, des nausées accompagnées ou non de vomissement et on rapporte des cas de photosensibilité. Des lésions cutanées sont souvent associées, qui apparaissent dès les premiers jours : des macules ou des pétéchies apparaissent d'abord sur les chevilles, les mains et les poignets puis sur le tronc, les bras, le visage et la plante des pieds. Les complications sont nombreuses : encéphalite, œdème pulmonaire, arythmie cardiaque, coagulopathie, nécrose cutanée... On observe également des séquelles à long terme : parésie, infirmité suite à l'amputation d'un membre, incontinence urinaire, diminution de l'ouïe, troubles du langage etc. Non traitée, la maladie poursuit son cours pendant 2 semaines et la mortalité atteint 5 à 20%.

b. Fièvre boutonneuse méditerranéenne

Après une incubation de 6 jours, fièvre, céphalées et myalgies apparaissent et miment un syndrome grippal. On observe sur n'importe quelle partie du corps une tache noire cutanée très caractéristique. Témoin de la morsure de la tique, elle est indolore. Un halo inflammatoire l'entoure et une adénite de drainage peuvent être associés. Environ 2% des cas nécessitent une hospitalisation.

La fréquence des cas typiques est estimée en Corse à 48 pour 1 000 000 habitants et en moyenne 50 cas pour 100 000 habitants en France alors que 12% des puces sont infectées...

La prévalence des anticorps chez les donneurs de sang serait de 12 % en Corse, 11 % en Sicile, 26% en Espagne et 18% à Marseille.

3. Diagnostic des Rickettsioses chez l'homme

En présence de manifestations cutanées, l'immunofluorescence directe sur des biopsies cutanées est une méthode sensible. La technique PCR manque encore de sensibilité. Les anticorps sont décelables 7 à 10 jours après le début des manifestations cliniques, la micro-immunofluorescence indirecte est la méthode de référence. Une mise en culture sur fibroblastes humains permet un diagnostic en 48 heures.

4. Traitement des Rickettsioses chez l'homme

La doxycycline et le chloramphénicol sont les molécules les plus efficaces.

5. Prévention chez l'homme

Une antibiothérapie préventive, suite à une piqûre de tique, semble inutile ; elle est même déconseillée pour la fièvre pourprée des montagnes rocheuses.

L'attention doit être portée sur le retrait des tiques. Bien que le risque de transmission par inadvertance est faible, le contact avec un sang contaminé pendant la mise en place d'un cathéter intra veineux, les procédures de collecte de sang ou les analyses d'échantillon au laboratoire sont interdites. Des étiquettes prévenant d'un risque zoonotique sont recommandés pour les échantillons de sang obtenus de chiens dont le diagnostic différentiel de fièvre boutonneuse des montagnes rocheuses est pris en considération.

De plus, la confirmation de la maladie chez les animaux de compagnie permet aux propriétaires d'appréhender le risque associé à l'exposition aux tiques dans leur environnement. Suivant l'infection à *Rickettsia rickettsii*, la durée de la bactériémie est brève, approximativement 5 à 14 jours. Ainsi, les chiens infectés ne jouent pas un rôle important de réservoir et posent un risque zoonotique minimal pour les humains.

III. Rickettsioses du groupe typhus

A. Taxinomie

Les *Rickettsia* du groupe typhus incluent :

- *R. typhi*
- *R. prowazekii*
- *R. canada*
- *R. felis*

B. Maladie chez les animaux

En général, peu de choses sont connues sur le potentiel pathogène des *Rickettsia* du groupe du typhus chez les animaux domestiques. Expérimentalement, les manifestations de la maladie ne sont pas observées chez les chiens infectés par *R. prowazekii* ou *R. canada*.

Depuis 1990, *Rickettsia felis* a été identifiée en tant que pathogène transmis par les puces avec un potentiel zoonotique. L'importance des chats et des autres animaux tels que les opossums en tant que réservoir pour *R. felis* est actuellement étudiée. Le pouvoir pathogène de cet organisme chez les chats n'a pas été établi. Cependant, des études séro-épidémiologiques suggèrent que les chiens, à l'Ouest des USA, peuvent être infectés par cette rickettsie.

C. Pathologie comparée chez l'homme

- *R. typhi*, transmise par la puce du rat, cause le typhus endémique, forme plus bénigne de typhus.
- *R. prowazekii*, transmise par le pou de corps de l'homme ou par les puces des écureuils volants aux Etats-Unis, cause le typhus épidémique ou typhus exanthématique. Le réservoir est l'homme. Le typhus persiste dans des régions associant promiscuité et conditions sanitaires précaires (guerres civiles, camps de réfugiés) : Afrique de l'Est, Afrique Centrale (Rwanda, Burundi, Ethiopie), Amérique

du Sud (Bolivie, Pérou). L'incubation de la maladie est de 7 à 10 jours. Le début est brutal et associé : une fièvre très élevée (39- 41 °C), une constipation, un état de prostration, de stupeur trouble proche de la typhoïde : c'est le TUPHOS, des douleurs généralisées (céphalées et myalgies). Vers le cinquième jour, une éruption cutanée maculopapuleuse peut apparaître dans la région axillaire puis sur le tronc, s'étendant de façon centrifuge sur l'ensemble du corps (sauf sur le visage). Dans les formes non compliquées, la fièvre disparaît en deux semaines ; le décès peut survenir dans 10% des cas. La sérologie est la méthode de diagnostic la plus couramment utilisée. Il existe des réactions croisées avec *R. typhi*, agent du typhus murin. L'identification de la bactérie, par culture ou par PCR, est possible à partir du sang, de biopsies tissulaires ou des poux.

- *R. felis* a récemment été reconnu comme cause d'une maladie fébrile chez un humain au Texas.

CHAPITRE V : *Francisella tularensis*

(15, 31, 32, 36, 39, 41, 47, 58, 66)

La tularémie, due à *Francisella tularensis*, est une maladie infectieuse, arthropozoonose bactérienne largement répandue dans l'hémisphère Nord et qui se manifeste généralement sous forme sporadique. Elle est potentiellement mortelle pour l'homme. Les rongeurs et les lagomorphes y sont particulièrement sensibles. Les carnivores domestiques sont également touchés. Les arthropodes hématophages, à la fois réservoirs et vecteurs de la maladie, jouent un rôle important dans l'épidémiologie.

I. Agent étiologique

A. La bactérie

L'agent étiologique, une bactérie, est *Francisella tularensis*, anciennement *Pasteurella tularensis*, petit coccobacille Gram négatif, immobile qui peut survivre plusieurs semaines dans l'environnement car il est aérobie strict mais seulement si la température est faible à très faible (0°C). La bactérie ne sporule pas. Ses dimensions sont : 0,2 µm de diamètre sur 0,2 à 0,7 µm de long.

