

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE PHARMACIE**

\*\*\*\*\*

ANNEE 2013

THESE N°

INFECTIONS A *BARTONELLA* : ETUDE DE 87 PATIENTS  
DIAGNOSTIQUES PAR SEROLOGIE AU CHU DE LIMOGES

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 18 janvier 2013

par

**Lucas GANDOIS**

Né le 25 juillet 1986, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

Professeur Sylvie Rogez ..... Président  
Professeur Gilles Dreyfuss ..... Juge  
Docteur Françoise Marre-Fournier ..... Juge  
Docteur Christophe Piguet ..... Juge  
Docteur Jean-Jacques Bonnin ..... Juge



**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE PHARMACIE**

\*\*\*\*\*

ANNEE 2013

THESE N°

INFECTIONS A *BARTONELLA* : ETUDE DE 87 PATIENTS  
DIAGNOSTIQUES PAR SEROLOGIE AU CHU DE LIMOGES

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 18 janvier 2013

par

**Lucas GANDOIS**

Né le 25 juillet 1986, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

Professeur Sylvie Rogez ..... Président  
Professeur Gilles Dreyfuss ..... Juge  
Docteur Françoise Marre-Fournier ..... Juge  
Docteur Christophe Piguët ..... Juge  
Docteur Jean-Jacques Bonnin ..... Juge

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1<sup>er</sup> VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2<sup>ème</sup> VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

**PROFESSEURS** :

<b>BENEYTOUT</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>CHULIA</b> Albert (jusqu'au 8/10/2012)	PHARMACOGNOSIE
<b>CHULIA</b> Dominique (jusqu'au 28/02/2013)	PHARMACOTECHNIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DREYFUSS</b> Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc INFORMATIQUE	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>ODART</b> Nicole (surnombre à compter du 19.12.2011)	PHARMACOLOGIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES  
PHARMACEUTIQUES** :

<b>LACHATRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

## **MAITRES DE CONFERENCES :**

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude INFORMATIQUE	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LOTFI</b> Hayat	TOXICOLOGIE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick INFORMATIQUE	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET
<b>VIGNOLES</b> Philippe INFORMATIQUE	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET

**PROFESSEUR :**

**ROUMIEUX** Gwenhaël

ANGLAIS

**ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

**IMBERT** Laurent

CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

# REMERCIEMENTS

**A ma directrice de thèse, Madame Sylvie Rogez**

**Professeur de Bactériologie-Virologie et praticien hospitalier,**

*Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse,*

*Pour vos conseils précieux et votre disponibilité,*

*Pour votre intérêt et votre gentillesse tout au long de ce travail,*

*Soyez assurée de toute mon estime et de ma profonde gratitude.*

**A Monsieur Gilles Dreyfuss**

**Professeur de Microbiologie-Parasitologie-Immunologie,**

*Pour le plaisir que j'ai eu à suivre votre enseignement,*

*Pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury,*

*Recevez tout mon respect et mes très sincères remerciements.*

**A Madame Françoise Marre-Fournier**

**Docteur et Maître de conférence en Biochimie et Biologie  
Moléculaire,**

*Pour la bonne humeur que vous mettez dans vos cours,*

*Pour votre humour et votre implication auprès des étudiants,*

*Pour la disponibilité dont vous avez toujours fait preuve à  
mon égard,*

*Pour avoir accepté de faire partie de ce jury,*

*Recevez tous mes remerciements et ma profonde gratitude*

**A Monsieur Jean-Jacques Bonnin**

**Docteur en Pharmacie, titulaire de la Pharmacie Sainte-Claire-  
Bellevue,**

*Pour votre accueil et vos conseils avec Véronique,*

*Pour votre amitié et votre disponibilité,*

*Pour avoir accepté d'être là aujourd'hui,*

*Recevez tous mes remerciements.*

**A Monsieur Christophe Piguet**

**Pédiatre et Praticien hospitalier,**

*Pour avoir accepté de siéger dans ce jury au dernier moment,*

*Pour le service que vous me rendez ainsi,*

*Recevez mes sincères remerciements.*



**A Monsieur le Professeur Pierre Weinbreck, chef du service de Maladies Infectieuses et Tropicales,**

**A Madame le Professeur Elisabeth Vidal, chef du pôle de Médecine Interne,**

**A Madame le Professeur Dominique Bordessoule, chef du service d'Hématologie Clinique,**

**A Madame le Professeur Anne Lienhardt-Roussie, chef du service de Pédiatrie,**

**A Monsieur le Professeur Jean-Pierre Bessede, chef du service d'ORL,**

**A Madame le Professeur Christine Beril-Vallejo, chef du service des Urgences,**

**A Monsieur le Professeur Denis Valleix, chef du service de Chirurgie Viscérale,**

**A Monsieur le Professeur Denis Sautereau, chef du service d'Hépatogastro-entérologie et Nutrition,**

*Pour nous avoir permis de consulter les dossiers de leurs patients, qu'ils soient assurés de notre respect et veuillent bien recevoir nos sincères remerciements.*

### **A mes grands-parents,**

*Pour m'avoir accueilli chez eux lors de mes révisions et leur présence à mes cotés toutes ces années.*

### **A mon père,**

*Pour son attention permanente, sa patience, et le cauchemar que je lui ai fait revivre avec le concours de première année.*

### **A ma mère,**

*Pour sa lucidité et son écoute,*

*Pour m'avoir aidé de toutes les manières possibles, notamment par la relecture de cette thèse, à terminer mes études.*

### **A mes sœurs, Juliette et Margaux,**

*Pour leur soutien indéfectible.*

### **Aux amis formidables rencontrés à la fac, et plus particulièrement Pauline, Jérémie, Charles, Antoine, Sophie, Lise et ceux que j'oublie...**

*Pour les moments partagés avec eux,*

*« Au bout du rêve, la magie s'achève... »*

### **A Maxime, Elie, Emmanuel, et les autres,**

*Pour leur amitié.*



# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

SOMMAIRE

INTRODUCTION

CHAPITRE I : ETIOLOGIES

1. HISTORIQUE DE LA MALADIE DES GRIFFES DU CHAT
  - 1.1 Autres appellations
  - 1.2 Histoire de la découverte de la maladie des griffes du chat
2. LE GENRE BARTONELLA
  - 2.1 Epidémiologie
  - 2.2 Physiopathologie
  - 2.3 Bartonella quintana
3. ROLE D'*AFIPIA FELIS*

CHAPITRE 2 : *BARTONELLA HENSELAE* ET LA MALADIE DES GRIFFES DU CHAT

1. BACTERIOLOGIE
  - 1.1 Bactériologie
  - 1.2 Taxonomie
  - 1.3 Génome
2. EPIDEMIOLOGIE
  - 2.1 Répartition géographique
  - 2.2 Habitat, réservoirs
  - 2.3 Mode de transmission
  - 2.4 Saisonnalité

- 2.5 Facteurs favorisant l'expression clinique
- 3. PATHOGENICITE
  - 3.1 Invasion et colonisation intracellulaire des érythrocytes
  - 3.2 Interactions avec les cellules endothéliales
- 4. CLINIQUE
  - 4.1 Maladie des griffes du chat
  - 4.2 Endocardite à *B. henselae*
  - 4.3 Chez l'immunodéprimé : angiomatose bacillaire et péliose hépatique
- 5. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE
  - 5.1 Diagnostic non spécifique
  - 5.2 Diagnostic spécifique
  - 5.3 Stratégie diagnostique
- 6. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS
- 7. TRAITEMENT
  - 7.1 MGC typique
  - 7.2 L'angiomatose bacillaire et la péliose hépatique
  - 7.3 Endocardite
  - 7.4 Autres
- 8. PROPHYLAXIE

### CHAPITRE 3 : A PROPOS DE 87 PATIENTS PRESENTANT UNE INFECTION A *BARTONELLA HENSELAE* DIAGNOSTIQUEES PAR SEROLOGIE

- 1. PATIENTS ET METHODES
  - 1.1 Patients
  - 1.2 Matériels et méthodes
- 2. RESULTATS
  - 2.1 Epidémiologie

2.2 Biologie

2.3 Diagnostic

2.4 Manifestations cliniques

2.5 Traitement et évolution

DISCUSSION

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

# INTRODUCTION

Connue depuis les années 1950, la maladie des griffes du chat est considérée à l'heure actuelle comme une infection humaine émergente. C'est une zoonose ubiquitaire dont les jeunes chats représentent le principal réservoir. La transmission du chat à l'homme se fait par griffure ou morsure. Son agent, *Bartonella henselae*, ne fut isolé qu'en 1992, et, depuis, le spectre des manifestations cliniques qui lui sont dues, n'a cessé de s'élargir.

La forme clinique la plus courante est une adénopathie régionale persistante, généralement bénigne. Cependant, l'émergence de l'épidémie de SIDA à la fin des années 1980 et au début des années 1990 a fait apparaître deux entités cliniques nouvelles : l'angiomatose bacillaire et la péliose hépatique, qui sont les manifestations de l'infection à *B. henselae* chez l'immunodéprimé. De plus, ces vingt dernières années, l'essor des nouvelles techniques de diagnostic, en particulier la « Polymerase Chain Reaction » (PCR) et la sérologie, a permis d'attribuer de nombreuses présentations atypiques à la maladie, dont certaines atteintes systémiques sévères.

Nous verrons donc dans une première partie un bref historique de la découverte de la maladie et de son agent. Dans ce chapitre, nous ferons également un rappel sur le genre *Bartonella* et sur la physiopathologie originale de ces bactéries, sur *B. quintana*, souvent responsable de co-infection avec *B. henselae*, notamment dans les endocardites, et sur *Afipia felis*, longtemps considéré comme responsable de la maladie.

Le chapitre 2 abordera ensuite les différents aspects de la pathologie, son agent, son épidémiologie, sa clinique, son diagnostic et son traitement.

Enfin, dans la dernière section, nous rapporterons les résultats de notre étude de 87 cas de maladie des griffes du chat ou de bartonellose au CHU de Limoges, diagnostiqués par sérologie, de 2008 à 2011.

# CHAPITRE I : ETIOLOGIES

## 1. HISTORIQUE DE LA MALADIE DES GRIFFES DU CHAT

### 1.1 *Autres appellations*

Actuellement, le terme le plus couramment utilisé pour cette affection dans la littérature scientifique française est celui de "maladie des griffes du chat" ("cat scratch disease" en anglais). On la désigne aussi par les appellations "maladie des griffures du chat", "syndrome des griffures du chat", "fièvre du chat", ou bien encore "lymphoréticulose bénigne d'inoculation".

### 1.2 *Histoire de la découverte de la maladie des griffes du chat*

L'histoire de la découverte de l'agent de la maladie des griffes du chat, *Bartonella henselae*, est longue et complexe. Elle s'étale tout au long du XX<sup>e</sup> siècle.

L'aspect clinique de la maladie fut décrit pour la première fois en 1950 par R. Debré *et al.* qui ont été les premiers à établir un lien entre celle-ci et les félidés. En effet, au cours de l'année 1950, Debré fait part de ses observations personnelles à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris sous la forme de la présentation d'un cas clinique (1).



Dans cette communication, le pédiatre révèle que cette affection a été diagnostiquée dans son service depuis presque vingt ans, et qu'avec ses collaborateurs, ils ont pris l'habitude de la désigner sous "le nom imparfait de maladie des griffes du chat". Debré souligne que la maladie semble avoir une répartition mondiale surtout en milieu rural, et qu'elle est fréquemment liée "à la cohabitation intime avec les chats". Elle se présente cliniquement par "une adénopathie subaiguë suppurée finalement curable spontanément", l'état général étant peu altéré. Il note enfin que l'injection intradermique d'antigène préparé à base de pus provoque une réaction cutanée spécifique, et que l'auréomycine semble un médicament efficace.

Consécutivement à cette présentation, P. Mollaret, chef de service à l'Institut Pasteur de Paris, confirme la fréquence de l'infection ainsi que l'importance des intradermo-réactions dans le diagnostic (1). Il décrit la lésion histologique comme "une réticulose avec micro-abcès susceptibles d'engendrer, dans quelques cas, la suppuration". Cependant, il estime que "le chat ne joue sans doute qu'un rôle intermédiaire occasionnel".

Si l'équipe de R. Debré ne formulait aucune hypothèse sur l'agent étiologique, pour Mollaret *et al.* la maladie des griffes du chat est causée par un agent infectieux faisant partie de la famille des *Chlamydiaceae*.

L'étiologie de la maladie des griffes du chat restera longtemps controversée et aucun progrès ne sera fait dans la recherche de l'agent responsable jusqu'aux années 1980. En effet, de 1983 à 1985, Wear *et al.* (2), grâce à des études électroniques et à la coloration de Warthin-Starry (Coloration à l'aide d'une solution de nitrate d'argent à 1%, à l'étuve, pendant 30 minutes. Les bactéries apparaissent en noir sur fond jaune-brun), vont mettre en évidence la présence d'une bactérie dans les ganglions de patients atteints de la maladie des griffes du chat. Ils prouvent ainsi l'origine bactérienne de la maladie (3). Les bacilles sont à Gram négatif et pléiomorphes.

En 1988, English *et al.* obtiennent (4) les premières cultures bactériennes à partir de nœuds lymphatiques, et, après repiquage, isolent une

bactérie. Celle-ci fut nommée *Afipia felis* en 1991 puisqu'elle semblait être l'agent responsable de la maladie des griffes du chat.

A la même période, Leboit (5) décrit une nouvelle maladie chez les patients atteints de sida : l'angiomatose bacillaire. Il s'agit d'une maladie tumorale bénigne, caractérisée par des lésions cutanées proches de celles du sarcome de Kaposi, dans laquelle la coloration de Warthin-Starry met en évidence la présence de bactéries. Il sera décrit plus tard, en 1990, toujours chez des patients infectés par le VIH, une péliose hépatique, avec là aussi présence de bactéries colorées par Warthin-Starry. L'aspect morphologique et les affinités tinctoriales identiques ont d'abord fait supposer qu'*A. felis* était le germe de l'angiomatose bacillaire, ceci malgré des lésions cliniquement et histologiquement très différentes entre cette affection et la maladie des griffes du chat. Des techniques plus fiables, notamment l'amplification universelle de l'ARN 16S suivi d'un séquençage (utilisée pour la première fois par Relman (6), ont ensuite permis de confirmer qu'*A. felis* et l'agent étiologique de l'angiomatose bacillaire étaient bien distincts : profil chromatographique de la composition en acide gras et surtout séquences de l'ARN ribosomal 16S différents (7).

Ce n'est qu'à partir de 1989 et jusqu'en 1992 que la culture d'une bactérie nouvelle permet d'isoler pour la première fois le principal agent en cause dans l'angiomatose bacillaire. C'est en effet à cette période que deux équipes, Regnery *et al.* et Welch *et al.*, décrivent une nouvelle espèce bactérienne (8,9). La souche isolée par Regnery au Center for Disease Control and Prevention (CDC) provenait du sang d'un malade infecté par le virus du HIV et présentant une angiomatose bacillaire avec une fièvre chronique, une asthénie profonde, une anorexie et une perte de poids, alors que les souches isolées par Welch avaient pour origine des malades atteints d'angiomatose et de péliose (hépatique et splénique) (10, 11).

Lors d'un test sérologique d'immunofluorescence indirecte réalisé pour évaluer la séroprévalence de cet agent chez les patients atteints de SIDA, Regnery a eu la surprise de voir que le groupe témoin, constitué de patients souffrant de la maladie des griffes du chat, présentait plus d'anticorps que le

groupe testé. C'est le premier lien qui a été établi entre *R. henselae* (renommé depuis *Bartonella henselae*) et la maladie des griffes du chat. Cela a depuis été largement confirmé par le développement des techniques immunologiques et de biologie moléculaire, et par l'amplification des gènes de *B. henselae* dans les ganglions de patients atteints de la maladie des griffes du chat.

Depuis 1992, le consensus fait que *Rochalimaea henselae*, rebaptisée *Bartonella henselae* en 1996, est considérée comme l'agent responsable de la majorité des cas de maladie des griffes du chat, et comme une des bactéries responsables d'angiomatose bacillaire et de péliose. Toutefois, comme environ 16% des patients présentant une MGC sont séronégatifs vis-à-vis de *Bartonella henselae*, il est possible que certains de ces cas soient dus à *Afipia felis*, à *Bartonella clarridgeiae*, ou à *Bartonella quintana*.

## 2. LE GENRE BARTONELLA

Les bartonelles sont des bactéries à coloration de Gram négative connues depuis le début du XXe siècle. Elles appartiennent au groupe sous-alpha 2 des *Proteobacteriae* et sont responsables de maladies variées chez l'homme et les animaux. Ainsi, dans l'espèce humaine, trois maladies principales sont associées au genre *Bartonella* : la maladie de Carrion, qui regroupe la fièvre de l'Oroya et la verruga peruana, la fièvre des tranchées et la maladie des griffes du chat (MGC). Les agents respectifs de ces maladies sont *Bartonella bacilliformis*, *Bartonella quintana* et *Bartonella henselae*. Depuis l'isolement de *Bartonella henselae* en 1992, le nombre d'espèces de ce genre ne cesse de croître, compte-tenu de l'ampleur du réservoir animal (12).

## 2.1 Epidémiologie

Les *Bartonella* sont des bactéries hémotropes qui persistent au sein de réservoirs mammifères grâce à une biologie particulière et une transmission par le biais de vecteurs arthropodes hématophages variés.

En effet, l'infection par *Bartonella* se caractérise au niveau du réservoir animal par une bactériémie prolongée suivie parfois par des épisodes de récurrence. Cette bactériémie serait assurée d'une part par l'existence d'une niche cellulaire primitive, mal connue. Les cellules endothéliales vasculaires semblent jouer ce rôle. D'autre part, les bartonelles infectent les érythrocytes, cellules dans lesquelles elles se multiplient pendant quelques temps.

Cette localisation dans les érythrocytes conditionne l'essentiel de l'épidémiologie des bartonelloses puisque la transmission au sein du réservoir principal, et peut être aux hôtes accidentels, est assurée par des arthropodes hématophages. La transmission s'effectue lors du repas sanguin par inoculation lors de la piqûre ou morsure, mais aussi par l'intermédiaire des déjections et des lésions de grattage avec un phénomène d'amplification bactérienne réalisée dans le tube digestif de l'arthropode. Ainsi, la puce du chat (*Ctenocephalides felis*) pour *B. henselae*, le pou du corps (*Pediculus humanus corporis*) pour *B. quintana*, le phlébotome (*Lutzomia sp*) pour *B. bacilliformis*, sont des vecteurs dont le rôle a déjà été prouvé.

Les bartonelles ont été identifiées dans le sang de nombreux mammifères domestiques ou sauvages. Chez certains de ces hôtes, la prévalence de ces bactériémies, généralement asymptomatiques, peut être très élevée, comme chez les chats ou les ruminants sauvages. La plupart des bartonelles se rencontrent chez les jeunes mammifères non immunisés (13).

Les infections à *Bartonella* sont une très bonne illustration de la relation hôte-bactérie. En effet il existe une spécificité relative entre chaque espèce de *Bartonella* et son hôte naturel.

## 2.2 Physiopathologie

L'une des principales particularités des bartonelles est leur capacité à pouvoir se développer dans les cellules du système circulatoire et dans les cellules endothéliales où elles sont capables de provoquer des infections persistantes. Elles ont la propriété, unique dans le monde bactérien, de provoquer une néoangiogenèse.

Les manifestations cliniques qui résultent des infections à *Bartonella* peuvent être étonnamment variables par leur sévérité : bactériémies asymptomatiques, atteintes de divers organes (en particulier des tissus hématopoïétiques), atteintes systémiques mettant en jeu le pronostic vital. Le système immunitaire joue probablement un rôle important dans la présentation clinique.

Les modèles animaux ont permis de connaître la cinétique des infections à *Bartonella*, notamment celui de l'infection du rat par *B. tribocorum*. On présume que les bactéries sont localisées initialement dans des sites protégés, par exemple des progéniteurs hématopoïétiques (cellule CD 35+), comme cela a été montré pour *B. henselae*. Elles vont dans un second temps, pouvoir diffuser dans le système circulatoire (approximativement cinq jours après l'inoculation) en se fixant puis en pénétrant à l'intérieur des érythrocytes où elles restent pendant toute leur durée de vie.

La pénétration intra-érythrocytaire des bartonelles fait appel à des phénomènes de fixation membranaire suivis de mécanismes d'endocytose, aboutissant à l'internalisation au sein d'une grande vacuole contenant les bactéries. Les érythrocytes ne sont pas altérés par la présence des bactéries chez l'hôte habituel. Les bartonelles persistent ainsi dans la circulation pour des durées de huit à dix semaines, puis disparaissent probablement sous l'effet de la réponse immune de l'hôte, comme le suggère une étude de l'infection de souris immunocompétentes et de souris déficientes en lymphocytes B par *B. grahamii*.

Les bartonelles humaines sont en outre capables d'interagir avec les cellules endothéliales, en provoquant leur prolifération soit directement, soit par stimulation des cellules macrophagiques. En effet, *in vitro*, les bartonelles adhèrent à la surface des cellules endothéliales en se fixant à des protéines de la matrice extracellulaire par l'intermédiaire d'une adhésine et de récepteurs spécifiques. Ensuite, elles pénètrent, sous forme d'agrégats bactériens, dans une structure intracellulaire nommée « invasome ». Une fois à l'intérieur des cellules endothéliales et des macrophages, les bactéries sont capables d'empêcher leur endocytose, grâce en partie à un système de sécrétion type IV (proche de ceux utilisés par d'autres bactéries à Gram négatif) permettant la translocation de protéines bactériennes qui vont modifier le métabolisme des cellules hôtes.

## 2.3 *Bartonella quintana*

### 2.3.1 La fièvre des tranchées

*Bartonella quintana* est l'agent de la fièvre des tranchées. Décrite lors de la Première puis de la Seconde Guerre mondiale, cette maladie est aussi appelée fièvre de Wolhynie, fièvre pré-tibiale et fièvre quintane (14, 15).

C'est une septicémie dont l'incubation varie de quinze à vingt-cinq jours et dont les manifestations cliniques sont variables en sévérité, allant d'une infection asymptomatique à un sepsis sévère. Le début est aigu, marqué par une fièvre accompagné de céphalées et de douleurs osseuses pré-tibiales. Elle évolue par récurrence tous les cinq jours (d'où le terme de fièvre quintane) ; la durée des accès est variable et chaque nouvelle crise est plus bénigne. Parmi les signes biologiques, une hyperleucocytose et une anémie ont été rapportées.

Les crises se répètent pendant quatre à six semaines au total et, bien que parfois très invalidantes, restent de pronostic bénin, même en l'absence

de traitement. Toutefois, quelques rares cas de formes chroniques ont été rapportés, se manifestant par une asthénie importante associée à des épisodes subfébriles répétés. De plus, deux types de complications peuvent survenir : l'endocardite, et l'angiomatose bacillaire chez l'immunodéprimé. Certains auteurs considèrent aussi *B. quintana* comme un des agents de la péliose hépatique ; cependant, la plupart des sources estiment que seule *B. henselae* est responsable de cette entité clinique.

La répartition de *B. quintana* est mondiale ; on peut l'identifier en Afrique, en Asie, comme en Europe ou en Amérique. Le vecteur de la maladie est le pou du corps (*Pediculus humanus corporis*), chez lequel on trouve la bactérie dans la salive et les fèces. Celles-ci demeurent infectieuses pendant plusieurs mois et peuvent être à l'origine de contamination à la faveur d'un traumatisme cutané ou de lésions de grattage. Les bactériémies prolongées, peu, voire asymptomatiques, expliquent la pérennisation du cycle chez l'homme. La transmission par le sang est suggérée par le risque de transmission au sein d'une population de toxicomanes. Il ne semble pas exister de transmission interhumaine directe, bien que *B. quintana* puisse être identifiée dans les crachats et les urines.

La fièvre des tranchées a été décrite à nouveau récemment au sein de la population à niveau socioéconomique bas (sans domicile fixe, éthyliques chroniques) dans les villes modernes. On parle ainsi de fièvre des tranchées urbaine. Elle se manifeste le plus souvent par une bactériémie prolongée.

### 2.3.2 Eléments du diagnostic

Le diagnostic repose sur la clinique et le contexte épidémiologique. Les hémocultures ont une très bonne sensibilité si elles sont incubées pendant 42 jours (16).

### 2.3.3 Traitement, prévention

Le traitement de la fièvre prolongée ou des bactériémies chroniques à *B. quintana* repose sur l'association de gentamycine à 3mg par kilo par jour pendant 14 jours et de doxycycline 200mg par jour pendant 4 semaines.

La prévention repose sur l'hygiène corporelle, l'éviction des poux de corps par le lavage à 60°C des vêtements et leur changement régulier.

## 3. ROLE D'*AFIPIA FELIS*

Si le rôle étiologique de *Bartonella henselae* est bien établi dans la maladie des griffes du chat, une incertitude persiste quant à la responsabilité d'*Afipia felis*.

L'habitat des *Afipia* sp. n'est pas connu avec certitudes mais certaines souches ont été isolées à partir d'échantillons d'eau et Müller, en 1995, signale également qu'il a isolé plusieurs souches d'*Afipia felis* dans l'eau de boisson (17). Plusieurs espèces, dont *A. massiliensis* et *A. felis*, sont aussi aptes à cultiver en association avec les amibes.

En se basant sur ces données, La Scola et al. (1999, 2000, 2002) supposent que l'habitat normal des *Afipia* sp. est l'eau et que ces bactéries, à l'instar des *Legionella* sp., pourraient être des endosymbiontes de diverses espèces d'amibes (18). En étudiant en co-culture *A.felis* et *Acanthamoebae polyphaga*, ils ont d'ailleurs montré que cette espèce se multiplie dans les amibes et que l'enkystement des amibes infectées permet de protéger les bactéries de l'effet délétère de la chloration. Par la suite, ils ont utilisé la même procédure de co-culture amibienne pour rechercher *A. felis* dans le réservoir d'eau du centre hospitalier de Marseille, expérience qui s'avérera positive.



La Scola et Raoult affirment alors sur la base de leurs études que *A. felis* est une bactérie environnementale qui vit dans l'eau, et proposent l'hypothèse que les premiers isollements d'*A. felis* à partir de nœuds lymphatiques de patients atteints de MGC (seulement rapportées par deux institutions) ont pu être dues à une contamination par l'eau par le biais d'une stérilisation inefficace des liquides utilisés pour la culture. Ils notent aussi que les *Acanthamoebae* sont des réservoirs potentiels pour *A. felis*, et de possibles vecteurs par leur ubiquité dans l'environnement, leur capacité d'enkystement, et leur potentiel de croissance dans les réserves d'eau et les systèmes de climatisations.

*Afipia felis* est une bactérie intracellulaire facultative. *In vitro*, elle se multiplie dans des cultures cellulaires (cultures primaires de macrophages humains, cellules HeLa, cellules endothéliales humaines HMEC-1) et, *in vivo*, elle est présente dans les macrophages et les cellules endothéliales. Dans les macrophages, elle se multiplie après avoir inhibé la fusion phagosome-lysosome.

Son rôle étiologique dans la MGC reste encore controversé, cependant des arguments en faveur d'une responsabilité d'*A. felis* dans cette maladie existent :

- *A. felis* a été isolée des nœuds lymphatiques de patients atteints de MGC (en 1988 par English *et al.* (4), en 1996 par Giladi (19)) mais elle n'a jamais été isolée chez des patients souffrant d'une autre affection.
- L'utilisation de sondes ADN a permis de détecter *A. felis* dans les nœuds lymphatiques de certains malades.

A l'inverse d'autres arguments infirment cette hypothèse :

- L'isolement d'*A. felis* est rarement effectué chez les malades atteints de MGC.

- De nombreuses études, faisant appel à la PCR ou à des tests sérologiques, n'ont pas permis d'impliquer *A. felis* en tant qu'agent étiologique de la MGC.
- Toutes les souches d'*A. felis* ont été isolées de prélèvements cliniques d'origine humaine et aucun cas d'infection spontanée n'a été identifié que ce soit chez le chat ou chez d'autres espèces animales.
- La mise en évidence de diverses espèces du genre *Afipia* dans l'eau potable pourrait conduire à l'hypothèse que les rares isolements d'*A. felis* dans les nœuds lymphatiques de patients atteints de MGC seraient dus à une contamination des prélèvements et/ou des cultures. Il est à noter que cette dernière éventualité est totalement approuvée par S. Edouard *et al.* (3).

# CHAPITRE 2 : *BARTONELLA HENSELAE* ET LA MALADIE DES GRIFFES DU CHAT

## 1. BACTERIOLOGIE

### 1.1 Bactériologie

Les bactéries du genre *Bartonella* appartiennent au groupe alpha 2 des *Proteobacteria*. Elles sont phylogénétiquement proches des genres *Afipia*, *Brucella*, *Agrobacterium* et *Rhizobium*.

Les bartonelles sont des petits bacilles à Gram négatif, légèrement incurvés, aérobies, mesurant 1 à 2 µm, à catalase et oxydase négatives. Les autres caractères biochimiques présentent peu d'intérêt car ils ne permettent pas la différenciation entre les espèces.

Ces bactéries intracellulaires facultatives possèdent un tropisme intra-érythrocytaire.

*In vitro*, elles croissent sur géloses additionnées de 5% de sang de mouton ou de lapin, incubées à 35-37°C dans une atmosphère enrichie en CO<sub>2</sub> (sauf *B. bacilliformis* qui croît à 28°C). Ce sont des micro-organismes à croissance lente : les colonies, de petite taille et grisâtres, apparaissent après neuf à quinze jours d'incubation, le délai de croissance pouvant atteindre quarante-cinq jours.

## 1.2 Taxonomie

Jusqu'en 1993, le genre *Bartonella* comprend une seule espèce : *B. bacilliformis*, agent de la maladie de Carrion. *R. henselae* est décrite en 1992 par Regnery et al. C'est la deuxième espèce pathogène pour l'homme décrite dans le genre *Rochalimaea* après *R. quintana*, responsable de la fièvre des tranchées. En 1993, Brenner et al. proposent la reclassification du genre *Rochalimaea* comprenant alors 4 espèces, parmi celui de *Bartonella* en se basant sur la similarité des séquences d'acides aminés du gène codant l'ARN 16S de ces deux genres bactériens (3). De même, en 1995, Birtles et al. (20) proposent l'unification des genres *Bartonella* et *Granhamella* d'après la similarité de ces même séquences.

A ce jour, le genre *Bartonella* comprend 23 espèces validées dont 11 sont susceptibles d'être pathogènes pour l'homme : *B. bacilliformis*, *B. quintana*, *B. henselae*, *B. elizabethae*, *B. grahamii*, *B. vinsonii*, *B. koehlerae*, *B. alsatica*, *B. washoensis*, *B. rochalimae*, *B. tamiae*.

Les analyses génétiques reposent sur l'étude de plusieurs gènes dont ceux de l'ARN 16S, ARN 23S, ITS 16s-23s, pap31, groEL, ftsZ.

## 1.3 Génome

Au sein de l'espèce *B. henselae*, il existe 3 génotypes différents : *B. henselae* Houston, *B. henselae* Marseille et *B. henselae* Berlin-2. Seul le génotype de *B. henselae* Houston-1 a été entièrement séquencé à ce jour. Son génome de 1,9 MB se présente sous forme d'un ADN circulaire, contenant 1665 gènes et 124 pseudogènes.

La prévalence des génotypes semble montrer des variations régionales : le type Marseille serait dominant en Europe de l'Ouest (où il représenterait de

30 à 50% des souches isolées) et dans l'est des Etats-Unis. En revanche, le type Houston-1 est largement dominant en Asie du Sud-est.

## 2. EPIDEMIOLOGIE

### 2.1 Répartition géographique

La maladie des griffes du chat est une des zoonoses les plus répandues dans le monde et la bartonellose la plus fréquemment rencontrée chez l'homme. Sa distribution étant ubiquitaire, des cas d'infections humaines à *B. henselae* ont été rapportés sur la plupart des différents continents : Amérique du Nord, Europe, Australie, Asie.

La répartition géographique de la maladie est corrélée à celle des ectoparasites. En effet, la puce du chat, *Ctenocephalides felis*, est le vecteur responsable de la transmission de *B. henselae* au sein de la population féline (fait démontré pour la première fois par Chomel *et al.* (21)), principal réservoir de la bactérie. Ceci explique pourquoi on observe une répartition de la maladie selon un gradient de distribution géographique, la prévalence étant de ce fait plus importante dans les pays chauds, tempérés, et humides, climats optimaux pour la survie de *Ctenocephalides felis*.

L'estimation du nombre de cas annuels de MGC est de plusieurs milliers dans différents pays d'Europe, de 22 à 24000 aux Etats-Unis (dont 2000 nécessitent une hospitalisation), et de 10000 au Japon.

## 2.2 Habitat, réservoirs

Le rôle du chat domestique comme principal réservoir de *B. henselae* est suggéré à la fois par l'isolement de la bactérie dans le sang de 4 à 70% de chats asymptomatiques, et par la présence de chats dans l'entourage de la plupart des patients infectés par cette espèce (22). Le contact avec des chats est le facteur de risque essentiel retrouvé au cours de la maladie des griffes du chat, des endocardites, et de l'angiomasose bacillaire lorsque l'espèce *B. henselae* est en cause (l'angiomasose bacillaire pouvant aussi être due à *B. quintana*).

Il est donc aujourd'hui bien établi que les chats sont le réservoir naturel de la bactérie, plus particulièrement les jeunes âgés de moins d'un an. La prévalence des bactériémies à *B. henselae* retrouvées chez les félinés est en effet plus importante chez les chatons que chez les adultes. Ceci tend à vérifier l'hypothèse que ce sont les jeunes mammifères qui sont le plus souvent infectés par les bartonelles, sûrement en raison de leur système immunitaire encore relativement immature.

La fréquence des bactériémies varie aussi en fonction du mode de vie du félin, et donc avec la répartition des ectoparasites. La proportion de chats errants présentant une bactériémie est plus importante que celle des chats domestiques, ceci s'expliquant par le fait qu'ils sont plus sujets à une infestation par les puces.