B. Historique

La maladie est connue cliniquement dans l'Ouest américain depuis le début du siècle sous le nom de « rabbit fever » ou « deer fly fever ». Décrite pour la première fois par Mc Coy et Chapin chez les écureuils, en Californie, dans le comté de Tulare, en 1911, elle avait été considérée comme une pseudopeste. Ils isolent le germe qu'ils nomment *Bacterium tularense* en 1912. C'est Francis en 1921 qui reconnaît l'identité de la maladie des écureuils et de la « deer fly fever ». Le nom de *Francisella tularensis* est ensuite donnée à l'agent de la tularémie.

C'est dans le Doubs en 1945 que la tularémie a été identifiée pour la première fois en France. Après les poussées épidémiques, Girard (1946) et Paille (1947) la diagnostiquent chez l'homme, dans la Cote d'Or et la Nièvre. Plusieurs cas sont décrits en 1949, et pendant l'hiver 1949-1950, Lucas et al. détectent près de 40 foyers chez des lièvres et des lapins de garenne en provenance de différentes régions de France. De la Lorraine, la tularémie s'est principalement implantée dans le Haut et le Bas Rhin, accessoirement dans l'Indre, l'Indre-et-Loire et la Vienne

C. Taxinomie

Francisella tularensis se présente sous deux principaux biovars : *Francisella tularensis* biovar *tularensis* ou type A et *Francisella tularensis* biovar *paleartica* ou type B :

- Le type A est hautement virulent pour l'homme ; il est généralement associé aux tiques et aux lagomorphes ; pour l'instant il n'a été trouvé qu'en Amérique du Nord.
- Le type B est moins virulent pour l'homme ; généralement associé aux moustiques, aux rongeurs et aux lagomorphes, on le trouve en Europe, en Asie et en Amérique du Nord.

D. Caractéristiques culturelles et biochimiques

1. Culture

Francisella tularensis est glucose -, oxydase -, H₂S +.

Le germe ne se développe pas sur milieux ordinaires et nécessite des milieux enrichis en sang, en cystéine (radicaux sulfhydriques), en glucose, un pH compris entre 6,8 et 7,3, en aérobiose à 37°C. La culture est très lente. On obtient de très petites colonies en gouttes de rosée. La présence d'une capsule permet au germe d'échapper à l'action du pouvoir bactéricide du sérum de l'animal infecté et à la phagocytose des polynucléaires dans lesquels il se multiplie.

2. Sensibilité

Francisella tularensis résiste pendant plus de 6 mois à 0°C dans des cadavres d'animaux infectés et dans le milieu extérieur. Au dessus de 5°C la survie n'est plus que de quelques jours. La bactérie est facilement détruite par la chaleur (30 min à 56°C) et par les antiseptiques usuels.

3. Antibiotypie

Les sensibilités et les résistances aux antibiotiques sont remarquablement identiques pour toutes les souches (tableau V). Il semble ainsi qu'en France, on soit en présence du même type de *Francisella* (mêmes souches en Bretagne, Pyrénées-Atlantiques, centre, Val- de- Loire, Région Parisienne ou Nord- Est).

Tableau V : Antibiotypie de *Francisella tularensis*

| Résistante | Sensible |
|--|--|
| <u>B- lactamines :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Pénicillines G, • Pénicilline A (amoxicilline), • Céphalosporine, • Céfalotine | <u>Aminosides :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Streptomycine, • Kanamycine, • Gentamicine |
| <u>Sulfamides et association :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Chloramphénicol | <u>Phénicoles :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Triméthoprime |
| <u>Polypeptides :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Bacitracine | <u>Tétracyclines :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Tétracyclines, • Minocycline |
| <u>Divers :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Vancomycine | <u>Macrolides :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Erythromycine, • Spiramycine (sensible ou intermédiaire), • Streptogramines, • Virginiamycine |
| | <u>Nitrofuranes :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Furanes |
| | <u>Quinolones :</u> <ul style="list-style-type: none"> • Fluméquine |

II. Epidémiologie

La maladie est très rare chez le chien.

A. Répartition géographique

La tularémie n'a été décrite que dans l'hémisphère Nord entre le 30ème et le 71ème degré de latitude Nord. Elle est présente du Canada au Mexique, ainsi qu'en Europe, en Chine et au Japon.

En France :

La tularémie est le plus souvent associée aux lièvres par lesquels l'homme se contamine soit par voie cutanée lors du ramassage ou du dépouillement, soit par voie digestive lors de l'ingestion de viande mal cuite. Cette espèce était responsable de 90% des cas de tularémie en France selon Mollaret en 1972.

Des foyers d'endémie se situent actuellement sur une ceinture allant des Ardennes, Alsace et Franche-Comté jusqu'en Poitou-Charente et Auvergne.

Au début des années 1990, des bilans font état d'une recrudescence de la maladie chez le lièvre ; en même temps des cas humains se sont déclarés, pas forcément liés à un contact avec du gibier mais plutôt à une augmentation des populations de surmulots et de tiques dans le Nord-Est de la France. Des cas de contaminations par les tiques ont ainsi été rapportés.

Entre 1994 et 1996, les bilans confirment que la maladie est bien installée en France ; de plus, les chiffres ne reflètent pas la réalité étant donné la fragilité du germe ; sa survie est courte dans les organes d'animaux morts surtout si la température est supérieure à 4°C ; durant cette période, des cas humains ont aussi été répertoriés.

Au cours d'une année, les cas humains de tularémie se répartissent selon deux pics : le premier en été lorsque les arthropodes hématophages pullulent, le second en hiver (novembre, décembre) pendant la saison de chasse, suite à un contact avec un lapin ou un lièvre infecté. Les vétérinaires sont particulièrement touchés par la maladie : dans une région d'enzootie des titres élevés en anticorps ont été trouvés chez 14 % des vétérinaires et chez seulement 1 % de la population globale.

En France, pendant 5 années de 1987 à 1991, 252 cas ont été recensés par le centre national de référence.

Bien que cette affection ne soit plus une maladie réputée légalement contagieuse ni une maladie à déclaration obligatoire en médecine humaine, les services vétérinaires restent vigilants sur son évolution en France, et les responsables des services de microbiologie des milieux hospitaliers sont pour certains très attentifs ou préoccupés par ce type de pathologie.

Le contrôle de cette affection chez l'animal, particulièrement chez le lièvre est faite en collaboration avec les fédérations départementales de chasseurs, les laboratoires d'analyses vétérinaires départementaux faisant partis du réseau S.A.G.I.R. géré par le CNEVA Nancy en collaboration avec l' Office National de la Chasse (O.N.C.).

B. Espèces infectées

La bactérie a été retrouvée chez plus de 100 espèces de mammifères sauvages, 9 espèces d'animaux domestiques, 25 espèces d'oiseaux, chez plusieurs espèces de poissons, d'amphibiens et chez de nombreux invertébrés (en particulier les insectes et les arachnides). Les mammifères y sont plus ou moins sensibles, dont l'homme et les chiens (qui sont sensibles à l'infection mais peuvent être résistants au développement de la maladie clinique).

Les animaux les plus sensibles sont les lièvres et les lapins sauvages qui sont atteints d'une maladie septicémique mortelle, certains d'entre eux pouvant être, après guérison, réservoir du germe. Le lièvre est le plus souvent atteint avec un comportement particulier : il ne fuit pas devant le chasseur. Il semble que d'autres mammifères de la faune sauvage soient touchés, apparemment de façon plus accidentelle, comme les renards ou les marçassins.

Les espèces les moins sensibles sont : les rongeurs (campagnols, castors et rats musqués). Elle existe chez le chien mais rarement.

C. Les vecteurs et réservoirs

Les rongeurs et les lagomorphes constituent le principal réservoir même si dans certains cas leur rôle est diminué car du fait de leur grande sensibilité à la maladie, ils sont ramassés malades au cours des périodes de chasse, ou morts lors d'opérations de contrôle par les organismes nationaux de chasse ; en dehors des périodes d'épizootie, on ne trouve donc pas de porteurs.

Très sensibles à la maladie, les lièvres et les lapins servent également de vecteurs. Les espèces moins sensibles comme les rongeurs dont la niche écologique comprend l'eau, tels certaines espèces de campagnols, les castors et les rats musqués constituent des vecteurs et des réservoirs permettant le maintien des foyers d'épizootie.

La contamination des cours d'eau par *Francisella tularensis* a été découverte par Miller en Russie en 1935. Les campagnols y restent le principal réservoir. Par la suite, une telle contamination s'est révélée être la source de vastes épidémies chez l'homme. Des études faites en laboratoire ont montré que les campagnols infectés

par voie orale ont une prédisposition à développer une atteinte rénale chronique : une bactériurie s'installe qui remplit les conditions de contamination des cours d'eau et de maintien d'un foyer endémique.

Les tiques jouent également à la fois le rôle de vecteur et de réservoir. Elles jouent un rôle important en tant que réservoir et permettent de localiser les foyers naturels ; en effet on peut retrouver des souches de *Francisella tularensis* pendant de longues périodes entre deux épizooties, au moins deux ans et demi dans un foyer naturel ; des cas de transmission de génération en génération par voie transovarienne ont été décrits et la fréquence de cette transmission semble variable selon les espèces de tiques : *Ixodes* ou *Dermacentor*. D'autres arthropodes tels que les taons et les moustiques jouent aussi le rôle de réservoir ; on pense que les moustiques sont responsables de cas sporadiques éloignés des zones endémiques.

En ce qui concerne la persistance des foyers naturels, outre les études bactériologiques, les épidémiologistes s'aident beaucoup de suivis sérologiques de nombreux mammifères domestiques (vaches, moutons, chiens de chasse) ou sauvages parqués dans des réserves naturelles (cerfs, ours, élan, lièvres). Ces espèces relativement peu sensibles (bovins, ovins et carnivores) représentent un potentiel épizootique et épidémigène facilement exploité par des invertébrés hématophages (tiques, moustiques, taons) qui sont un réservoir inépuisable de bactéries grâce à une transmission transovarienne.

D. Contamination des carnivores domestiques

Elles incluent l'ingestion de la bactérie (lors de l'ingestion de rongeurs et lagomorphes infectés), le contact direct de la bactérie (dans une eau souillée) avec une muqueuse ou une peau lésée ou même saine (la bactérie est capable de traverser la peau saine probablement par les glandes sudoripares ou les follicules pileux), une inoculation percutanée (piqûre) par l'intermédiaire d'insectes vecteurs (tiques des genres *Dermacentor*, *Ixodes*, *Amblyomma* ou autres arthropodes hématophages).

Le chien s'infecte généralement par l'intermédiaire des tiques, par l'ingestion de rongeurs ou lagomorphes malades, ou bien par le contact des muqueuses avec une eau contaminée.

E. Transmission

1. Sources de matières virulentes

Elles comprennent les animaux infectés, leurs déjections et leur sang ainsi que les cadavres (en raison de la septicémie, tous les organes et la peau sont contaminant).

2. Voies de transmission

Elles sont très variées.

a. Pénétration percutanée

La transmission indirecte par les morsures de tiques est fréquente. Lors de contamination directe (contact d'une peau abîmée avec du matériel contaminé), le germe pénètre à travers la peau ; la moindre abrasion cutanée facilitant la contamination (notamment suite à une morsure). *Francisella tularensis* est présente dans la gueule et sous les griffes des chiens qui ont chassé et ingéré des rongeurs et des lagomorphes infectés. Ces animaux risquent donc de contaminer l'homme suite à une morsure ou griffure.

b. Pénétration par la muqueuse oculaire

De simples éclaboussures sur la conjonctive oculaire peuvent être responsables d'une infection.

c. Pénétration par la muqueuse respiratoire

L'inhalation d'aérosols produits lors de l'autopsie d'un cadavre entraîne une contamination.

d. Pénétration par la muqueuse oro-pharyngée

L'homme peut contracter la tularémie en ingérant de la viande contaminée insuffisamment cuite ou en absorbant de l'eau contaminée.

III. Physiopathologie

Après inoculation, le germe se multiplie localement. Puis il dissémine par voie sanguine ou lymphatique. La bactériémie est habituelle chez l'animal. Le germe est capté par le système réticulo-endothélial et à la capacité de se multiplier dans les cellules. Dans le foie, la rate, les nœuds lymphatiques, le poumon et la moelle osseuse, la bactérie est responsable de thrombose qui entraîne des foyers de nécrose.

IV. Clinique chez le chien

A. Symptômes

Les manifestations cliniques chez des chiens infectés naturellement sont rares. Le tableau clinique de la maladie est variable ; il dépend de la souche infectante et de la voie d'entrée du germe : cutanée, digestive ou respiratoire. Par voie cutanée, la lésion évolue en ulcération locale accompagnée d'adénopathie régionale. Elle peut aussi se transmettre par voie aérienne avec broncho-pneumonie, plus rarement par voie digestive avec gastro-entérite.

L'incubation dure de 1 à 7 jours. Dans les cas typiques, on observe un bref épisode d'anorexie, d'apathie et une hyperthermie peu élevée. Il peut exister des écoulements oculonasaux, des épisodes de diarrhées pendant quelques jours. L'examen clinique met en évidence des muqueuses sèches et une lymphadénopathie plus ou moins généralisée (nœuds lymphatiques mandibulaires, scapulaires, poplités). La présence d'abcès multifocaux dans le tissu sous-cutané, les nœuds lymphatiques superficiels ou les amygdales (très fréquente chez le chien et caractéristique de la tularémie acquise par ingestion) a été décrite.

B. Modifications des paramètres biochimiques, hématologiques et urinaires

La numération de formule, les tests biochimiques et l'analyse urinaire sont normaux. Une légère splénomégalie peut être visualisée à la radiographie de l'abdomen.