Il en va de même selon la répartition géographique et les variations climatiques : par exemple, selon une étude conduite en Amérique du Nord, la prévalence était sensiblement inférieure dans la région du Midwest et des Grandes Plaines (4 à 7%) par rapport au Sud-Est (60%), région bénéficiant d'un climat beaucoup plus chaud et humide, et donc propice au développement des puces de chats (23). Les résultats sont comparables au niveau mondial où des prévalences importantes ont été mises en évidence dans les pays au climat chaud et humide comme les Philippines (61%), l'Australie (35%), ou Israël (40%) (24).

En France, en l'an 2000, Gurfield *et al.* (24) rapportent une prévalence de 16,5% de chats bactériémiques à *Bartonella* sp., dont près de 80% à *B. henselae*. Cet essai a été conduit sur un échantillon de 436 chats domestiques vivant à Paris et ses environs. L'étude indique que les facteurs de risques associés avec une bactériémie incluent une adoption du félin depuis moins de 6 mois, une adoption *via* un refuge, une adoption de chat errant, et une cohabitation avec un ou plusieurs chats. La prévalence des bactériémies ou des séropositivités augmenterait avec le nombre de chats par foyer.

L'infection, chez le chat, se traduit par la présence de bactériémies intra-érythrocytaires généralement asymptomatiques mais persistantes, *B. henselae* semblant bien adaptée à son hôte. La bactérie présente en effet un tropisme particulier pour les érythrocytes et les cellules endothéliales, où il est possible de la détecter après immunofluorescence indirecte à l'aide d'un anticorps monoclonal sur frottis sanguin (*Figure 1*).



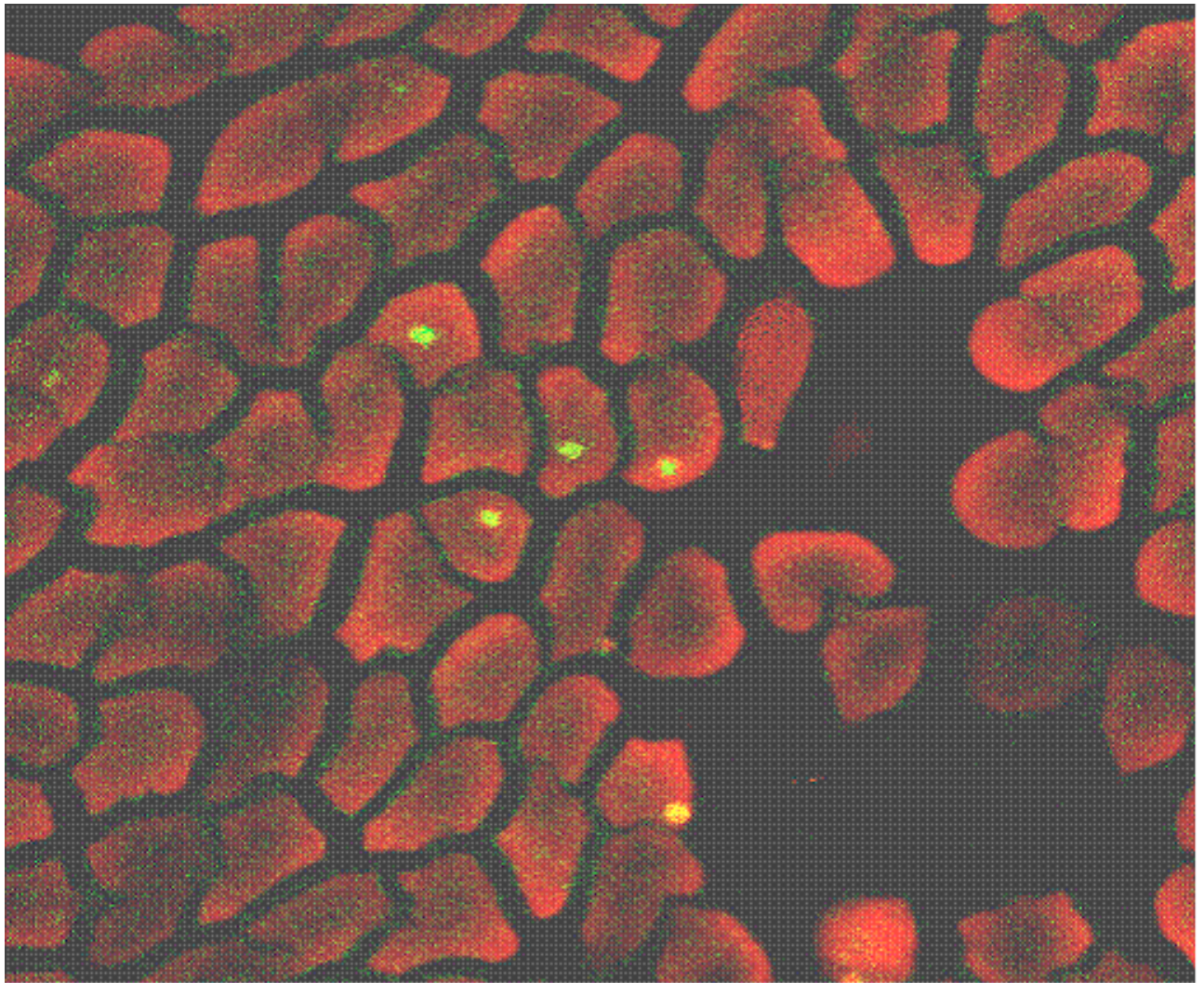


Figure 1 : Présence de *B. henselae* dans les érythrocytes de chat révélée après immunofluorescence directe à l'aide d'un anticorps monoclonal (22).

La majorité des chats infectés naturellement semble donc asymptomatique, même si des signes cliniques ont déjà été rapportés chez des félins infectés expérimentalement par transfusion sanguine : état fébrile pendant quarante-huit à soixante-douze heures, lymphadénopathies, anémie modérée transitoire, légers troubles neurologiques transitoires, perturbations de la fonction de reproduction.

D'autres espèces de bartonelles ont été isolées chez le chat et des cas de co-infection ont été décrits notamment avec *B. henselae*, *B. clarridgeiae*, *B. quintana*, *B. bovis*. Des co-infections peuvent aussi survenir avec deux génotypes différents de *B. henselae*.



Il n'existe pas de protection croisée entre les souches de différents génotypes, ce qui peut expliquer les cas de réinfections chez le chat.

## 2.3 Mode de transmission

### 2.3.1 Entre chats

La présence de *Ctenocephalides felis* est essentielle pour le maintien de *B. henselae* au sein de la population féline. La transmission ne s'effectue pas directement par inoculation lors de la piqûre, mais par l'intermédiaire des fèces avec un mécanisme d'amplification réalisé dans le tube digestif de la puce. La bactérie présente dans les déjections est déposée sur les poils de l'animal lors du repas sanguin et pénètre ensuite dans l'organisme de celui-ci à la faveur d'un traumatisme cutané ou de lésions de grattage. *Ctenocephalides felis* joue ainsi un rôle indirect en accroissant le réservoir félin et donc le risque de transmission à l'homme.

Le Centre National de Référence des Rickettsioses à Marseille a mis récemment en évidence la présence très fréquente de *B. henselae* au sein des puces de chat, mais aussi des cas de co-infections avec d'autres espèces, notamment *B. clarridgeae*, *B. koehlerae*, *B. quintana*, et *Rickettsia felis*.

### 2.3.2 Du chat à l'homme

La maladie des griffes du chat est une pathologie d'inoculation (26). En effet, le revêtement cutané sain constitue une barrière infranchissable pour la totalité des agents infectieux. Toute effraction cutanée, même minime, comporte un risque infectieux locorégional ou bactériémique. Les maladies par inoculation regroupent les maladies dues à la contamination de plaies traumatiques, les maladies transmises par piqûre de matériel inerte (aiguille, arête de poisson, épines végétales...) ou d'arthropodes (insectes, acariens) et les maladies après morsure ou griffure animale.

Le mode de transmission de la MGC du chat à l'homme est direct par griffure ou morsure de chat et plus rarement par l'intermédiaire de *Ctenocephalides felis*. Pour expliquer comment *B. henselae* passe du flux circulatoire du félin à ses griffes ou à sa salive pour contaminer l'homme, plusieurs hypothèses sont probables (11) :

- la bactérie se retrouverait dans la salive des chats lors des saignements gingivaux très courants chez les félins. L'animal contaminerait alors ses griffes lors de sa toilette. Cette localisation salivaire expliquerait également les cas de MGC après morsures ou léchages.

- Le transfert de la bactérie au niveau des griffes se ferait lors du grattage suite au prurit déclenché par les piqûres de puces. Dans ce cas, la contamination se ferait directement par contact avec le propre sang du chat ou par le biais des déjections de puces infectées.

### 2.3.3 Autres sources de contamination pour l'homme

Par ailleurs, de l'ADN de *B. henselae* a été détecté chez des tiques prélevées sur des humains, mais aussi chez des tiques adultes du genre *Ixodes* avant tout repas sanguin, aussi bien en Amérique du Nord qu'en Europe. Quelques cas humains d'infection à *B. henselae* ayant comme antécédent une morsure de tique ont aussi été publiés. Enfin, de l'ADN de *B. henselae* a été détecté récemment à partir d'une mouche piqueuse en Californie (12).

Les cas de MGC suite à une inoculation directe de la bactérie *via* des vecteurs inanimés tels que des épines ou des débris végétaux sont courants.

La transmission de *B. henselae* par le chien, hôte accidentel, doit encore être évaluée. Cependant, des auteurs japonais ont récemment rapporté deux cas de contamination par ce mode. Les chiens infectés peuvent développer soit une péliose, soit une maladie chronique dont les signes cliniques sont non spécifiques (perte de poids, anorexie, asthénie), soit des infections asymptomatiques (26).

N.B : la taille de l'inoculum et la source de l'infection semblent avoir une répercussion clinique : les patients contaminés par une piqûre de tique présentent majoritairement une bactériémie plutôt qu'une lymphadénopathie (3).

#### 2.3.4 Interhumaine

Nous avons vu que *B. henselae* est localisée essentiellement au niveau des érythrocytes et des cellules endothéliales. La transmission de d'homme à homme semble donc être envisageable *via* des seringues contaminées puisque la séroprévalence des anticorps anti-*Bartonella*, estimées entre 3,6% et 6 % dans la population générale, est significativement plus importante chez les toxicomanes utilisant la voie intraveineuse (11, 13, 27). Toutefois, la transmission par voie sanguine ne peut se faire que si l'individu-source est bactériémique, ce qui diminue sensiblement les risques compte tenu du fait que la phase intra-érythrocytaire chez l'homme est très vite enrayée par la réponse immunitaire chez l'immunocompétent.

Cette hypothèse doit donc être considérée avec prudence mais pose aussi la question de la nécessité d'analyses du sang pour transfusion (27), compte tenu du risque potentiel pour des patients immunodéprimés ou ayant une grave altération de l'état général.

## 2.4 Saisonnalité

La répartition de la MGC est étroitement corrélée avec celle de la puce de chat *Ctenocephalides felis*. Les puces traversent quatre stades de développement au cours de leur vie : œuf, larve, pupa, et imago (adulte). La température et une relative humidité sont les deux facteurs essentiels pour le succès de la reproduction, du développement, et la survie des puces. Tous les stades sont sensibles à la dessiccation et une hygrométrie importante est

requis, 85% étant la valeur optimale. La température accélère ou freine le développement, un minimum de 22°C semblant nécessaire alors qu'une chaleur supérieure à 30°C diminue la longévité des adultes. Il en résulte que les chats auront plus de chance d'attraper des puces, et donc d'être infectés par *Bartonella henselae* durant les mois d'été et d'automne, période pendant laquelle les chats domestiques passent aussi plus de temps à l'extérieur (28).

L'activité sexuelle féline pourrait aussi influencer la saisonnalité de la MGC. Dans l'hémisphère nord, la reproduction des chats se fait au printemps et en été. La gestation dure environ deux mois et les chatons restent avec leur mère jusqu'à l'âge de douze/seize semaines. L'homme est donc plus susceptible d'acquérir un chaton durant les mois d'automne.

Une étude conduite en France par Sanguinetti-Morelli et *al.* (28), a évalué la saisonnalité de la MGC en analysant des biopsies de nœuds lymphatiques collectées de 1999 à 2009. Le nombre de cas significatifs de MGC était très faible du mois de mai au mois d'août (juillet étant le mois avec le moins de cas), suivi par une augmentation significative en septembre et novembre, pour atteindre un maximum en décembre. Le nombre de cas diminue en janvier et reste stable jusqu'à mars. Puis il décroît à partir d'avril. (Figure 2)

La MGC semble donc être une maladie saisonnière dont l'incidence augmente à l'automne, avec un pic en décembre, et diminue au printemps.

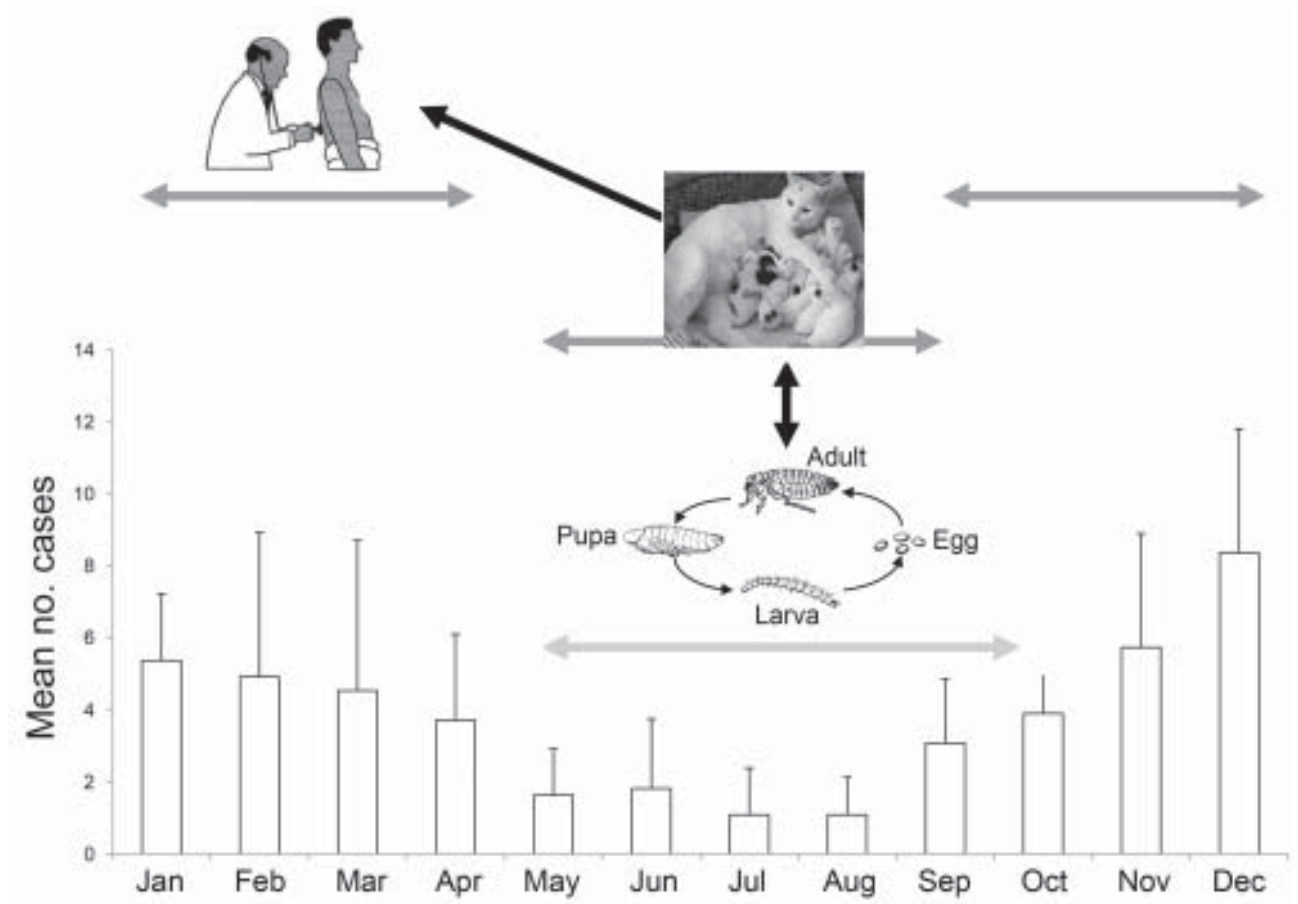


Figure 2 : Saisonnalité de la MGC en France (28).

## 2.5 Facteurs favorisant l'expression clinique

La MGC touche toutes les tranches d'âge chez l'individu immunocompétent. Cependant, les jeunes âgés de moins de 20 ans constituent la tranche de population la plus atteinte et représente 55 à 80% des cas. Toutefois, la maladie surviendrait aussi fréquemment chez les adultes mais serait moins diagnostiquée en raison du recrutement essentiellement pédiatrique des auteurs (11).

Les principaux facteurs de risques associés sont la possession d'un jeune chat infesté par des puces, la griffure ou la morsure d'un chat, ou encore le contact avec un chat (12).

L'infection chez l'immunodéprimé, tels que les patients porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou les patients greffés sous immunosuppresseurs, se traduit par l'angiomatose bacillaire ou par la pélioïse hépatique, voire par des bactériémies fébriles récurrentes ou persistantes (24).