C. Lésions

Les lésions les plus typiques sont observées à la surface de la rate, du foie et des nœuds lymphatiques et consistent en des foyers de nécrose gris blanc dont le diamètre peut atteindre quelques millimètres.

V. Clinique chez l'homme

Après une incubation de 3 à 5 jours en moyenne, la maladie débute toujours brutalement par une très grande fatigue, une fièvre ondulante avec frissons, asthénie, douleurs articulaires, céphalées et vomissements. La tularémie revêt ensuite différentes manifestations cliniques.

A. Manifestations ulcéroglandulaires

C'est l'expression clinique la plus fréquente de la maladie. Elle est caractérisée par une ulcération cutanée qui fait suite à une papule au point d'inoculation de la bactérie. Des adénopathies uniques ou multiples sont associées. Le ganglion peut suppurer, s'ulcérer et se nécroser. La durée totale de l'évolution atteint 2 à 6 mois.

B. Manifestations pulmonaires

L'inhalation de particules infectées entraîne une pneumonie simple ou double avec de la fièvre, des douleurs thoraciques, une toux sèche et une dyspnée.

C. Autres manifestations

- Manifestations ganglionnaires isolées

Elles ne s'accompagnent pas de lésions cutanées ; la porte d'entrée du germe passe inaperçue.

- Manifestations pharyngoganglionnaires

Elles font suite à une inoculation pharyngée et se traduisent par une angine fébrile, érythémateuse ou ulcéreuse.

- Manifestations oculoganglionnaires

Suite à une inoculation conjonctivale, une conjonctivite purulente apparaît.

- Manifestations typhoïdes

Une gastro - entérite fébrile survient après l'ingestion d'aliments contaminés.

VI. Diagnostic

L'affection chez l'homme n'est pas facile à mettre en évidence dans ses premiers stades, et demande quelquefois une hospitalisation après des échecs de thérapeutique anti-infectieuse non ciblée.

Les prélèvements sont effectués à partir de sang, d'exsudats, de ponctions ou biopsies des lésions et des nœuds lymphatiques drainant la lésion...

A. Culture (diagnostic direct)

Francisella tularensis est un germe difficile à cultiver. La faible probabilité de son isolement à partir d'un prélèvement contaminé (provenant de lésions locales ou des expectorations chez l'homme, de la rate ou d'un os long chez l'animal) rend cette technique de diagnostic très peu fiable à moins de passer sur un animal de laboratoire (la souris, très sensible à la tularémie, est l'animal de choix) mais le germe étant très infectieux, cela entraîne un risque de contamination très important. *Francisella tularensis* doit donc être uniquement cultivé dans un laboratoire présentant le matériel adéquat et un personnel expérimenté. Elle n'est donc utilisée qu'en médecine humaine.

Ainsi les recherches se sont particulièrement développées autour de techniques diverses qui permettraient, au vu des signes cliniques et des présomptions de contamination, une confirmation de la maladie.

Ces techniques peuvent être classées en deux catégories : les techniques de mise en évidence des anticorps dirigés contre *Francisella tularensis* ou de l'immunité cellulaire et les techniques de mise en évidence des antigènes spécifiques de *Francisella tularensis*.

B. Histologie (diagnostic direct)

Des lymphocytes réactifs peuvent être identifiés sur un examen cytologique du produit d'aspiration à l'aiguille fine des nœuds lymphatiques hypertrophiés. Les biopsies des amygdales mettent en évidence un exsudat suppuratif, inflammatoire sur la surface épithéliale avec une déplétion lymphoïde et une infiltration des cryptes par des neutrophiles.

C. Techniques de mise en évidence des anticorps ou de recherche de l'immunité cellulaire (diagnostic indirect)

Ces techniques sont ou ont été essentiellement utilisées chez l'homme ou au cours des recherches expérimentales effectuées sur l'animal de laboratoire, l'animal sauvage, généralement le lièvre étant le plus souvent retrouvé mort.

1. Mise en évidence des anticorps

Deux méthodes peuvent être utilisées pour détecter les anticorps dirigés contre *Francisella tularensis*. La première est le test d'agglutination (de la bactérie par un sérum contenant des antigènes colorés spécifiques) qui n'est plus tellement utilisé actuellement. L'autre est le test ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay).

Les tests ELISA ont, par rapport à la technique d'agglutination, l'avantage de révéler les anticorps spécifiques plus précocement à compter du début de la maladie.

Les antigènes utilisés dans les tests ELISA ont été nombreux.

- En 1979, Carlson et al. décrivent une technique ELISA utilisant comme antigène le lipopolysaccharides (L.P.S.) de *Francisella tularensis* après son extraction par le phénol. Ce test est très spécifique et se révèle dix fois plus sensible que le test d'agglutination. Il permet en outre de déterminer l'appartenance des anticorps à une classe donnée d'immunoglobulines et de réaliser une cinétique d'évolution de leur taux. Cependant, étant donné les difficultés de culture de *Francisella tularensis* et la lourdeur de la technique d'extraction de son lipopolysaccharide, cet antigène n'est pas commercialisé.

- En 1983, Matti et al. décrivent un test ELISA utilisant un antigène obtenu par simple saponification d'une préparation bactérienne commercialisée. Leurs résultats montrent que cet antigène assure au test ELISA une spécificité au moins aussi bonne qu'avec le L.P.S. ; les qualités de sensibilité et de détection rapide de la maladie sont conservées.

En 1986, Syrjälä et al., à l'issue d'une étude comparative des tests ELISA et de microagglutination de malades atteints de tularémie, remettent en valeur ce dernier au vu de sa plus grande facilité de réalisation technique ; arguant que sa fiabilité est presque équivalente à celle du test ELISA, ils proposent de n'utiliser ce dernier qu'en cas de doute pour confirmation ou infirmation de tularémie.

Ainsi, un taux d'anticorps anti-tularémie multiplié par quatre, à 3 semaines d'intervalle (entre la phase aiguë et la phase de convalescence), est considéré comme révélateur d'une infection récente et permet un diagnostic de certitude.

2. Recherche de l'immunité à médiation cellulaire

Les tests proposés sont :

- Le test d'hypersensibilité retardée (intradermoréaction), qui permet une détection rapide de la maladie (4 jours).
- Le test de stimulation des lymphocytes.

Ce sont des test qui sont très peu utilisés en pratique ou seulement en recherche.

D. Techniques de mise en évidence de l'antigène (diagnostic direct)

Ces techniques peuvent s'appliquer chez l'animal retrouvé malade ou mort et chez l'homme, lorsqu'il y a suspicion de tularémie (signes cliniques, contexte épidémiologique).

1. Techniques d'immunofluorescence

Décrites depuis la fin des années 1950 ces techniques sont surtout réalisées en Suède où elles ont fait l'objet de travaux de recherche concernant leurs performances de fiabilité.

Karlsson et al. en 1970 et en 1973 décrivent la méthode d'immunofluorescence directe sur des coupes d'organes (foie, rate) fixées par la chaleur ; ils la comparent à d'autres outils de détection : test de pathogénicité chez le cobaye et la souris, test d'agglutination, examen histopathologique, culture.

Ils concluent à une bonne fiabilité des tests d'immunofluorescence. Ils sont rapides à réaliser, n'ont rien à pâtir d'une abondance de flore contaminante et permettent une visualisation directe de la bactérie dans les sites infectés. Le recours à ces tests permet en outre, par rapport à l'inoculation à la souris, de réduire les risques de contamination de laboratoire.

Mörner en 1981 décrit une amélioration de la technique par fixation par le formol du matériel à examiner, ce qui diminue encore les risques de contamination. Pour contrôler la spécificité de la méthode, il utilise dans ces tests différentes autres espèces bactériennes et l'agent de la toxoplasmose. Il n'y a pas de réactions croisées, sauf dans un cas, avec l'agent de la toxoplasmose que l'auteur attribue à une infection simultanée avec *Francisella tularensis*.

Il a également été rapporté des réactions croisées avec *Legionella pneumophila*.

En 1991, des chercheurs anglais, Fulop et al. décrivent la production d'anticorps monoclonaux par des cellules d'hybridomes réalisés chez des souris BALB/c. Ces anticorps monoclonaux, dirigés contre antigène O (carbohydrates du côté O de la chaîne) des lipopolysaccharides de surface de *Francisella tularensis*, sont beaucoup

plus spécifiques du germe qu'un sérum polyclonal. En outre, ils ont la capacité de détecter les bactéries même quand elles sont en petit nombre.

Leur utilisation dans la méthode d'immunofluorescence devrait permettre d'augmenter la spécificité et la sensibilité.

2. Hybridation de sondes oligonucléotidiques complémentaires de séquences d'ARN ribosomal spécifique (16SrRNA Hybridation)

A la fin des années 1980, l'analyse de séquence de la région 16S de l'ARNr a été particulièrement utile à la recherche sur évolution et les interrogations de différentes formes de vie cellulaire ; il s'agit d'une région variable de l'ARN ribosomal, qui est très spécifique

Par la suite des techniques de diagnostic basées sur l'hybridation de séquences de l'ARNr 16S avec des sondes oligonucléotidiques complémentaires et marquées ont commencé à se développer.

En 1990, Forsman et al., en Suède, décrivent une méthode d'identification de *Francisella tularensis* utilisant cette technique d'hybridation avec des oligonucléotides spécifiques qu'ils ont synthétisés et marqués par un isotope radioactif ; l'hybridation est réalisée sur des surnageants d'homogénats de rate. Le signal radioactif est détecté par autoradiographie. Testées par rapport à un certain nombre d'autres germes, les sondes radioactives se sont montrées très spécifiques du genre *Francisella* ; deux d'entre elles permettent même de faire une discrimination entre *Francisella tularensis* type A et *Francisella tularensis* type B (*Francisella tularensis* subsp. *paleartica*).

3. Microscopie électronique

En 1993, Geisbert et al., chercheurs américains, décrivent l'utilisation du microscope électronique pour la mise en évidence de *Francisella tularensis*.

Les auteurs utilisent la souche vaccinale vivante de *Francisella tularensis* et réalisent une réaction antigène anticorps indirecte, le second anticorps étant marqué par des sphères d'or ; ils décrivent trois techniques de révélation des complexes antigènes - anticorps dont l'une permet d'établir un diagnostic 7 heures après sa mise en œuvre.

Selon les auteurs, ces techniques sont couramment utilisées pour mettre *Francisella tularensis* en évidence dans les liquides organiques et les tissus.

Les différentes techniques de diagnostic de la tularémie permettent une adaptation aux cas particuliers, tant en ce qui concerne l'urgence du diagnostic que les moyens matériels et financiers dont dispose le laboratoire de diagnostic ; on peut penser en particulier à l'utilisation du microscope électronique.

Les méthodes de diagnostic qui révèlent le plus précocement la maladie sont la recherche de l'hypersensibilité retardée par intradermoréaction, dont on a déjà évoqué la pratique uniquement hospitalière, et d'une manière générale la recherche de l'antigène, à l'exclusion de la bactériologie.

Parmi les différentes techniques de recherche de l'antigène, celle qui semble la plus facile à réaliser en laboratoire et aussi la moins onéreuse tout en gardant les qualités requises de spécificité, sensibilité et sécurité est celle de l'immunofluorescence utilisant des anticorps monoclonaux.

Cependant, dans un avenir très proche, on pourrait voir se développer, comme c'est le cas pour d'autres bactéries, des techniques de P.C.R. qui rendraient plus performante la mise en évidence de antigène en augmentant la sensibilité des réactions d'hybridation.

VII. Pronostic chez l'homme

La mortalité en Europe est voisine de 1%.

VIII. Traitements

A. Traitements chez le chien

En fonction de ce que nous avons décrit pour les animaux, aucune thérapeutique n'est appliquée dans les différentes espèces, les sujets sont retrouvés morts le plus souvent.

En ce qui concerne les chiens, le choix d'une thérapeutique n'est pas aussi critique qu'il l'est dans les espèces plus sensibles. La gentamicine (2 mg / kg IV toutes les 8 heures) est l'antibiotique de choix. En cas de résistance, on utilise des

fluoroquinolones telles que l'enrofloxacin (2,5 mg / kg PO toutes les 12 heures). *Francisella tularensis* produisant des β lactamases, les p \acute{e} nicillines sont \grave{a} \acute{e} viter.

B. Traitement chez l'homme

Chez l'homme, lorsque la maladie atteint le stade d'ad \acute{e} nite suppur \acute{e} e, il est n \acute{e} cessaire de r \acute{e} aliser un \acute{e} videment ganglionnaire puis une fermeture sur drainage. Par contre, pour mieux cibler une antibioth \acute{e} rapie sp \acute{e} cifique, il est n \acute{e} cessaire de pr \acute{e} ciser qu'il existe peu ou pas de variations de sensibilit \acute{e} suivant les souches et suivant l'origine des souches.

Ainsi les antibiotiques classiquement conseill \acute{e} s en th \acute{e} rapie humaine sont : t \acute{e} tracyclines, chloramph \acute{e} nicol, gentamicine (\grave{a} la dose de 5 mg / kg / jour). Quelques rares cas de r \acute{e} sistance \grave{a} l' \acute{e} rythromycine ont \acute{e} t \acute{e} rapport \acute{e} s. Les souches semblent r \acute{e} pondre de fa \mathfrak{c} on particuli \acute{e} rement homog \acute{e} ne aux diff \acute{e} rents antibiotiques et l'on dispose pour traiter les cas humains d'une assez grande diversit \acute{e} d'antibiotiques. En pratique, les aminoglycosides administr \acute{e} s par voie IM pendant 7 \grave{a} 10 jours constituent le traitement de r \acute{e} f \acute{e} rence.