Chez le patient porteur d'une valvulopathie préexistante, *B. henselae* est un agent d'endocardite à hémoculture négative.

La MGC est aussi une maladie à caractère professionnel, les vétérinaires étant bien évidemment plus exposés à cette maladie.

Enfin, nous avons vu que la séroprévalence des anticorps anti-*Bartonella* était plus importante chez les toxicomanes utilisant la voie intraveineuse. Même si une transmission directe par voie sanguine n'est pas à écarter, les conditions de vie précaires associées à ce type de toxicomanie pourraient favoriser le contact avec les puces de chat, vecteurs de la maladie.

### 3. PATHOGENICITE

Comme les autres espèces de bartonelles, *B. henselae* possède un tropisme particulier pour les érythrocytes et les cellules endothéliales, d'où la persistance d'une bactériémie intra-érythrocytaire chez le chat.

Chez l'homme, selon le terrain de son hôte, la bactérie est responsable de différents tableaux cliniques.

Dans le cas de la maladie des griffes du chat, c'est la réponse immunitaire de l'hôte qui est à l'origine d'adénopathies et de granulomes. En effet, *B. henselae*, chez l'homme, est retrouvé majoritairement dans les macrophages au sein des ganglions lymphatiques, au niveau du centre germinatif des follicules, dans les suppurations et dans les zones nécrotiques.

Toutefois, la bactérie ne semble plus viable au niveau des aires ganglionnaires, ce qui explique pourquoi l'ADN de la bactérie est fréquemment retrouvé par PCR mais que les cultures de prélèvements de ganglions restent stériles.

Les endocardites à *B. henselae* font suite le plus souvent à une bactériémie. Elles sont beaucoup plus fréquentes chez les patients présentant une valvulopathie préexistante, les bactéries se fixant alors sur les végétations extracellulaires.

Chez l'immunodéprimé, la bactérie est responsable de lésions vasculaires vaso-prolifératives reposant sur 2 mécanismes principaux : l'inhibition de l'apoptose des cellules endothéliales et la stimulation de l'angiogenèse par un processus multifactoriel qui tend à accroître la sécrétion du *vascular endothelial growth factor* (VEGF), facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, sécrété par les cellules endothéliales, et les lymphocytes et macrophages recrutés sur le site de l'infection. Cependant, la persistance de ces néo-vaisseaux nécessite la viabilité de la bactérie au sein des lésions, car ils ne peuvent maturer convenablement si celle-ci est éradiquée.

### *3.1 Invasion et colonisation intracellulaire des érythrocytes*

Après inoculation, les bactéries sont localisées initialement dans des sites protégés, les progéniteurs hématopoïétiques (cellules CD 35+). Elles vont dans un second temps, pouvoir diffuser dans le système circulatoire en se fixant, puis en pénétrant à l'intérieur des érythrocytes où elles restent pendant toute leur durée de vie. La pénétration intra-érythrocytaire des bartonelles fait appel à des phénomènes de fixation membranaire suivis de mécanismes d'endocytose, aboutissant à l'internalisation des bactéries au sein d'une grande

vacuole. Les globules rouges ne sont pas altérés par la présence des bactéries (13).

Le processus de pénétration intra-érythrocytaire des germes apparaît comme fondamentalement différent de l'invasion de cellules nucléées, les érythrocytes matures ne contenant pas de cytosquelette actif. Par conséquent, *B. henselae* doit entrer dans les érythrocytes par un phénomène actif. L'adhésion de la bactérie à la membrane de la cellule hôte est la première étape, et mettrait en jeu une interaction avec certaines protéines membranaires des érythrocytes humains, tels que les glycophorines A et B. Cependant, le reste du mécanisme reste inconnu à ce jour (29).

L'étude des modèles animaux suggère plusieurs hypothèses sur le devenir des bactéries, une fois les érythrocytes colonisés. Le modèle le plus performant est celui de rats expérimentalement infectés avec une souche de *Bartonella tribocorum* marquée avec une protéine vert fluorescent (*green fluorescent protein* (GFP)). Le rat est l'hôte habituel de *B. tribocorum*.

Suite à une injection intraveineuse, l'inoculum est rapidement éliminé de la circulation sanguine, élimination qui coïnciderait avec la colonisation d'une niche cellulaire primitive (les cellules CD35+, dans le cas de *B. henselae*). Environ 5 jours après l'inoculation, les bactéries apparaissent dans la circulation sanguine. Elles adhèrent, puis envahissent les érythrocytes matures, phénomène suivi par une courte période de réplication intracellulaire. Les bactéries persistent ensuite pendant toute la durée de vie restante des globules rouges infectés, qui excède plusieurs semaines. Cette vague d'infection érythrocytaire initiale est suivie par des vagues périodiques semblables, à des intervalles de trois à six jours.

Ces vagues d'infection observées chez le rat reflètent la chronologie des rechutes fébriles observées dans la fièvre des tranchées (aussi appelée fièvre « quintane », c'est à dire tous les cinq jours), due à *B. quintana*. Cependant, aucune étude n'a encore mis en évidence ce type de mécanisme pour cette dernière.



Le parasitisme non-hémolytique des érythrocytes par les bartonelles pourrait donc indiquer un essaimage périodique de bactéries à partir de la niche cellulaire primitive, entraînant ainsi des vagues d'invasion érythrocytaire. La périodicité résulterait d'un cycle infectieux se terminant par la lyse des cellules de cette niche, libérant ainsi les bactéries capables soit de réinfecter le même type de cellules, soit d'infecter des érythrocytes matures.

Par ailleurs, la bactériémie intra-érythrocytaire à *B. tribocorum*, chez le rat diminue spontanément après huit à dix semaines. Dans le modèle murin de l'infection à *B. grahamii*, les animaux immunocompétents montrent une bactériémie transitoire similaire. Cependant, les bactériémies sont persistantes chez les souris déficientes en lymphocytes B, incapables de produire des immunoglobulines. L'injection de sérum immun chez ces dernières transforme ces bactériémies en épisodes transitoires, identiques à ceux observés chez les individus immunocompétents. Par conséquent, il est juste de supposer que l'élimination de *B. grahamii* de la circulation sanguine se ferait *via* des anticorps spécifiques.

Il apparaît aussi que le délai de disparition de la bactériémie suite à l'injection de sérum immun correspond approximativement à la durée de vie des érythrocytes infectés. Les anticorps neutralisant semblent donc opérer par blocage des vagues périodiques de réinfection plutôt que par action directe sur les érythrocytes infectées. En effet, en raison du manque de molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à leur surface, les érythrocytes matures sont incapables de présenter les antigènes de leurs envahisseurs au système immunitaire. Les bartonelles intra-érythrocytaires sont donc protégées à la fois de la réponse immunitaire humorale et de la réponse immunitaire cellulaire.

## 3.2 Interactions avec les cellules endothéliales

Chez les patients atteints d'angiomasose bacillaire et de périose hépatique, *B. henselae* entraîne une néo-vascularisation en relation avec une prolifération anarchique pseudo-tumorale de vaisseaux capillaires.

Ce processus de vaso-prolifération induit par la bactérie est complexe et constitue le sujet de nombreuses recherches. Cinq changements distinctifs ont notamment été observés au sein de cellules endothéliales (CE) infectées par *B. henselae in vitro* (30) :

- 1- Assimilation individuelle de bactéries au sein de vacuoles
- 2- Réarrangements cytosquelettiques importants, aboutissant à la formation et à l'assimilation d'un grand agrégat bactérien dans une structure nommée «Invasome».
- 3- Activation du facteur nucléaire NF-kappaB
- 4- Inhibition de l'apoptose
- 5- Stimulation mitogène directe

Mise à part la stimulation mitogène directe, ces activités seraient liées génétiquement au facteur de virulence *VirB Type IV Secretion System* (VirB T4SS) de *B. henselae*. Ce facteur interviendrait aussi lors de l'invasion des érythrocytes par la bactérie.

### **Facteur de virulence VirBh T4SS**

Le VirB T4SS est un système de sécrétion de type IV commun au genre *Bartonella* et proche de ceux utilisés par d'autres bacilles à Gram négatif. Il permet de sécréter des protéines bactériennes ou de l'ADN bactérien au sein de la cellule hôte, et de modifier ainsi le métabolisme de celle-ci. Cela permet aux bartonelles de moduler leur habitat cellulaire au sein de leurs réservoirs animaux respectifs. On entend par « sécrétion » la translocation transmembranaire d'une protéine à la surface de la bactérie, protéine qui sera relâchée dans le milieu extérieur. Ceci s'oppose à « l'exportation », dans laquelle la protéine est transférée mais reste liée à la membrane externe.

Le système de type IV fait intervenir plusieurs protéines qui forment un canal à travers l'enveloppe cellulaire et une extension tubulaire qui ressort de la surface de la cellule bactérienne. Certaines des protéines situées à la base du canal membranaire (proches de la membrane cytoplasmique) possèderaient une activité ATPase, ce qui suggère que l'hydrolyse de l'ATP pourrait être une source d'énergie pour ce type de transport (31).

Le VirBh T4SS est formé de protéines supramoléculaires. Il consiste en un canal de translocation traversant les deux membranes (membrane cytoplasmique et membrane externe) de *B. henselae*, et en une structure tubulaire rattachée à la surface bactérienne. Cette structure, similaire à un pilus, permettrait d'établir un contact étroit avec la cellule hôte.

Les protéines effectrices de VirBh sont codées au sein de l'ADN bactérien par sept gènes, situés immédiatement en aval du locus codant pour VirBh, et comportant des similitudes. Leur expression est induite par le contact avec les CE. Les produits de ces gènes sont désignés sous l'appellation *Bartonella effector proteins* (BepA à BepG). *Bartonella effector protein A* (BepA) est la première dont la fonction a été détaillée. La capacité de *B. henselae* à inhiber l'apoptose des CE, induite physiologiquement par les lymphocytes T cytotoxiques, a été démontrée comme entièrement dépendante de cet effecteur.

La translocation de Bep A dans les CE coïncide avec une augmentation de la concentration d'AMPc cellulaire. Les mécanismes moléculaires induits par BepA et conduisant à l'augmentation d'AMPc, et la voie de signalisation ainsi activée sont encore inconnus à ce jour. L'AMPc est un second messager ubiquitaire, et ses effets sur l'apoptose (anti- ou pro-apoptose) varient beaucoup selon le type de cellule et la concentration d'AMPc.

Les fonctions et les implications des autres Bep dans les changements phénotypiques des CE dus au complexe VirB n'ont pas encore été démontrées. Cependant, la façon dont ils pourraient contribuer à la vaso-prolifération est schématisée par la *Figure 3*.

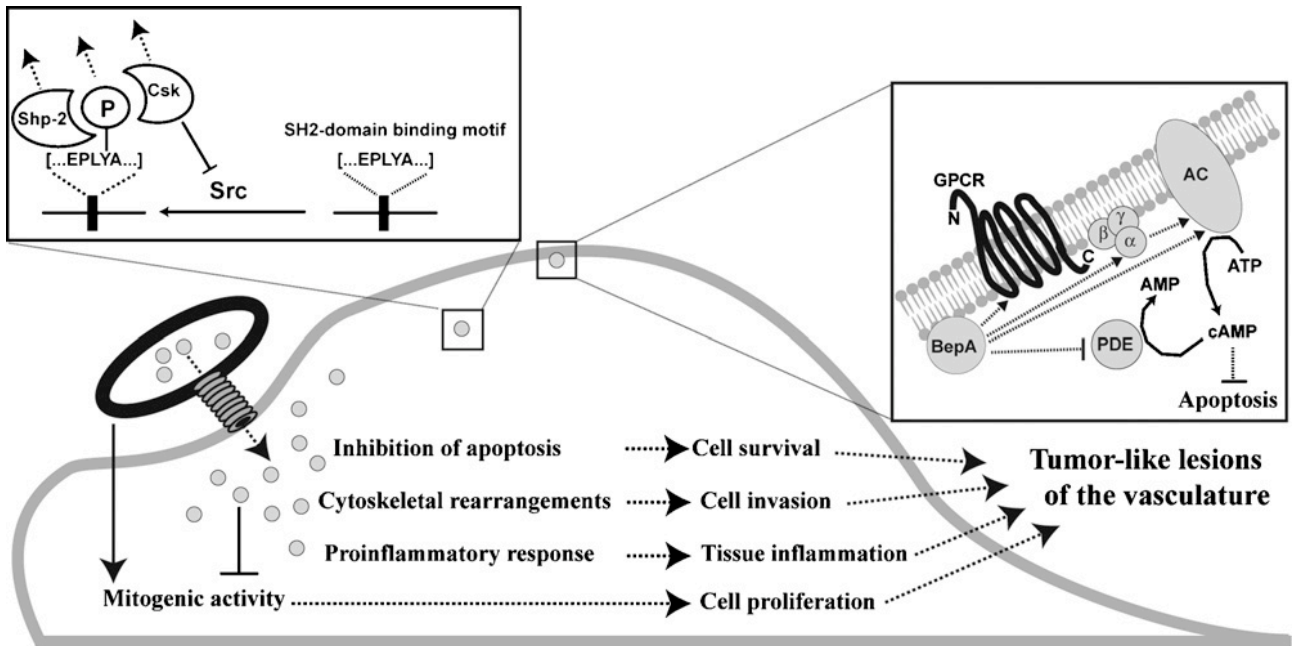


Figure 3 : Modèle actuel du bouleversement des fonctions des cellules endothéliales par *B. henselae* dans la formation de tumeur vaso-proliférative (30).

*Bartonella henselae* entraîne donc la prolifération des CE par plusieurs mécanismes : sécrétion d'une protéine inhibant leur apoptose et la sécrétion de VEGF par celles-ci.

De plus, les interactions entre les bartonelles et les cellules endothéliales vont aussi provoquer l'activation du facteur nucléaire (*nuclear factor*) kappa B (NF- $\kappa$ B). C'est un facteur de transcription important induit par une variété de signaux dans de nombreux types cellulaires humains, y compris les cellules immunitaires. Une fois activé, il va migrer dans le noyau de la cellule hôte et stimuler l'expression de nombreux gènes codant pour différentes cytokines, des enzymes, et d'autres protéines impliquées dans l'activation des fonctions antimicrobiennes des phagocytes et des cellules dendritiques (32, 33). Ceci provoque une réaction inflammatoire ayant pour conséquence des mécanismes contribuant à provoquer une extravasation des polynucléaires. Il est à noter que les lymphocytes et macrophages recrutés lors de l'inflammation sont eux aussi capables de produire le VEGF.

L'interleukine-8 pourrait avoir un rôle primordial dans le déterminisme de ces phénomènes induits par *B. henselae*.

La formation du granulome est un autre élément central de l'infection provoquée chez l'homme par la bactérie. L'accumulation et l'activation de macrophages sont la marque caractéristique de l'inflammation chronique. Les cytokines qu'ils libèrent de façon chronique stimulent la prolifération des fibroblastes et la production de collagène. Un type de tissu cicatriciel se développe alors au niveau des sites d'inflammation chronique par un processus appelé fibrose. Bien que la fibrose soit une réaction de guérison, elle peut interférer avec la fonction tissulaire normale. Il peut y avoir alors formation d'un granulome. Ce dernier est une masse semblable à une tumeur constituée d'une zone centrale de macrophages activés entourés de lymphocytes, eux aussi activés. Le centre du granulome contient souvent des cellules géantes multinucléées formées par la fusion de macrophages. Elles sont typiquement entourées de cellules épithélioïdes, qui sont en fait de gros macrophages modifiés (34).

Dans le cas de *B. henselae*, il s'agit d'un granulome pyogène dont la constitution est sous la dépendance des cellules dendritiques activées par *B. henselae*, et qui sécrètent de grandes quantités de chimiokines, dont CXCR13, capables de stimuler les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes B (13).

## 4. CLINIQUE

*B. henselae* est responsable de la MGC chez l'homme immunocompétent. Chez les immunodéprimés, les atteintes sont en général plus graves comme l'angiomatose bacillaire ou la péliose hépatique (3).

## 4.1 Maladie des griffes du chat

Cette affection est le plus souvent bénigne et d'évolution spontanément favorable. Elle touche particulièrement les enfants et les jeunes adultes. La forme typique représente 86 à 95% des cas selon les séries (7).

### 4.1.1 Lésion primaire d'inoculation

La MGC étant une pathologie d'inoculation, la porte d'entrée est en général une plaie cutanée. On retrouve des lésions cutanées au site d'inoculation trois à dix jours après la contamination. Ces lésions se caractérisent le plus souvent par une papule érythémateuse et prurigineuse, laissant place, après deux à trois jours à une vésicule qui se recouvre d'une croûte. On peut observer une phase pustuleuse ou nodulaire, voire nécrotique, dans de rares cas (26).

Cette lésion d'inoculation (*Figure 4*) persiste quelques jours à quelques semaines. Elle est retrouvée dans 60% des cas si elle est recherchée (16).

Le site d'inoculation n'est pas toujours cutané : dans 5 à 10% des cas, il se trouve sur une muqueuse (oculaire ou buccale). Un cas de péri-onyxis a été décrit comme signe clinique au point d'inoculation de *B. henselae*.