IX. Pr \acute{e} vention

A. Chez l'animal

Il faut lutter contre les ectoparasites. De plus, on \acute{e} vit \acute{e} ra que les chiens ne consomment des micromammif \acute{e} res sauvages.

La tular \acute{e} mie est une maladie l \acute{e} galement r \acute{e} put \acute{e} e contagieuse chez toutes les esp \acute{e} ces de rongeurs et de lagomorphes domestiques et sauvages. Les importations de ces animaux morts ou vivants, ou de leur peau, sont soumises \grave{a} une autorisation des Directions des Services V \acute{e} t \acute{e} rinaires.

B. Chez l'homme

En zone d'enzootie, seule l'eau trait \acute{e} e sera consomm \acute{e} e, les viandes d'animaux sauvages seront suffisamment s \acute{u} ites. Il faut \acute{e} vit \acute{e} er tout contact avec des arthropodes

piqueurs et utiliser des insecticides. On préconise l'emploi de masques, de gants et de lunettes pour manipuler ou dépouiller des animaux susceptibles d'être infectés. Un vaccin vivant modifié induit une immunité de 5 à 9 ans (Russie). Il réduit l'incidence de la forme typhoïde et la gravité de la tularémie ulcéroglandulaires.

La prophylaxie passe aussi par l'éducation des chasseurs et des braconniers.

Conclusion

En ce qui concerne la transmission à l'homme de la tularémie, on peut retenir comme vecteurs principaux les lièvres, les lapins sauvages, probablement le plus souvent contaminés par les tiques et essentiellement en période de chasse, les tiques elles-mêmes, et les rongeurs, surtout ceux dont la niche écologique comprend l'eau : castors, rats musqués, campagnols, qui peuvent contaminer les cours d'eau et engendrer des épidémies.

Pour l'étude d'un foyer naturel, il faut tenir compte des particularités épidémiologiques de la région :

- Dans les territoires où l'origine de cas humains est liée à des espèces sensibles, on a peu de chance de trouver le germe chez ces animaux en dehors des périodes d'épizooties et l'on s'orientera vers la recherche de *Francisella tularensis* chez les tiques.
- Dans les régions où la transmission se fait chez des rongeurs moins sensibles dont certains font des formes à évolution chronique avec persistance du germe en dehors des épizooties, la recherche de l'agent pathogène chez ces animaux a un grand intérêt épidémiologique.

Dans tous les cas, les suivis sérologiques constituent un indicateur important qui permet d'avoir des informations sur la persistance de *Francisella tularensis* dans un foyer donné et sur le potentiel épidémigène de ce foyer.

Conclusions

Nous venons de passer en revue les caractéristiques et les conséquences cliniques des genres bactériens qui ont un tropisme pour les cellules sanguines du chien. A savoir, les genres *Ehrlichia*, *Bartonella*, *Haemobartonella* et *Rickettsia* ainsi que *Francisella tularensis*. Pour certaines, ces bactéries atteignent aussi les cellules sanguines humaines.

Qu'elles soient retrouvées chez l'homme ou le chien, agent de zoonose ou non, ces bactéries ont toutes un vecteur arthropode hématophage d'où une certaine homologie dans l'épidémiologie. Pour un genre bactérien, les symptômes induits sont généralement assez semblables chez le chien et chez l'homme et les méthodes de diagnostic sont les mêmes bien que toutes ne soient pas utilisables en pratique vétérinaire.

Actuellement, il n'y a pas de prophylaxie médicale. C'est la raison pour laquelle toutes les méthodes de prévention sanitaire sont importantes à appliquer. Dans certains cas, le chien peut alors jouer le rôle de sentinelle pour les maladies humaines.

Les maladies transmises par les bactéries hémotropes prennent de l'importance car, plus souvent recherchées, elles sont de plus en plus diagnostiquées, que ce soit grâce au développement de nouvelles techniques (dont l'absence nous empêchait au préalable de la faire) soit par leur ré- émergence.

Les connaissances actuelles sur ces bactéries hémotropes se sont ainsi bien développées ces dernières années. Cependant, nous manquons encore de données quant à leur biologie et leur physiopathologie ce qui nous empêche encore de combattre les maladies qu'elles entraînent efficacement. Ces renseignements complémentaires ne sauraient tarder étant donné l'ampleur des recherches.

Bibliographie

(1) ANGULO FJ, GLASER CA, JURANEK DD, LAPPIN MR, REGNERY RL. Caring for pets of immunocompromised persons. *Can. Vet. J.* 1995, **36**, 217-221.

(2) AUBERT S. *Contribution à l'étude de l'ehrlichiose canine*. Thèse Méd. Vét., Nantes, 1992, n°60.

(3) BAROCHE N. *Ehrlichiose canine : revue des connaissances actuelles*. Thèse Méd. Vét., Toulouse, 1996, n°116.

(4) BARRAU K, BROUQUI P, JEAN P, LAFAY V, TISSOT-DUPONT, RAOULT D. Poux de corps, patients sans domicile fixe: les risques infectieux actuels. *Bull. Epidémiol. Hebdo.* 2000, **17**, 73-74.

(5) BELLAH JR, LOTHROP CD, HELMAN RG. Fatal iatrogenic Cushing's syndrome in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Ass.* 1989, **25**, 673-676.

(6) BREITSCHWERDT EB. Tick-borne diseases of dogs. *Vet. Tech.* 1993, **14**:5, 291-299.

(7) BREITSCHWERDT EB, KORDICK DL. Bartonellosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1995, **206**:12, 1928-1931.

(8) BREITSCHWERDT EB, KORDICK DL, MELARKEY DE, KEENE B, HADFIELD TL, WILSON K. Endocarditis in a dog due to infection with a novel *Bartonella* subspecies. *J. Clin. Microbiol.* 1995, **33**:1, 154-160.