La recherche du site d'inoculation est l'élément le plus souvent négligé à l'examen des malades. Or, la découverte d'une porte d'entrée associée à une adénopathie chez un patient ayant eu un contact avec un chat pourrait apporter la clé du diagnostic.



Figure 4 : Lésion d'inoculation au point de griffure (22).

#### 4.1.2 Lymphadénopathie régionale

Après contamination, l'homme immunocompétent développe une infection limitée au ganglion le plus proche dans le territoire de drainage de la lésion cutanée.

Cette adénopathie régionale unique (ou lymphadénopathie régionale unique), de consistance ferme, survient en moyenne deux à trois semaines après la contamination et se localise par ordre de fréquence au creux axillaire (51% des cas), au cou (régions cervicales et sous-maxillaires) (28% des cas), au pli inguinal (16% des cas) ou encore au pli du coude (région épithrochléenne) (2 à 13% des cas) (26).

L'adénopathie est tendue, inflammatoire, sensible, parfois peu ou pas douloureuse. Sa taille varie de 1 à 5 cm de diamètre, pouvant atteindre parfois 8 à 10 cm. Des adénopathies multiples satellites sont présentes dans 15% des cas dans le même territoire anatomique.

Les signes infectieux généraux sont habituellement absents. Un fébricule est présent dans 30% des cas. Une asthénie, une anorexie, une sensation de

malaise et des céphalées ont également été décrits mais concernent moins de 10% des patients.

Les adénopathies régressent spontanément en un à quatre mois mais peuvent persister pendant plusieurs années dans de rares cas (un à trois ans). Elles peuvent aussi évoluer vers la suppuration (10% des cas) avec abcédation, s'accompagnant parfois d'une péri-adénite et d'une fistulisation. Un rash maculo-papuleux peut y être associé.

D'autres manifestations cutanées plus rarement décrites sont également associées à la maladie, tel que des érythèmes noueux (35, 36), des érythèmes multiformes ou encore des purpuras thrombocytopéniques.

#### 4.1.3 Formes atypiques et complications

Dans 5 à 9 % des cas de MGC, des formes atypiques sont observées (3) : fièvre récurrente, endocardite, forme systémique avec fièvre et atteinte viscérale, de même que des atteintes d'ordre neurologique, ostéo-articulaires, ophtalmologiques et pulmonaires.

L'augmentation de la fréquence de ces formes atypiques est liée à l'évocation plus fréquente de *B. henselae* par les cliniciens. En effet, les progrès des méthodes diagnostiques, telles que la sérologie et la biologie moléculaire, lors des vingt dernières années, ont permis d'élargir considérablement le spectre clinique de ce germe.

##### 4.1.3.1 Manifestations oculaires et neurologiques

Les manifestations oculaires liées à *B. henselae* sont le syndrome oculoglandulaire de Parinaud, des neuro-rétinites, des névrites optiques, et des rétino-choroïdites focales.



Le syndrome oculo-glandulaire de Parinaud, décrit en 1889, est la manifestation oculaire la plus fréquente impliquant *B. henselae*. Il est rapporté chez 2 à 6% des patients atteints de MGC, et associe fièvre, lymphadénopathie régionale (adénopathies pré ou rétro-auriculaires et/ou sous-maxillaires) et conjonctivite folliculaire habituellement unilatérale. Les symptômes et les signes oculaires sont aspécifiques et incluent rougeur, sensation de corps étranger et sécrétions muco-purulentes. Le granulome conjonctival peut se localiser aussi bien au niveau de la paupière supérieure que de la paupière inférieure. Il peut être unique, large et plat (sessile) ou avec de multiples végétations en relief (polypoïde), entouré de follicules et d'une intense injection conjonctivale. Les observations anatomopathologiques du granulome varient de manière significative avec le statut immunitaire du patient. Chez les sujets immunocompétents, on retrouve une hyperplasie lymphoïde avec prolifération et épaissement artériolaire. Un centre nécrotique et des cellules géantes peuvent apparaître par la suite. En revanche, la maladie est vasculo-proliférative chez les immunodéprimés (37).

Cette forme oculaire de la MGC constitue un piège : elle se contracte par inoculation conjonctivale directe et non par griffure cutanée. Une contamination indirecte par frottement des yeux avec des mains sales est aussi à envisager. L'évolution est spontanément favorable en deux ou trois semaines, avec guérison sans séquelles et sans cicatrice.

Il est à rappeler que *B. henselae* n'est pas le seul agent responsable du syndrome oculo-glandulaire de Parinaud. D'autres agents infectieux ont été répertoriés avec toutefois une fréquence moins élevée : *Pasteurella tularensis*, *Mycobacterium tuberculosis* et *Treponema pallidum*, notamment.

*Bartonella henselae* représente également la principale cause de neuro-rétinite (neuropathie de Leber), plus particulièrement de rétinite stellaire (Figure 5). Cette atteinte se traduit par une perte brutale unilatérale de l'acuité visuelle, un œdème papillaire et des exsudats en étoile autour de la macula. Cependant, seuls 1 à 2% des patients atteints de MGC développent cette complication. La récupération est totale et spontanée en un à trois mois (38).

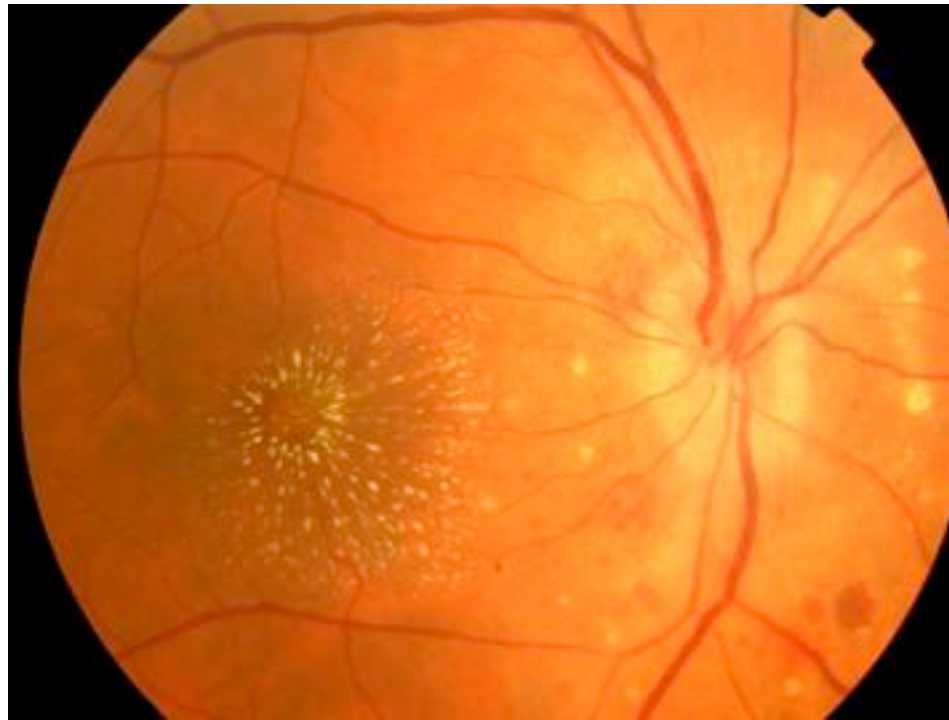


Figure 5 : Rétinite stellaire à *B. henselae* (22).

Les atteintes du système nerveux central développées lors d'une infection à *B. henselae* sont rares (moins de 2% des patients). Elles sont volontiers fébriles (50% des cas). Parmi les troubles neurologiques observés, les encéphalites sont les plus fréquents suivies par les myélites, les radiculites, les ataxies cérébelleuses, les paralysies faciales, les déficits moteurs, et les convulsions. Les encéphalites doivent être envisagées essentiellement chez des enfants présentant des signes neurologiques atypiques (léthargie, aphasie d'installation rapide). Dans la plupart des cas, le scanner cérébral se révèle normal alors que l'électroencéphalogramme est pathologique (26). Dans 20 à 30% des cas une pléocytose monocytaire modérée et/ou une protéinorachie modérément augmentée sont observées dans le liquide céphalorachidien. La guérison se réalise en quelques semaines avec parfois quelques séquelles neurologiques.

La physiopathologie de l'encéphalopathie à *B. henselae* est encore inconnue : réaction immunitaire secondaire à la libération de neurotoxines ou envahissement direct du système nerveux central. L'absence de bactéries au

sein du liquide céphalorachidien plaide en faveur de la première hypothèse (38).

#### 4.1.3.2 Formes sévère ou systémiques : atteintes des organes viscéraux

La MGC peut évoluer vers des formes sévères ou systémiques, avec notamment chez les enfants une atteinte des organes viscéraux. Des formes hépatospléniques sont décrites plus particulièrement chez les enfants entre deux et onze ans. On retrouve fréquemment dans ces cas une fièvre prolongée comprise entre 38 et 41°C (3). Une fièvre d'origine indéterminée, persistant une vingtaine de jour, est le premier point d'appel, suivi de douleurs abdominales et d'une perte de poids (39, 40). L'examen biologique révèle généralement un syndrome inflammatoire (38-41) ainsi qu'une augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines réalisant un syndrome cholestasique biologique (38, 39). Des adénopathies profondes sont parfois retrouvées (41-43).

L'échographie abdominale met en évidence des nodules hypoéchogènes multiples hépatiques et/ou spléniques de petite taille, disséminés dans le foie et dans la rate, évoquant des micro-abcès. La ponction biopsique hépatique montre des lésions d'hépatite granulomateuse avec visualisation des bacilles par la coloration de Warthin-Starry, avec parfois des micro-abcès centraux entourés de 3 zones distinctes : une zone interne faite d'histiocytes, une zone intermédiaire faite de lymphocytes et une zone externe dense fibreuse. (38, 44-46)

Le pronostic est en général favorable, bien que la résolution complète des lésions hépatospléniques semble nécessiter une antibiothérapie prolongée, et ne survienne qu'après plusieurs mois d'évolution.

#### 4.1.3.3 Formes à localisation osseuses

Les atteintes ostéo-médullaires sont rares et touchent principalement la colonne vertébrale et la ceinture pelvienne, avec une prédominance chez l'enfant (3). Les lésions unifocales sont majoritaires (72% des cas). La fièvre et les douleurs osseuses sont présentes dans près de 85% des cas (47).

Le site de la griffure n'est pas lié à la localisation de l'atteinte osseuse, traduisant une dissémination hémato-gène. Dans tous les cas, l'imagerie est anormale, montrant des images lytiques avec les méthodes d'imagerie conventionnelles (Figure 6), ou des hyperfixations à la scintigraphie osseuse. L'IRM peut montrer de manière précoce des lésions non vues sur le scanner ou la scintigraphie. Ces aspects radiologiques sont évocateurs d'ostéomyélite sans être spécifiques de la MGC.



Figure 6 : Ostéomyélite vertébrale à *B. henselae* (22).

La première localisation en fréquence est vertébrale, suivie du bassin et du gril costal. Dans le cas des atteintes cervicales, deux observations ont été

évocatrices de compression médullaire (parésie d'un membre supérieur et paresthésies des deux membres supérieurs) ; l'évolution a été favorable sans séquelles dans ces deux cas, une discectomie ayant été nécessaire pour l'un d'eux (47).

L'étude histologique des biopsies osseuses retrouve, dans la majorité des cas, une réaction inflammatoire, avec la présence de granulomes nécrosés et un infiltrat de polynucléaires neutrophiles.

Le pronostic en est favorable si une antibiothérapie est instaurée, une opération chirurgicale étant même nécessaire dans certains cas. Cependant, des rechutes avec guérison secondaire ou la persistance de lésions lytiques ont déjà été rapportées.

#### 4.1.3.4 Troubles musculosquelettiques

La maladie des griffes du chat peut se compliquer de manifestations musculo-squelettiques dans 10,5% des cas, incidence jusqu'alors sous-estimée (3).

Ces manifestations sont le plus souvent sévères et prolongées. En effet, des myalgies généralisées de sévérité inhabituelle sont observées dans 5,8% des cas, de même que des adénopathies dans 5,5% des cas. Tendinites, douleurs dorsales, neuralgies et ostéomyélites sont plus rarement évoquées.

Ces troubles touchent surtout les adultes de vingt à soixante ans. Les arthropathies semblent plus fréquentes chez les femmes où elles sont souvent associées à un érythème noueux et peuvent atteindre toutes les articulations, notamment le genou, la cheville et le poignet. Il s'agit d'un phénomène le plus souvent transitoire mais dans 20% des cas cela évolue vers la chronicité (26).

Ces infections sont globalement de bon pronostic.

#### 4.1.3.5 Fièvres prolongées d'origine inconnue

Dans une étude rétrospective de 146 enfants atteints de fièvre prolongée d'origine indéterminée, *B. henselae* s'avère être la troisième étiologie infectieuse. Certains de ces enfants ne présentaient pourtant ni les signes cliniques d'une MGC classique, ni les signes d'une atteinte hépatosplénique. Le germe a été retrouvé responsable dans 4,8% des cas et représente 10,9% des causes infectieuses (26).

#### 4.1.3.6 Localisation parotidienne

La localisation parotidienne de la MGC est exceptionnelle, cinq cas seulement ont été rapportés dans la littérature. Une paralysie faciale était associée dans deux cas, une tumeur maligne était redoutée dans un autre cas.

Ben Slama *et al.* (48) ont rapporté le cas d'une patiente de 36 ans présentant une tuméfaction parotidienne pré-auriculaire gauche augmentant de volume, avec des douleurs et des difficultés à la mobilisation de la mandibule. Des adénopathies satellites cervico-faciales, de petite taille, étaient notées. L'interrogatoire rapportait un épisode fébrile concomitant avec des griffures de chat dans la région cervicale gauche. Une infection à *B. henselae* a été évoquée, mais la sérologie était négative. Dans cette observation, le tableau clinique a fait évoquer une tumeur mixte, puis un lymphome malin lorsque la nature ganglionnaire de la lésion a été retenue. L'étiologie infectieuse n'a été reconsidérée que devant les résultats d'une deuxième cytoponction (granulomes épithélioïdes non caséux). Une confirmation sérologique de MGC a finalement pu être obtenue.

Une première antibiothérapie par spiramycine (2g/jour) a été instaurée. Sans amélioration particulière après deux semaines, la spiramycine a été maintenue, et des corticoïdes et des antispasmodiques ont été ajoutés en raison des douleurs. Après une nouvelle sérologie positive, la doxycycline, à

200mg/jour, a été prescrite pour quinze jours. Une diminution du ganglion principal et la disparition des ganglions satellites ont rapidement été observées. A trois mois, la guérison était complète.

#### 4.1.3.7 Présentation pseudo-tumorale

Les formes pseudo-tumorales demeurent exceptionnelles. Il s'agit le plus souvent d'une masse localisée au niveau des parties molles épargnant généralement l'os. Le diagnostic évoqué est alors celui de sarcome ou de lymphome.

Deux cas pédiatriques de MGC, qui avaient fait suspecter un sarcome des parties molles sur leur aspect clinique et radiologique, ont été rapportés. Le diagnostic a été établi dans un cas par l'isolement de *B. henselae* après mise en culture du liquide de ponction d'un ganglion épitrochléen, et dans l'autre par une sérologie positive. Dans les deux cas le scanner a montré une masse bien limitée des parties molles du bras sans atteinte osseuse. Une forme identique survenue chez un adulte a été rapportée. L'histologie effectuée à partir de l'exérèse chirurgicale de la tuméfaction, localisée au niveau du bras, a montré des foyers inflammatoires granulomateux épithélio-gigantocellulaires micro-abcédés. Le diagnostic de MGC a été affirmé par la sérologie.

Eckart *et al.* (49) ont rapporté le cas d'une petite fille de quatre ans présentant une tumeur localisée au bras droit associée à une hyperthermie (38,2°C). La tuméfaction mesurait 6 cm, était indolore, non pulsatile, et localisée au niveau de la face interne du bras gauche. Elle était accompagnée d'une rétractation cutanée et d'un érythème en regard. Le bilan biologique n'a pas montré de syndrome inflammatoire ni d'anémie. L'échographie doppler du bras a montré une masse sous cutanée, hétérogène, bien limitée, non capsulée, très vascularisée. L'échographie abdominale a retrouvé une rate discrètement augmentée de volume, et un foie de taille normale mais présentant trois nodules hypoéchogènes. L'artériographie du bras a confirmé l'hypervascularisation de la lésion, sans malformation artério-veineuse.

L'examen anatomopathologique sur exérèse a révélé la présence d'un granulome inflammatoire épithélio-gigantocellulaire micro-abcédé tuberculoïde, sans signe histologique de malignité. Le diagnostic de MGC a été évoqué puis confirmé par la notion de contact avec un chaton après reprise de l'interrogatoire, et par la sérologie positive. L'ensemble des signes cliniques a disparu après un traitement oral de trois semaines par ciprofloxacine.

## 4.2 Endocardite à *B. henselae*

Environ 80% des endocardites à *Bartonella* sont imputables à *B. quintana* et environ 20% à *B. henselae*. Les endocardites à *Bartonella* représentent 3% des endocardites d'origine infectieuse en France. Ce genre est aussi le deuxième agent, après *Coxiella burnetii* (agent de la fièvre Q), responsable d'endocardites dites « à hémocultures négatives » (nous avons vu que les Bartonelles sont des bactéries à croissance lente) (3, 16).