(9) BREITSCHWERDT EB, HEGARTY BC, u6 .001INREI,>>BDCZ0 12 70.9196 456.919 70.9196

- (13) BRINSON JJ, MESSICK JB. Use of a polymerase chain reaction assay for detection of *Haemobartonella canis* in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001, **218**:12, 1943-1945.
- (14) BUSSIERAS J, CHERMETTE R. Parasitologie vétérinaire, IV- Entomologie. Service de Parasitologie, Ecole Nationale Vétérinaire d' Alfort. 1991, 37-54.
- (15) CARRET G. *Abrégé d'écologie bactérienne médicale*. [en ligne]. Mise à jour le 5 Octobre 2001. [<http://lyon-sud.univ-lyon1.fr/bacterio/ecolo/INTEGRAL/>] (consulté le 15 Octobre 2001).
- (16) CHANG WL, PAN MJ. Specific amplification of *Ehrlichia platys* DNA from blood specimens by two-step PCR. *J. Clin. Microbiol.* 1996, **34**:12, 3142-3146.
- (17) CHANG WL, SU WL, PAN MJ. Two-step PCR in the evaluation of antibiotic treatment for *Ehrlichia platys* infection. *J. Vet. Med. Sci.* 1997, **59**:9, 849-851.
- (18) CHORMEL BB, GURFIELD AN, YAMAMOTO K, KASTEN RW. Bartonellosis in humans and in domestic and wild carnivores. *Epidémiol. Santé Anim.* 1997, 31-32, 04.02.1-04.02.3.
- (19) COMMARMOT C. *Ehrlichia canis : revue bibliographique et enquête sérologique chez le chien dans le sud de la France*. Thèse Méd. Vét., Nantes, 1991, n°33.
- (20) DAIGNAULT D, HIGGINS R, MESSIER S. Mise à jour sur la taxonomie bactérienne: changements officialisés en 1995. *Méd. Vét. Québec*.1996, **26**:3, 104-106.
- (21) DAIGNAULT D, HIGGINS R, MESSIER S. Mise à jour sur la taxonomie bactérienne: changements officialisés en 1996. *Méd. Vét. Québec*.1997, **27**:3, 113-115
- (22) DAIGNAULT D, HIGGINS R, MESSIER S. Mise à jour sur la taxonomie bactérienne: changements officialisés en 1998. *Méd. Vét. Québec*. 1998, **28**:4, 189-192.
- (23) DAIGNAULT D, HIGGINS R, MESSIER S. Mise à jour sur la taxonomie bactérienne: changements officialisés en 1999. *Méd. Vét. Québec*. 1999, **29**:4, 213-218.
- (24) DAVOUST B. L'ehrlichiose canine. *Point Vét.* 1993, **25** :151, 43-51.
- (25) DAWSON JE, EWING SA. Susceptibility of dogs to infection with *Ehrlichia chaffeensis* causative agent of human ehrlichiosis. *Am. J. Vet. Res.* 1992, **53**:8, 1322-1327.

- (26) DAWSON JE, BIGGIE KL, WARNER CK. Polymerase chain reaction evidence of *Ehrlichia chaffeensis*, an etiologic agent of human ehrlichiosis, in dogs from southeast Virginia. *Am. J. Vet. Res.* 1996, **57**:8, 1175-1179.
- (27) DEHIO C. Pathogenesis of *Bartonella (Rochalimaea)* infections. *Bull. Inst. Pasteur.* 1997, **95**, 197-207.
- (28) DERMODY TS, NOXON J. Fleas: related health problems and control. *Iowa State University Veterinarian.* 1989, **51**:1, 38-42.
- (29) DORFMAN M. Paraproteinemias in small animal medicine. *The Compendium.* 1992, **14**:5, 621-630.
- (30) DRANCOURT M, MOAL V, BRUNET P, DUSSOL B, BERLAND Y, RAOULT D. *Bartonella (Rochalimaea) quintana* infection in a seronegative hemodialyzed patient. *J. Clin. Microbiol.* 1996, **34**:5, 1158-1160.
- (31) DUFRENE M, VAISSAIRE J. Les différentes techniques de diagnostic de la tularémie. Etude critique. *Bull. Acad. Vét. France.* 1995, **68**, 373-378.
- (32) DUFRENE M, VAISSAIRE J. Epidémiologie de la tularémie dans le monde. Essai de synthèse bibliographique. *Bull. Acad. Vét. France.* 1998, **71**, 67-78.
- (33) DUMLER JS, ASANOVICH KM, BAKKEN JS, RICHTER P and co. Serologic cross-reaction among *Ehrlichia equi*, *Ehrlichia phagocytophila* and Human Granulocytic Ehrlichia. *J. Clin. Microbiol.* 1995, **33**:5, 1098-1103.
- (34) ENG T, GILES R. Ehrlichiosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1989, **194**:4, 497-500.
- (35) GREENE CE. Bacterial diseases. In : ETTINGER SJ, FELDMAN EC. *Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and cat.* 5th ed., Philadelphie: WB Saunders Company, 2000, 390-399.
- (36) GREENE CE. *Infectious diseases of the dog and cat.* Philadelphie : W.B. Saunders Company. 1990, 404-442, 628-631.
- (37) GRINDEM CB, BREITSCHWERDT EB, CORBETT WT, JANS HE. Epidemiologic survey of thrombocytopenia in dogs : a report on 987 cases. *Veterinary Clinical Pathology. Vet. Clin. Pathol.* 1991, **20**:2, 38-43.
- (38) GRONDALEN J, SJERVE E. Infectious diseases among dogs and cats in Europe. *European journal of companion animal practice.* 1993, **4**:1, 16-19.
- (39) GROUPE AZAY. *Collège de bactériologie, de virologie et d'hygiène hospitalière.* [en ligne]. [<http://www.uvp5.univ.paris5.fr/Microbes/>] (consulté le 15 Octobre 2001).

- (40) GUELFY JF. Renseignements fournis par l'examen de la morphologie des globules rouges sur un frottis sanguin chez le chien et chez le chat. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.* 1995, **30**, 639-646.
- (41) GUSTAFSON BW, DEBOWES LJ. Tularemia in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Ass.* 1996, **32**, 339-341.
- (42) HANDCOCK WJ. Clinical haemobartonellosis associated with use of corticosteroid. *Vet. Rec.* 1989, **585**.
- (43) HARRUS S, AROCH I, LAVY E, BARK H. Infectious canine cyclic thrombocytopenia, clinical manifestation. *Israel J. Vet. Med.* 1997, **52**:1, 23.
- (44) HARRUS S, AROCH I, LAVY E, BARK H. Clinical manifestations of infectious canine cyclic thrombocytopenia. *Vet. Rec.* 1997, **141**, 247-250.
- (45) HIGGINS R. Zoonoses en émergence. *Méd. Vét. Québec.* 1999, **29** :1, 7-13.
- (46) HOSKINS J. Tick-borne zoonoses: Lyme disease, ehrlichiosis and Rocky Mountain spotted fever. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery.* 1991, **6**:3, 236-243.
- (47) JOHANET H, ALONSO JM. Adénite suppurée : un cas de tularémie dans le Val d'Oise. *Presse Méd.* 1997, **26** :25, 1197.
- (48) KITCHELL BE, FAN TM, KORDICK D, BREITSCHWERDT EB, WOLLENBERG G, LICHTENSTEIGER CA. Peliosis hepatis in a dog infected with *Bartonella henselae*. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2000, **216**:4, 519-523.
- (49) KORDICK SK, BREITSCHWERDT EB, HEGARTY BC, SOUTHWICK KL, COLITZ CM, HANCOCK SI, BRADLEY JM, RUMBOUGH R, McPHERSON JT, MacCORMACK JN. Coinfection with multiple tick-borne pathogens in a Walker Hound kennel in North Carolina. *J. Clin. Bacteriol.* 1999, **37**:8, 2631-2638.
- (50) KUEHN NF, GAUNT SD. Hypocellular marrow and extramedullary hematopoiesis in a dog : hematologic recovery after splenectomy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1986, **188**:11, 1313-1315.
- (51) LAWS T. Peripheral blood parasites and inclusions. *Vet. Tech.* 1989, **10**:3, 182-184.
- (52) LESTER S, BARRIE HUME J, PHIPPS B. *Haemobartonella canis* infection following splenectomy and transfusion. *Can. Vet. J.* 1995, **36**, 444-445.
- (53) MACWILLIAMS PS. Erythrocytic rickettsia and protozoa of the dog and cat. *Vet. Clin. North Am. : Small Animal Practice.* 1987, **17**:6, 1443-1462.