La moyenne d'âge des patients présentant ce type d'endocardite (45 ans) est inférieure à celle des patients présentant une endocardite associée à un autre pathogène (50-70 ans).

La prévalence des endocardites à *Bartonella* est plus faible dans les pays du Nord que dans ceux du Sud, ce qui suggère la présence d'un gradient de distribution géographique. En effet, en Tunisie et en Algérie, les endocardites dues aux Bartonelles représentent 9,8% et 15% des endocardites infectieuses, alors qu'elles représentent 1,1% au Royaume Uni et 3% en Allemagne et en France (3).

Ces endocardites surviennent en général sur valves natives et se caractérisent par des lésions valvulaires extensives nécessitant souvent le recours à la chirurgie de remplacement valvulaire. Il y a formation de grandes végétations et dans la moitié des cas, d'embols septiques. La valve aortique semble la plus souvent atteinte. Ces endocardites évoluent volontiers vers un mode subaigu, avec un syndrome infectieux peu visible et des dégâts



valvulaires importants. Ceci explique la fréquence des situations de défaillance cardiaque observées au moment du diagnostic souvent tardif.

Les endocardites à *B. henselae* sont associées principalement à deux facteurs de risques : le contact avec des chats et la présence d'une valvulopathie préexistante. On note en effet la présence de lésions valvulaires préexistantes chez 90% des patients présentant une endocardite à *B. henselae*. La recherche d'une valvulopathie préexistante par échocardiographie est donc recommandée lors du diagnostic de la MGC.

Pour *B. quintana*, les principaux facteurs de risques sont l'alcoolisme et un faible niveau socio-économique.

Une atteinte des autres tuniques du cœur (myocardites, péricardites) par *B. henselae* est également possible.

### *4.3 Chez l'immunodéprimé : angiomatose bacillaire et péliose hépatique*

Les personnes immunodéprimées peuvent développer une angiomatose bacillaire, une péliose hépatique, ou des bactériémies persistantes à l'origine de fièvre récurrente.

L'angiomatose bacillaire (AB) et la péliose hépatique (PH) sont exceptionnellement rencontrées chez les sujets immunocompétents ; elles touchent habituellement des individus atteints du SIDA, de cancers ou des personnes transplantées sous immunosuppresseurs (26).

### 4.3.1 Angiomatose bacillaire

L'angiomatose bacillaire a été décrite pour la première fois en 1983 chez les patients au stade SIDA lors de l'émergence de l'épidémie de VIH, par Stoler *et al.* (11).

Deux espèces de *Bartonella* sont associées à l'angiomatose bacillaire : *B. henselae* et *B. quintana*. Elles sont responsables de lésions vasculaires et endothéliales prolifératives initialement cutanées ou sous-cutanées, se caractérisant par des papules de couleur violacée (parfois incolores quand elles sont plus profondément enchâssées dans le derme (16)) ou des nodules hémorragiques. Elles sont variables en taille (de quelques millimètres à plusieurs centimètres) et en nombre (uniques ou multiples), et saignent au moindre contact.

Ces manifestations cutanées sont souvent associées à des lésions au niveau des différentes muqueuses. Les lésions peuvent s'étendre aux tissus profonds, comme à l'os, et toucher d'autres organes : voies respiratoires, ganglions lymphatiques, tractus gastro-intestinal et cerveau. L'AB peut ainsi se manifester sous la forme d'une affection systémique, multiviscérale, intéressant notamment le foie, la rate, les poumons, le cerveau, la moelle osseuse (22).

L'atteinte osseuse provoque de simples érosions corticales, mais peut parfois aller jusqu'à des géodes extensives (11).

Des signes généraux (fièvre, vomissements, nausées, douleurs abdominales et diarrhées) ainsi qu'une lyse osseuse en regard des lésions cutanées peuvent donc être observés. Les lésions des muqueuses peuvent être responsables de saignements, notamment digestifs (22, 26).

Chez le patient sidéen, le principal diagnostic différentiel est un sarcome de Kaposi, maladie cutanéomuqueuse due au pouvoir oncogène de l'herpes virus humain HHV-8, et se traduisant cliniquement par des nodules infiltrés, violacés, évoluant en plaques, et débutant volontiers au niveau des extrémités (50).

Les lésions cutanées d'AB peuvent également être confondues avec un granulome pyogénique, un angiome fraise, un dermatofibrome, un hémangiome ou encore une *verruca peruana* (maladie de Carrion, due à *Bartonella bacilliformis*).

#### 4.3.2 Péliose hépatique

La péliose hépatique a été décrite pour la première fois en 1990 par Perkoča *et al*, chez des patients sidéens (11).

Cette maladie, dont *B. henselae* est la seule espèce responsable, constitue une atteinte tissulaire profonde et vaso-proliférative généralement localisée au foie. Cela se caractérise par une prolifération des capillaires sinusoïdes hépatiques, conduisant à la formation de larges espaces kystiques vasculaires. Ces cavités remplies de sang ont un diamètre qui varie d'une dizaine de micromètres à plusieurs millimètres. Sa traduction clinique est le plus souvent une hépatomégalie accompagnée de fièvre et de vomissements ou de nausées avec une élévation des phosphatases alcalines (26).

Des lésions similaires sont décrites dans d'autres localisations : ganglionnaire, splénique, pulmonaire, cérébrale et médullaire ; d'où le terme proposé de péliose bacillaire.

La péliose bacillaire peut être associée à des lésions d'angiomatose bacillaire, mais s'en distingue par l'absence de prolifération endothéliale. C'est cette association qui a pu conduire certains auteurs à considérer la péliose bacillaire comme une manifestation viscérale de l'angiomatose bacillaire (23, 51).

#### 4.3.3 Bactériémies

Des cas de bactériémies isolées associées à une persistance de la fièvre ont été décrits chez deux patients au stade SIDA et chez un patient greffé de

moelle osseuse présentant une septicémie, de même que chez deux patients immunocompétents qui présentaient également une fièvre au long cours (3).

## 5. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

*B. henselae* est une bactérie difficile à cultiver, ce qui rend son diagnostic assez délicat. De plus, l'examen anatomopathologique nécessitant la réalisation de biopsies n'est pas pathognomonique et la sérologie manque de sensibilité et de spécificité.

Le diagnostic doit donc reposer sur la complémentarité des différentes méthodes. La stratégie diagnostique à appliquer est variable en fonction du tableau clinique associé à l'infection par *B. henselae*.

### 5.1 Diagnostic non spécifique

Le diagnostic non spécifique doit comprendre au minimum :

- une numération de la formule sanguine
- un ionogramme
- un bilan hépatique
- un examen anatomopathologique standard.

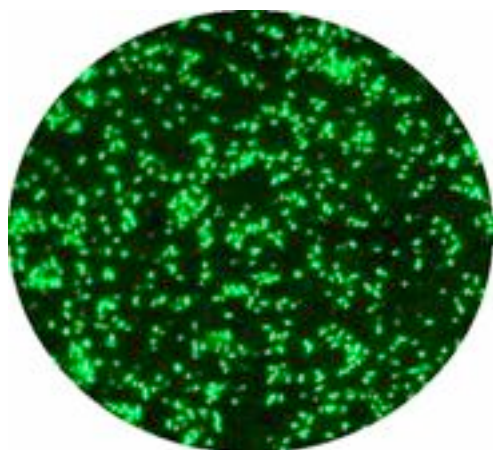
On retrouve fréquemment un syndrome inflammatoire biologique avec élévation de la protéine C réactive.

## 5.2 Diagnostic spécifique

### 5.2.1 Sérologie

La réponse immunitaire primaire à *Bartonella* est la présence d'anticorps de classe IgM qui apparaissent cours de l'infection, présence hautement diagnostique. La réponse anticorps IgG suit de près la réponse IgM initiale.

La recherche des anticorps dirigés contre *B. henselae* est la méthode la plus fréquemment utilisée pour le diagnostic. Elle fait appel soit à l'immunofluorescence indirecte (Indirect Immunofluorescent Antibody, IFA), soit aux techniques immunoenzymatiques (ELISA). L'immunofluorescence semble être la méthode de choix (*Figure 7*).



*Figure 7 : Immunofluorescence directe positive pour B. henselae chez un patient atteint de MGC (22).*

Cependant, la sensibilité de ces méthodes varie fortement selon la technique utilisée pour la préparation des antigènes, celle-ci n'étant pas encore standardisée ; de ce fait certains laboratoires ont mis au point leur propre technique de sérologie. En effet, on note de plus faibles taux d'immunoglobulines (Ig) si l'antigène est préparé sur milieu solide que s'il est préparé à partir de cultures cellulaires. Actuellement, un titre en IgG supérieur à 1:100 en IFA est considéré comme significatif au cours de la MGC, alors

qu'un titre supérieur à 1:800 est fortement corrélé à une endocardite, selon le Centre National de Référence des Rickettsioses à Marseille (3, 22, 26).

Le diagnostic sérologie présente toutefois certaines limites. Tout d'abord, on observe une grande variabilité de la sensibilité selon les méthodes comme on l'a vu. D'autre part, environ 10% des patients infectés par *B. henselae* ne présentent pas d'anticorps spécifiques à un taux décelable. C'est notamment le cas des personnes immunodéprimées au cours de l'angiomatose bacillaire ou de la péliose hépatique.

Les différences antigéniques existant entre les trois souches de *B. henselae* expliquent également ce manque de sensibilité. Ainsi, un patient infecté par une souche du sérovar *Marseille* peut ne pas être détecté lorsque l'antigène est préparé à partir d'une souche du sérovar *Houston*. La sérologie peut également être négative au début de l'infection et se positiver plus tard. C'est souvent le cas lors du syndrome oculo-ganglionnaire de Parinaud. De plus, il existe une séroprévalence élevée chez les sujets sains (4 à 6%), ce qui limite la valeur clinique de la détection des IgG pour le diagnostic de la MGC (26). C'est pour cela qu'on choisit un titre significatif élevé.

Selon une étude réalisée en 2001, les taux sérologiques en IgG sont le plus souvent supérieurs à 1:512 lors de la MGC. Cependant, un titre plus faible (compris entre 1:64 et 1:256) peut indiquer le début ou la fin de l'infection, mais aussi un contact antérieur avec *B. henselae*. Il est donc recommandé de réaliser une seconde sérologie ; le diagnostic est confirmé si le titre augmente dans un second temps (26).

La détection des IgM est reconnue comme hautement spécifique du diagnostic de MGC. Cependant, leur mise en évidence n'est pas toujours effectuée en routine.

Une sérologie négative ne doit donc pas faire écarter une MGC et doit conduire à d'autres investigations comme par exemple la PCR.

La sérologie pose également un problème de spécificité puisqu'il existe des réactions croisées entre les différentes espèces du genre *Bartonella*, mais également entre le genre *Bartonella* et d'autres bactéries intracellulaires telles que *Chlamydia sp*, *Coxiella burnetii*, *Rickettsia rickettsii*, *Treponema pallidum*, et *Mycoplasma pneumoniae*.

Notamment, il existe une large réactivité croisée IgG entre *B. henselae* et *B. quintana* alors que la réponse IgM est plus spécifique d'espèce. Par conséquent, la différenciation sérologique entre *B. henselae* et *B. quintana* est donc typiquement impossible lorsque seules les IgG sont détectées. Dans ce cas, il est nécessaire de tester d'autres échantillons et de se fier à la présentation clinique.

Herremans *et al.* (52) montrent aussi sur la base de leurs études que le taux d'IgG augmente avec l'âge du patient. Cette haute séroprévalence en IgG dans la population biaiserait considérablement les résultats sérologiques, et seul un très fort taux d'IgG indiquerait une récente infection à *B. henselae*. Les auteurs proposent donc une recherche systématique des IgM, en plus des IgG, ainsi qu'un facteur de correction en fonction de l'âge. C'est ce qui est pratiqué le plus souvent, à l'heure actuelle.

### 5.2.2 Western-Blot

Le Western-Blot avec adsorption croisée permet à la fois de poser le diagnostic d'endocardite et d'identifier l'espèce en cause. Il est négatif chez les patients présentant une MGC et très faiblement positif chez ceux présentant uniquement une bactériémie. Cependant, cette technique reste encore du domaine de la recherche et n'est pas effectuée en pratique courante.

Pour les endocardites à *Bartonella*, on utilise, en général, deux antigènes ciblant l'étiologie la plus probable de l'endocardite infectieuse, *B. henselae* ou *B. quintana*.

**Principe** : Le choix des antigènes est basé sur le niveau de réaction en immunofluorescence (on prend l'antigène qui a le titre le plus élevé) et sur la vraisemblance épidémiologique. L'absorption croisée consiste à tester trois échantillons du sérum à une dilution donnée (en général 1/200e) avant manipulation, puis après avoir fait réagir le sérum avec l'antigène A, ou l'antigène B. Il faut les tester ensuite en Western-Blot contre les antigènes A et B. Le sérum non absorbé montre des anticorps contre A et B. Le sérum absorbé ne doit plus présenter de réaction contre l'antigène avec lequel il a été absorbé. En revanche, si l'un des antigènes enlève à la fois les anticorps contre les antigènes homologues et hétérologues (par exemple après absorption par A, il ne reste d'anticorps ni contre A ni contre B, alors que l'absorption par B laissant des anticorps contre A) on peut affirmer avec certitude qu'il existe une réaction spécifique qui est provoquée par A (22).

Au Centre National de Référence des Rickettsioses de Marseille, ce test est réalisé systématiquement quand une sérologie est positive avec un titre d'IgG anti-*B. henselae* supérieur ou égal à 1:800. Quatre antigènes (Bh65, Bh45, Bh35, Bh23) sont significativement associés à un tableau d'endocardite à *B. henselae*.

Le Western-Blot avec adsorption croisée permet d'identifier l'espèce en cause dans 96% des cas d'endocardites à *Bartonella*.



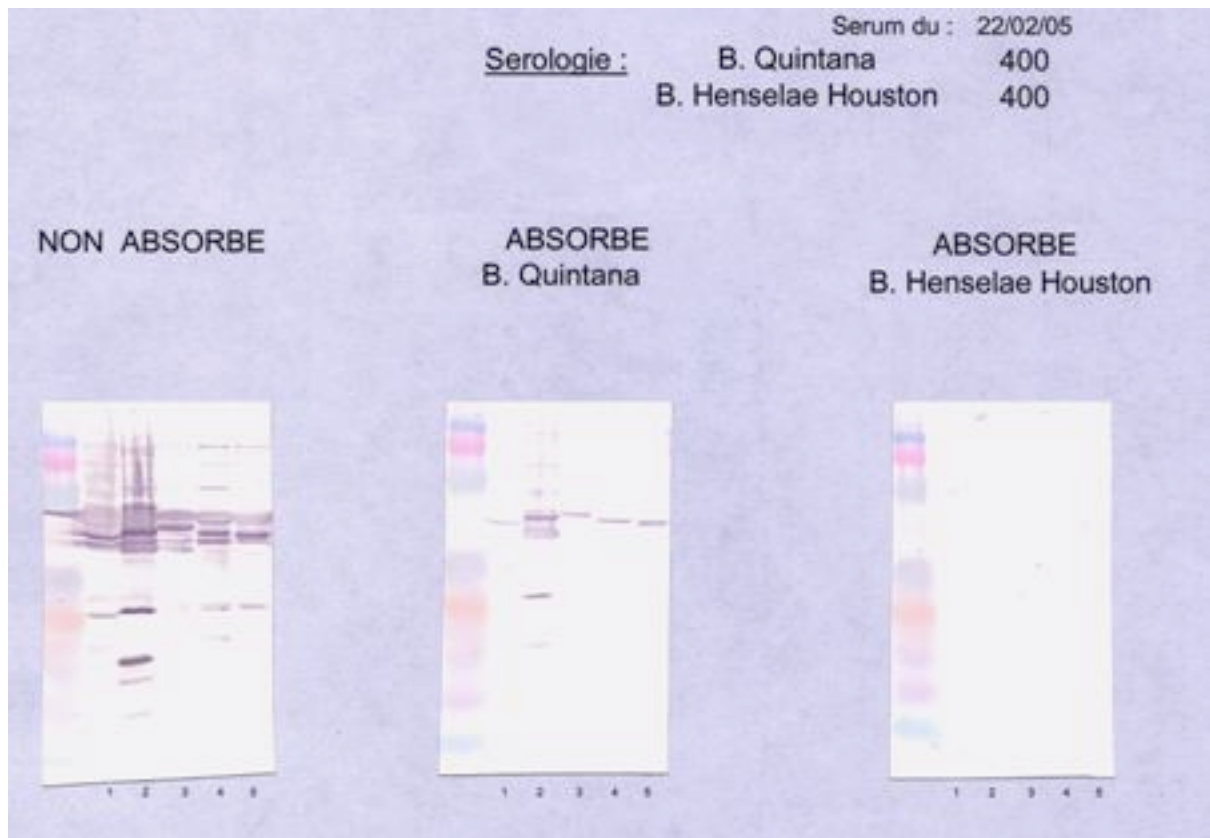


Figure 8 : Endocardite à *B. henselae* ; photo de droite : après absorption avec l'antigène *B. henselae*, tous les anticorps ont été enlevés (22).

### 5.2.3 Culture

Les bartonelles sont des bactéries à croissance lente, c'est pourquoi la culture sur gélose et la culture cellulaire sont réalisées en parallèle pour obtenir un résultat optimal.

La culture peut être effectuée à partir de prélèvements sanguins, de biopsies ou suppurations ganglionnaires, de biopsies de valves cardiaques, de biopsies cutanées, hépatiques, spléniques, ou encore de biopsies ostéo-médullaires.

Les conditions optimales de culture sur milieu axénique requièrent :

- une gélose additionnée de 5% de sang de mouton, de lapin ou de cheval
- une incubation à 35-37°C, en atmosphère humide enrichie en CO<sub>2</sub>

Les colonies, de couleur blanchâtre, sèches, généralement de petite taille, apparaissent en 10 à 15 jours mais leur délai de croissance peut atteindre 45 jours. Au début, elles ont un aspect en chou-fleur et s'enfoncent dans la gélose, mais au fur et à mesure des repiquages, les colonies deviennent plus lisses, plus brillantes et moins adhérentes à la gélose car les souches se cultivent plus rapidement (26).

Toutefois, la réalisation de cette culture est fastidieuse et n'amène au diagnostic que dans peu de cas. La sensibilité peut néanmoins être augmentée par lyse des cellules eucaryotes avant l'ensemencement ou par le recours à la culture cellulaire.

La culture cellulaire en tubes bijoux semble plus rapide que les cultures sur milieux axéniques. Elle est réalisée uniquement dans des laboratoires spécialisés, sur cellules L929, HeLa, Vero ou sur cellules endothéliales. Les cultures sont observées à J15 et J30 et conservées 45 jours avant d'être rendues stériles. Lorsqu'une croissance bactérienne est détectée, une coloration de Gimenez est réalisée pour mettre en évidence le bacille intracellulaire. L'identification de *B. henselae* est alors réalisée par immunofluorescence à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques de l'espèce.

La culture présente un intérêt essentiellement pour isoler les souches à partir de sang ou de tissus lors de bactériémie, d'endocardite ou d'angiomatose bacillaire. En revanche, il est rare que la culture soit positive chez les patients atteints de MGC, la bactérie n'étant vraisemblablement plus viable dans les ganglions.

La culture est de plus vouée à l'échec si une antibiothérapie a été administrée au patient avant la réalisation du prélèvement.

#### 5.2.4 PCR

Les méthodes de biologie moléculaire contribuent grandement au diagnostic, notamment à partir de prélèvements biopsiques tels que des

biopsies ganglionnaires, hépatiques, spléniques, cutanées, sur valves cardiaques ou encore sur sang total. La PCR est une technique rapide (48 heures) et permet un diagnostic précoce avant toute modification sérologique (53, 54).

Plusieurs sets d'amorces et de sondes ciblant différents gènes sont utilisables. Les gènes du genre *Bartonella* les plus souvent amplifiés sont *gltA* (citrate synthase), ITS (spacer entre le 16S e le 23S), *ribC* (chaîne  $\alpha$  de la riboflavine synthase), *groEL* (head shock protein), *rpo* (sous-unité  $\beta$  de l'ARN polymérase), *PAP*, et *ftsZ* (cell division protein). L'amplification peut se faire par PCR quantitative en temps réel à l'aide de sondes d'hydrolyse (22).

Selon le Centre National de Référence des Rickettsioses de Marseille, l'utilisation d'une combinaison d'au moins deux gènes spécifiques est recommandée. Le gène ITS 3, commun à toutes les espèces du genre *Bartonella*, permet un premier dépistage de bartonellose. En cas de positivité, et si le contexte clinique est en faveur d'une infection par *B. henselae*, l'amplification d'un deuxième gène spécifique de cette espèce est réalisée. Il s'agit du gène *pap31*. Aucune discordance n'a été observée entre ce gène et ITS 3 sur les biopsies ganglionnaires (3).

L'amplification du gène codant l'ARN 16S peut également être réalisée.

La spécificité de la PCR est bonne (entre 95% et 100%) mais la sensibilité est plus médiocre (de l'ordre de 50%, même si elle atteint 65 à 85% dans certaines études). De plus, elle nécessite par la suite un séquençage. En revanche, si on l'associe avec la sérologie, la sensibilité obtenue devient beaucoup plus élevée (de l'ordre de 92%) (53, 55). Il semble donc important d'utiliser les deux méthodes pour obtenir une certitude diagnostique.

Il faut toutefois garder à l'esprit que les gestes biopsiques, invasifs pour une maladie bénigne, doivent être réservés aux observations avec des localisations inhabituelles ou lors de difficultés diagnostiques, la PCR ne « rentabilisant » la biopsie ganglionnaire que si celle-ci est réalisable sur un matériel facilement accessible et en prenant en compte le coût d'un tel examen.

### 5.2.5 Anatomopathologie

Une biopsie ganglionnaire peut être réalisée dans le but de déterminer l'étiologie de l'adénopathie. Cela permet, notamment, d'exclure une néoplasie (carcinome épidermoïde, lymphome...) ou une tuberculose, principaux diagnostics différentiels de la MGC, mais également une pathologie maligne ou une tuberculose que certains patients présenteraient concomitamment de l'infection à *B. henselae* (3).

Cet examen est cependant peu réalisé car invasif. *Bartonella henselae* est difficile à observer avec les techniques de coloration habituelles, mais est visualisable par la coloration argentique de Warthin-Starry.

Au cours de la **maladie des griffes du chat**, les lésions anatomopathologiques sont non spécifiques et dépendent du stade de la maladie. Trois stades évolutifs sont en effet décrits :

- Le stade initial, non caractéristique, est représenté par une hyperplasie lymphoïde banale sans infiltration de polynucléaires.
- Le deuxième stade se caractérise par l'apparition progressive de petits foyers nécrotiques et d'un afflux de granulocytes. En périphérie, les cellules prennent un aspect épithélioïde.
- Au troisième stade, la nécrose s'amplifie considérablement, on assiste à la formation de granulomes et de micro-abcès. A ce stade, les bactéries ne sont plus vivantes, ce qui explique l'échec fréquent des cultures à partir de biopsie ganglionnaire.

Dans les **endocardites** à *Bartonella*, l'examen anatomopathologique des valves cardiaques réséquées montre des végétations massives avec une destruction extensive du tissu valvulaire sous-jacent. La fibrose et la calcification dominent le tableau (26). De nombreuses bactéries peuvent être mises en évidence dans celui-ci par imprégnation argentique de Warthin-Starry ou par immunohistochimie. Cette dernière technique a montré de très bons

résultats dans le diagnostic des endocardites, tout particulièrement dans les endocardites à hémocultures négatives.

Les lésions histologiques observées dans l'**angiomatose bacillaire** se situent dans le derme superficiel et profond. Elles se caractérisent par une prolifération capillaire lobulaire et des cellules endothéliales constituant la paroi des néo-vaisseaux. Ces cellules endothéliales peuvent saillir dans la lumière vasculaire et l'obstruer. Des amas bactériens peuvent être révélés au sein du stroma par la coloration de Warthin-Starry, ou de façon plus spécifique par immunofluorescence directe ou immunohistochimie. L'aspect histologique est semblable à celui observé dans les lésions de la *verruca peruana* à *B. bacilliformis* et se différencie aisément des lésions de la maladie de Kaposi.

Enfin, la **péliose hépatique** se caractérise par une prolifération intense des capillaires sinusoides responsable de la formation de larges espaces vasculaires, associée à un stroma myxoïde contenant quelques cellules inflammatoires. Comme pour l'angiomatose bacillaire, des bactéries peuvent être visualisées dans le stroma par les techniques précédemment citées.

#### 5.2.6 Echographie

L'échographie couplée au doppler serait d'une aide précieuse au diagnostic et permettrait de différencier la MGC des autres causes d'adénopathies régionales (26).

En effet, la présence de multiples petits nodules hypoéchogènes, qui tendent à disparaître après plusieurs mois, ou la formation d'abcès calcifiés ultérieurement, confortent le diagnostic de MGC.

Le doppler couleur révèle une vascularisation importante de cette adénopathie encore appelée « fire pattern ». Ce fait pourrait être en relation avec la néo-vascularisation engendrée par *B. henselae* et visualisée à l'histologie dans l'angiomatose bacillaire, ou encore dans les cas de présentation pseudo-tumorale (49).

### 5.3 Stratégie diagnostique

La stratégie diagnostique à mettre en place diffère selon le tableau clinique observé.

Le diagnostic de certitude de la **MGC** se base essentiellement sur la PCR, réalisée sur biopsie ou liquide de ponction ganglionnaire, et sur la sérologie.

Pour les **endocardites**, la sérologie a une très bonne valeur prédictive positive pour un seuil d'immunoglobulines supérieur ou égal à 1:800. Il est intéressant de compléter par un Western-Blot avec adsorption croisée de façon à confirmer le diagnostic d'endocardite et à identifier l'espèce de *Bartonella* en cause. En cas d'intervention chirurgicale, la PCR sur valves cardiaques possède également un grand intérêt.

Dans l'**angiomatose bacillaire** et la **péliose hépatique**, la sérologie a peu d'intérêt compte tenu du terrain immunodéprimé de ces deux entités. C'est la PCR sur biopsie cutanée et surtout l'histologie qui permettent de confirmer le diagnostic.

Plus rarement, dans les **formes viscérales, oculaires ou neurologiques**, la PCR sur biopsie, humeur aqueuse ou liquide céphalorachidien donne les meilleurs résultats.

## 6. DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Le diagnostic différentiel entre infection à *Bartonella* et les autres agents responsables d'adénites chroniques doit être fait. La plupart du temps une ponction, voire une exérèse ganglionnaire est pratiquée pour éliminer une tuberculose ou un lymphome qui sont les deux principaux diagnostics différentiels. Il faut malgré tout être vigilant car des cas de co-infections par *B.*

*henselae* et *Mycobacterium tuberculosis* ou de MGC associée à des lymphomes existent.

D'après le Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales, trois diagnostics sont à discuter en pratique devant une adénopathie: adénite à pyogènes, adénite à mycobactéries, et lymphoréticulose bénigne d'inoculation (MGC) (57). Les étiologies infectieuses sont en effet les plus fréquentes, devant les étiologies malignes (hémopathies, tumeurs solides).

### **Adénites à pyogènes :**

Elles succèdent à une plaie cutanée, une infection amygdalienne ou buccodentaire. Douloureuses, elles s'accompagnent de fièvre, parfois d'œdème ou de cellulite périganglionnaire, et d'une lymphangite en cas d'inoculation cutanée.

Leur étiologie est essentiellement staphylococcique ou streptococcique.

### **Adénites à mycobactéries :**

*Mycobacterium tuberculosis* est responsable d'adénites encore fréquentes et observées à tout âge, mais plus volontiers chez le sujet âgé ou originaire d'un pays en développement. Le rôle de *M. bovis* est devenu rare (étiologie essentiellement professionnelle). Les adénites à mycobactéries atypiques restent exceptionnelles, l'enfant étant le seul à être atteint par *M. scrofulaceum* ou *M. kansasii*, bactéries les plus fréquentes de ce groupe. Au cours de l'infection à VIH, c'est *M. avium intracellulare* la plus souvent rencontrée.

Les signes généraux sont absents ou rares. Un érythème noueux peut accompagner l'adénite tuberculeuse. La recherche de localisation profonde, de foyer pulmonaire ou urogénital est indispensable. L'intradermoréaction à la tuberculine est fortement positive chez le sujet immunocompétent.

## Autres causes pouvant être évoquées :

Les IST :

- Syphilis : responsable d'adénopathie peu inflammatoire due à *Treponema pallidum*
- Chancre mou : adénopathie inflammatoire, douloureuse, due à *Haemophilus ducreyi*
- Lymphogranulomatose vénérienne (maladie de Nicolas et Favre) : adénopathie uni- ou bilatérale, inflammatoire, évoluant vers l'abcédation souvent associée à une anorectite, due à *Chlamydia trachomatis*.
- Herpès

Autres :

- Pathologie d'inoculation : pasteurellose due à *Pasteurella multocida*, peste due à *Yersinia pestis*, tularémie due à *Francisella tularensis*
- Brucellose due à *Brucella melitensis*, *B. abortus bovis*, *B. abortus suis*
- Actinomyose cervicofaciale
- Adénovirus : adénopathie prétragienne et conjonctivite



## 7. TRAITEMENT

Les symptômes de la majorité des patients présentant une MGC régressent spontanément, sans traitement particulier.

L'instauration d'une antibiothérapie est donc encore soumise à controverse étant donnée la résolution spontanée habituelle de la maladie, et surtout le fait qu'un traitement antibiotique ne semble pas diminuer la durée d'évolution. Néanmoins, elle s'avère nécessaire dans 5 à 14% des cas, chez les patients présentant des formes compliquées, disséminées de la maladie, ou chez ceux présentant un terrain d'immunodépression (3, 26). Elle peut aussi se révéler utile pour réduire le volume de l'adénopathie si celui-ci est trop important (22).

La culture lente et difficile de la bactérie rend compliquée l'interprétation de la sensibilité aux antibiotiques réalisée *in vitro*. C'est pourquoi la sensibilité observée à l'antibiogramme n'est pas corrélée à la réponse clinique du malade au traitement.

La majorité des antibiotiques testés *in vitro* ont une activité bactériostatique sur *B. henselae*, mis à part les aminosides (en particulier la gentamycine) qui sont la seule classe à avoir démontré un effet bactéricide (57). La localisation intracellulaire du germe *in vivo* peut également expliquer le manque de corrélation entre les études sur cultures et les observations en clinique (27).

*Bartonella henselae* est ainsi sensible à de nombreux antibiotiques *in vitro* (benzylpénicilline, amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, ticarcilline, céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, imipenème, érythromycine, azithromycine, clarithromycine, roxithromycine, docycyline, gentamycine, tobramycine, sulmathéazole-triméthoprime, ciprofloxacine, rifampicine...). Les plus actifs semblent être les antibiotiques de la classe des aminosides et des macrolides. En revanche, l'oxacilline, la clindamycine, la vancomycine, et la fosfomycine ont une faible activité (26).

Les études thérapeutiques chez l'homme sont peu nombreuses, souvent simplement descriptives, non comparatives, rendant toute déduction aléatoire quant au traitement idéal.

Dans la pratique, un traitement de cinq jours par azithromycine semble être l'un des meilleurs choix thérapeutiques possibles. Dans une étude randomisée prospective, chez des patients présentant une forme locale sans suppuration de MGC, il permet une accélération significative de la disparition de l'adénopathie dans la majorité des cas, par rapport à un placebo (58). Il existe cependant des résistances acquises aux macrolides, génétiquement caractérisées par une mutation sur le ribosome 23S (13). Chez les patients intolérants à l'azithromycine, d'autres antibiotiques peuvent être prescrits mais le traitement doit alors être poursuivi pendant au moins sept jours.

A noter que l'apparition d'un phénomène de Jarisch-Herxheimer après l'administration des premières doses d'antibiotique est décrite et doit attirer l'attention des médecins lorsqu'aucune amélioration sous antibiothérapie n'apparaît sous huit jours.

## 7.1 MGC typique

En général, La MGC typique ne répond pas aux traitements antibiotiques de façon satisfaisante, puisque les manifestations cliniques de la maladie, en particulier les adénopathies, ne sont pas dues à la bactérie elle-même, mais à la réponse immunitaire de l'hôte. De plus, *B. henselae* ne semble plus viable au niveau des adénites, ce qui rend inutile toute antibiothérapie. Le traitement de la MGC typique est donc avant tout symptomatique : l'administration d'analgésiques est requise en cas de douleurs, et un suivi systématique de l'évolution clinique du patient doit être réalisé.

Cependant, un traitement de cinq jours par l'azithromycine (500mg le premier jour, puis 250mg/jour les quatre jours suivants) peut être proposé chez les patients présentant une volumineuse adénopathie.

L'évolution des adénopathies vers la suppuration peut nécessiter l'aspiration du pus par ponction, parfois répétée, voire l'exérèse ganglionnaire.

Dans les atteintes hépatiques et les fièvres prolongées de l'enfant, des données, certes limitées, suggèrent l'utilisation de rifampicine pendant dix à quatorze jours. L'ajout de gentamicine, azithromycine, ou triméthoprime-sulfaméthoxazole, a été conseillé (3, 59). La combinaison de la rifampicine avec la gentamicine, reconnue comme bénéfique notamment dans les formes hépatosplénique de l'enfant, nécessite un contrôle particulier des doses et la surveillance de la fonction rénale du fait de la toxicité rénale de la gentamicine (26). Cette bithérapie permettrait d'éviter le développement rapide d'une résistance de la bactérie à la rifampicine, et c'est pourquoi elle est également recommandée dans les autres formes sévères ou systémiques de la MGC.

## 7.2 L'angiomatose bacillaire et la péliose hépatique

L'angiomatose bacillaire et la péliose hépatique, chez les immunodéprimés, requièrent un traitement de plusieurs mois par macrolides. L'érythromycine *per os*, à la posologie de 500mg quatre fois par jour, est recommandée, pour une durée totale de trois mois dans l'AM, et de quatre mois dans la PH.