- (54) MATAR GM, SWAMINATHAN B, HUNTER SB, SLATER LN, WELCH DF. Polymerase chain reaction-based restriction fragment length polymorphism analysis of a fragment of the ribosomal operon from *Rochalimaea* species for subtyping. *J. Clin. Microbiol.* 1993, **31**:7, 1730-1734.
- (55) MATHEW JS, EWING SA, BARKER RW and co. Attempted transmission of *Ehrlichia canis* by *Rhipicephalus sanguineus* after passage in cell culture. *Am. J. Vet. Res.* 1996, **57**:11, 1594-1598.
- (56) MAURIN M, GASQUET S, DUCCO C, RAOULT D. MICs of 28 antibiotic compounds for 14 *Bartonella* (formerly *Rochalimaea*) isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1995, **39**:11, 2387-2391.
- (57) MUNDERLOH M, JAURON SD, FINGERLE V and co. Invasion and intracellular development of the human granulocytic Ehrlichiosis Agent in tick cell culture. *J. Clin. Microbiol.* 1999, **37**:8, 2518-2524.
- (58) NOWOTNY N, DEUTZ A, FUCHS K, SCHULLER W, HINTERDORFER F, AUER H, ASPOCK H. Prevalence of swine influenza and other viral, bacterial and parasitic zoonoses in veterinarians. *J. Infect. Dis.* 1997, **176**, 1414-1415.
- (59) PAPPALARDO BL, CORREA MT, YORK CC, PEAT CY, BREITSCHWERDT EB. Epidemiologic evaluation of the risk factors associated with exposure and seroreactivity to *Bartonella vinsonii* in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 1997, **58**:5, 467-471.
- (60) PRELAUD P, SILLIART B. Biorama. *Action vétérinaire.* 1992, supplément n°2, 15pp.
- (61) RAOULT D. Infections humaines à *Bartonella*. *Presse Méd.* 1999, **28** :8, 429-433.
- (62) REGNERY RL, SPRUILL CL, PLIKAYTIS BD. Genotypic identification of Rickettsiae and estimation of intraspecies sequence divergence for portions of two rickettsial genes. *J. Clin. Bacteriol.* 1991, **173**:5, 1576-1589.
- (63) RESCHKE DK, FRAZIER ME, MALLAVIA LP. Transformation of *Rochalimaea quintana*, a member of the family *Rickettsiaceae*. *J. Bacteriol.* 1990, **172**:9, 5130-5134.
- (64) SCHWARTZMAN WA, NESBIT CA, BARON EJ. Development and evaluation of a blood-free medium for determining growth curves and optimizing growth of *Rochalimaea henselae*. *J. Clin. Microbiol.* 1993, **31**:7, 1882-1885.

- (65) SENEVIRATNA P, WEERASINGHE N, ARIYADASA S. Transmission of *Haemobartonella canis* by the dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. *Res. Vet. Sci.* 1973, **14**, 112-114.
- (66) SERVANTIE JJA. *Les zoonoses transmises par les carnivores*. Thèse Méd. Vét., Toulouse, 2000, n°31.
- (67) SIMEON C. *Contribution à l'étude de l'infection des bovins par les bartonelles*. Thèse Méd. Vét., Alfort, 2001.
- (68) STAHL JP. Les zoonoses en 1987. *Méd. Mal. Infect.* 1988, **4**, 230-232.
- (69) WEISS D, EVANSON O, SYKES J. Retrospective study of canine pancytopenia. *Vet. Clin. Pathol.* 1999, **28**:3, 83-88.
- (70) WONG MT, THORNTON DC, KENNEDY RC, DOLAN MJ. A chemically defined liquid medium that supports primary isolation of *Rochalimaea (Bartonella) henselae* from blood and tissue specimens. *J. Clin. Microbiol.* 1995, **33**:3, 742-744.

LES BACTERIES HEMOTROPES : ASPECTS BACTERIOLOGIQUE, EPIDEMIOLOGIQUE ET CLINIQUE CHEZ LE CHIEN ; PATHOLOGIE COMPAREE CHEZ L'HOMME

BITAN Estelle

RESUME :

L'étude présente porte sur les bactéries hémotropes chez le chien. Ces bactéries appartiennent aux genres : *Ehrlichia*, *Rickettsia*, *Haemobartonella* et *Bartonella* ainsi qu'à l'espèce *Francisella tularensis*.

Après quelques rappels de bactériologie (morphologie, structure) et de taxinomie, l'épidémiologie, les aspects cliniques, les modalités de diagnostics et de traitements ainsi que la prophylaxie sont abordés pour chaque genre bactérien concerné.

Un paragraphe spécial a été consacré, dans chacun des chapitres, au pouvoir pathogène chez l'homme.

Mots-Clés :

Ehrlichia – *Rickettsia* – *Bartonella* – *Haemobartonella* – *Francisella tularensis* –
hémotrope – chien – homme -

JURY :

Président : Pr

Directeur : Pr BOULOUIS

Assesseur : Dr GUILLOT

Invité : M.

Adresse de l'auteur :

Melle BITAN Estelle

51, Allée du forum

92100 Boulogne- Billancourt

HAEMOTROPIC BACTERIA : BACTERIOLOGICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS IN DOGS AND COMPARED DISEASES IN HUMANS

BITAN

Estelle

SUMMARY:

This study deals with haemotropic bacteria in dogs. Those bacteria belong to the genera : *Ehrlichia*, *Rickettsia*, *Haemobartonella*, *Bartonella* and the species *Francisella tularensis*.

Next some informations about bacteriology (morphology, structure) and taxinomy, the epidemiology, the clinical aspects, the diagnostic tools and treatments as well as prophylaxis are presented for every genus of haemotropic bacteria.

In every chapters, a special paragraph is devoted to the pathogenic role in humans.

KEY WORDS:

Ehrlichia – *Rickettsia* – *Bartonella* – *Haemobartonella* – *Francisella tularensis* –
haemotropic – dog – human -

JURY:

President : Pr

Director : Pr BOULOUIS

Assessor : Dr GUILLOT

Guest : M.

Author's address:

Melle BITAN Estelle

51, Allée du forum

92100 Boulogne- Billancourt