Elle peut être administrée par voie intraveineuse dans les infections sévères. En effet, il a été démontré en 2006, à partir d'un modèle *in vitro* d'infection à *B. quintana* sur cellules endothéliales, que l'érythromycine a un effet antiangiogénique. Elle inhibe de façon significative la prolifération des cellules endothéliales des capillaires du derme, et induit donc la régression des lésions vasoprolifératives présentes dans l'AM et la PH (3).

La doxycycline (200mg/jour), sur une durée de 3 mois, est une alternative possible (22).

La durée du traitement conditionne, en partie, la guérison. Un arrêt prématuré du traitement entraîne fréquemment des rechutes chez l'immunodéprimé. Une association à la rifampicine, voire à la gentamicine, est préconisée lors d'infections aiguës menaçant le pronostic vital.

### 7.3 Endocardite

Dans le traitement des endocardites, l'administration de doxycycline à la dose de 200mg/jour par voie intraveineuse ou orale est préconisée pour une durée minimum de six semaines, en association à la gentamicine (1mg/Kg toutes les huit heures) pendant quatorze jours. Une étude rétrospective sur 101 patients présentant une endocardite a montré un bénéfice certain de l'utilisation des aminosides (3). La résection chirurgicale des valves est cependant nécessaire dans un second temps. Lorsque la culture se révèle négative, il convient d'ajouter le ceftriaxone à ce traitement (22).

### 7.4 Autres

Le traitement optimal de la neurorétinite demeure à ce jour inconnu. Cependant, l'association de doxycycline, à la dose de 100mg deux fois par jour, et de rifampicine, à la dose de 300mg deux fois par jour, pendant quatre à six semaines, semble donner de bons résultats.

Dans les infections du système nerveux central, l'association de doxycycline à 100mg/jour per os, et de rifampicine, à 300mg/jour per os, pendant dix à quatorze jours est à privilégier. La doxycycline diffuse largement dans le liquide céphalorachidien (3).

## 8. PROPHYLAXIE

La prévention de l'infection au sein des réservoirs animaux repose sur la lutte contre les vecteurs : lutte contre les puces et les tiques chez les carnivores domestiques, surtout chez les félins, grâce à l'emploi de pulicides et d'acaricides. Ce traitement minimise le risque de transmission à l'homme mais aussi les risques de propagation de la maladie au sein du réservoir. Le traitement des chats infectés par l'azithromycine est très controversé car il n'y a pas certitude de débarrasser le chat de son infection et des rechutes bactériémiques sont toujours possibles (12).

La prévention de l'infection à *B. henselae* chez l'homme repose aussi sur une hygiène stricte pour les propriétaires d'animaux susceptibles de les véhiculer, comme par exemple se laver les mains après avoir touché les animaux pour éviter la contamination *via* les fèces de puces, contenant des bactéries, présents dans le pelage de jeunes chats (12).

La prévention repose aussi sur l'éviction des chats dans l'entourage des personnes immunodéprimées. La présence de chat au domicile devra être systématiquement signalée au médecin ; l'adoption de chats, surtout errants ou provenant d'un refuge, mais également issus d'un élevage sain, est bien évidemment à proscrire (16, 24).

La mise au point d'un vaccin, bien que difficile et onéreuse, constitue la voie du futur et est fortement encouragée par les vétérinaires compte tenu des données récentes rapportant le fort taux de prévalence de *B. henselae* au sein de la population féline. Un petit nombre d'études préliminaires se sont penchées sur l'immunogénicité de certains antigènes de la bactérie et la réactivité croisée entre les différents sérotypes de l'espèce. L'atténuation de la virulence de *B. henselae* par repiquages successifs *in vitro*, une méthode classique utilisée chez d'autres pathogènes, a déjà été tentée, mais davantage d'études sont nécessaires pour savoir si ces approches ont le potentiel pour mener un jour au développement d'un vaccin (27).

# CHAPITRE 3 : A PROPOS DE 87 PATIENTS PRESENTANT UNE INFECTION A *BARTONELLA HENSELAE* DIAGNOSTIQUEES PAR SEROLOGIE

L'objectif de ce travail était d'analyser les caractéristiques de patients présentant une infection à *Bartonella henselae*.

## 1. PATIENTS ET METHODES

### 1.1 Patients

La sérologie de MGC a été effectuée pour 87 patients dont 53 adultes et 34 enfants âgés de moins de 15 ans, hospitalisés ou vus en consultations au CHU de Limoges entre mars 2008 et septembre 2011. Les informations concernant ces patients ont été colligées de manière rétrospective *via* leurs dossiers médicaux respectifs conservés dans chaque service.

Chez les adultes, 15 cas ont été observés dans le service de Maladies Infectieuses, 12 dans le service de Médecine Interne, 12 dans le service d'Hématologie Clinique, 3 dans le service de Pédiatrie (adolescents de plus de 15 ans), 2 dans le service d'ORL, 2 dans le service des Urgences, 1 dans le service de Chirurgie Viscérale, 1 dans le service d'Hépatogastrologie. Le service n'était pas renseigné pour 5 patients.

La totalité des enfants a été vu en Pédiatrie, au sein de la structure de l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant (HME).

La population étudiée présentait une moyenne d'âge de 26,9 ans, le patient le plus jeune avait 14 mois et le plus âgé 70 ans. Le sex ratio était de 1,42 (51 individus masculins pour 36 individus féminins).

Chez les adultes l'âge moyen était de 39,9 ans  $\pm$  15,8 ans et le sex ratio était de 1,65 (33 hommes pour 20 femmes).

Chez les enfants l'âge moyen était de 6,7 ans  $\pm$  4,1 ans et le sex ratio était de 1,12 (18 garçons et 16 filles).

## 1.2 Matériels et méthodes

Les sérologies ont été effectuées par immunofluorescence indirecte (IFA) à l'aide des réactifs *Bartonella* IgG et *Bartonella* IgM IFA\* Focus Diagnostics®.

Le principe du test est le suivant :

- Pour les IgG : le test anticorps d'IFA IgG est une procédure « sandwich » en deux étapes. Dans la première étape, le sérum de patient est dilué dans du PBS (Phosphate Buffered Saline ou tampon phosphate salin) contenant 10% de sérum de chèvre normal. Ce sérum bloque la liaison non spécifique réduisant ainsi la coloration du bruit de fond. Le sérum dilué est ajouté dans les puits appropriés en contact avec le substrat, et incubé. Chaque puits contient en effet deux dépôts individuels consistant en cellules Vero infectées soit avec *B. henselae* soit avec *B. quintana*. Après l'incubation la lame est lavée en tampon phosphate salin, ce qui élimine les anticorps du sérum testé non couplés. Dans la seconde étape, chaque puits d'antigène est recouvert par un anticorps contre les IgG et couplé à la fluorescéine. La lame est incubée afin de laisser les complexes antigènes-anticorps réagir avec les anti-IgG humaines couplées à la fluorescéine. Après lavage, séchage et montage, la lame est observée au microscope à fluorescence. Les réactions positives apparaissent comme des bactéries présentant une vive fluorescence vert-pomme. Les points de titration

semi-quantitatifs sont obtenus en testant les dilutions en série d'échantillons positifs.

- Pour les IgM : Le test d'anticorps IFA IgM est une procédure sandwich en deux étapes. Dans la première étape, le sérum du patient est dilué dans du Diluant de Prétraitement. C'est une solution isotonique tamponnée contenant des anticorps IgG humaine qui éliminent à la fois les IgG libres et complexées du sérum. Le sérum dilué (prétraité) est ajouté dans les puits appropriés en contact avec le substrat, et incubé. Chaque puits contient deux dépôts individuels consistant en des bactéries entières, soit *B. henselae* soit *B. quintana*, purifiées et resuspendues dans une matrice de sac vitellin. Après l'incubation, la lame est lavée avec du PBS, ce qui élimine les anticorps du sérum non couplés. Dans la seconde étape, chaque puits d'antigène est recouvert par un anticorps contre les IgM humaines et couplé à la fluorescéine. La lame est incubée afin de laisser les complexes antigène-anticorps réagir avec les anti-igM couplées à la fluorescéine. Après lavage, séchage et montage, la lame est observée au microscope à fluorescence. Les réactions positives apparaissent comme des bactéries présentant une vive fluorescence vert pomme. Les points de titration semi-quantitatifs sont obtenus en testant des dilutions en série d'échantillons positifs.

La détection des IgM a été réalisée après avoir éliminé le facteur rhumatoïde. La détection d'IgG  $\geq 512$  a été considérée significative d'infection récente, bien que la notice du test diagnostique utilisé précise qu'une valeur  $\geq 256$  puisse déjà être considérée comme une évidence présomptive d'une infection récente. La détection d'IgM est considérée comme positive pour une valeur  $\geq 20$ .



## 2. RESULTATS

### 2.1 Epidémiologie

#### 2.1.1 Saisonnalité

En ce qui concerne la saisonnalité de l'infection (*Tableau I* et *Figure 9*), la majorité des cas ont eu lieu en automne et en été. Nous avons observé un pic d'incidence en automne (32 cas) ; à l'inverse la saison où la plus faible proportion de cas a été observée est le printemps (13 cas).

Chez les adultes, les saisons avec la plus forte incidence étaient l'automne (18 cas) et l'hiver (16 cas) ; l'incidence la plus faible a été enregistrée au printemps (5 cas).

Chez les enfants, l'incidence maximale a aussi été observée en automne (14 cas) mais la plus faible a été observée en hiver ; le même nombre de cas ont été observés au printemps et en été (8 cas pour chaque saison).

	Enfants	Adultes	Total
Hiver	4	16	20
Printemps	8	5	13
Eté	8	14	22
Automne	14	18	32

*Tableau I : Répartition des cas de MGC selon les saisons.*

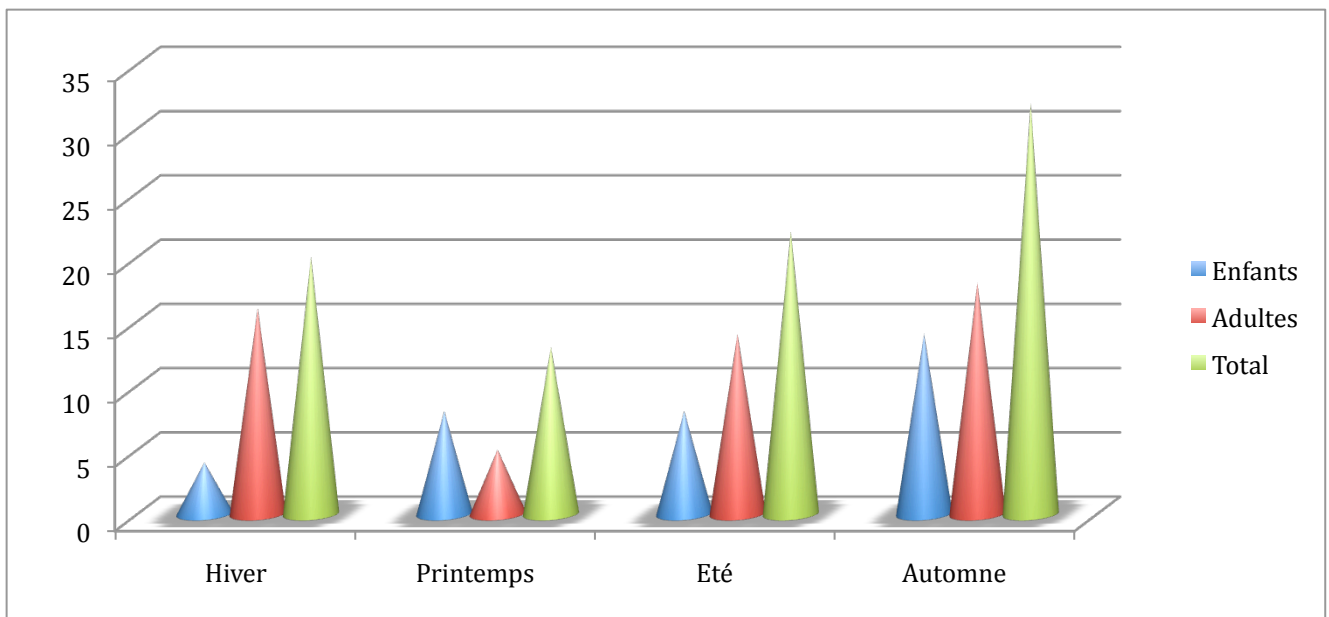


Figure 9 : Saisonnalité de la MGC.

### 2.1.2 Transmission

La notion de griffure par un chat n'a été retrouvée que pour 15 patients, mais 38 avaient eu un contact avec un chat. Chez les autres patients des excoriations cutanées ont été retrouvées dans 9 cas et une morsure d'insecte dans 5 cas. Parmi ces dernières, il y avait 2 cas de morsures de tique et 3 cas de piqûres d'araignée.

Le contact avec des chats ou d'autres animaux n'était pas renseigné dans 43 cas.

## 2.2 Biologie

Un syndrome inflammatoire (élévation de la protéine C réactive (CRP)) était présent pour 43 patients et un syndrome infectieux (hyperleucocytose) pour 22 patients.

## 2.3 Diagnostic

Le diagnostic était effectué en moyenne trois semaines après le début des signes chez les adultes, le plus souvent grâce à la notion de contact avec un chat retrouvée à l'interrogatoire.

La sérologie *B. henselae* n'était pas toujours prise en compte, même alors qu'elle était fortement positive. Les IgM étaient absentes dans 29 cas (33,3%), ce qui a conduit certains médecins à considérer la sérologie comme négative ou traduisant une immunité ancienne.

## 2.4 Manifestations cliniques

### 2.3.1 Adénopathies

Les adénopathies représentaient la manifestation clinique la plus fréquente : elles étaient présentes dans 86,2% des cas au total (75 cas sur 83), dans 91,2% des cas chez les enfants (31 sur 34), et dans 83% des cas dans la population adulte (44 sur 53).

Les adénites étaient localisées dans 73,3% des cas (61,29% des cas chez les enfants et 81,82% des cas chez les adultes), et concernaient plusieurs territoires ganglionnaires dans 26,67% des cas (38,71% des cas chez les enfants, et 18,18% dans la population adulte).

La notion de douleur était présente pour 48% des patients (54,84% des enfants et 43,18% des adultes).

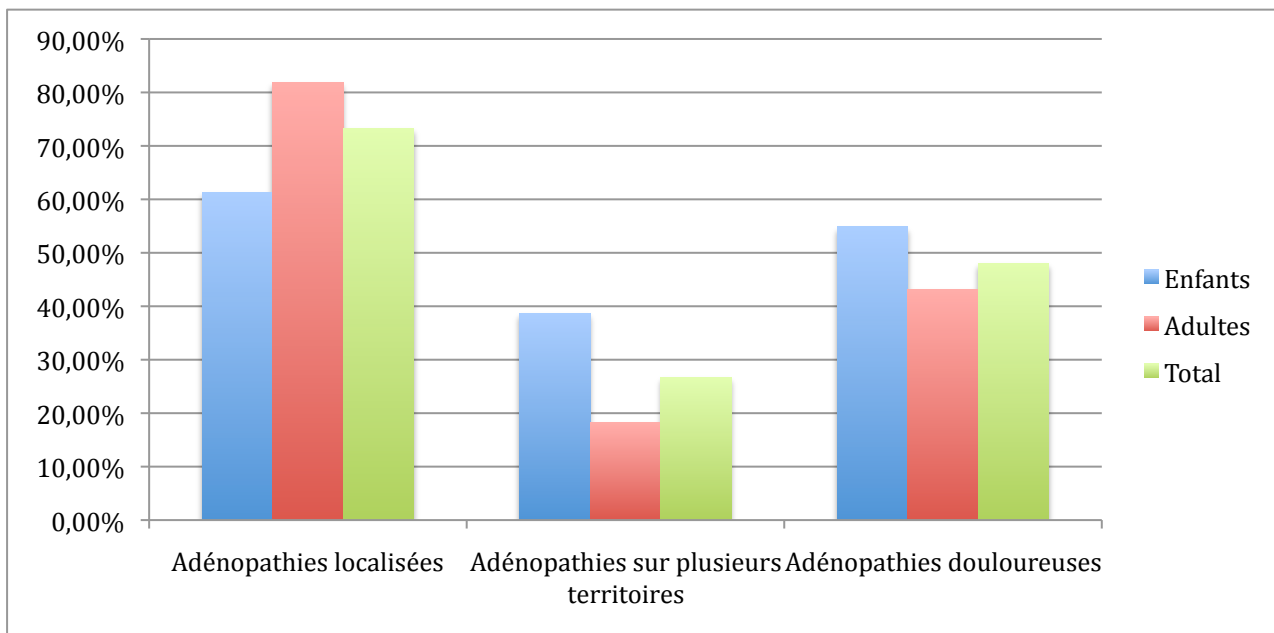


Figure 10 : Caractéristiques des adénopathies dans la MGC.

Dans la population adultes, les lésions ganglionnaires se situaient en majorité au niveau inguinale (43% des cas), et au niveau cervicale (32% des cas). Les atteintes axillaires étaient moins fréquentes (25% des cas) (Figure 11).

Par contre, c'était la région cervicale qui était le plus souvent touchées chez les enfants (58% des cas). Elle représente plus de la moitié des cas alors que les aires axillaires et inguinales sont en proportion nettement plus faible (21% des cas chacune) (Figure 12).

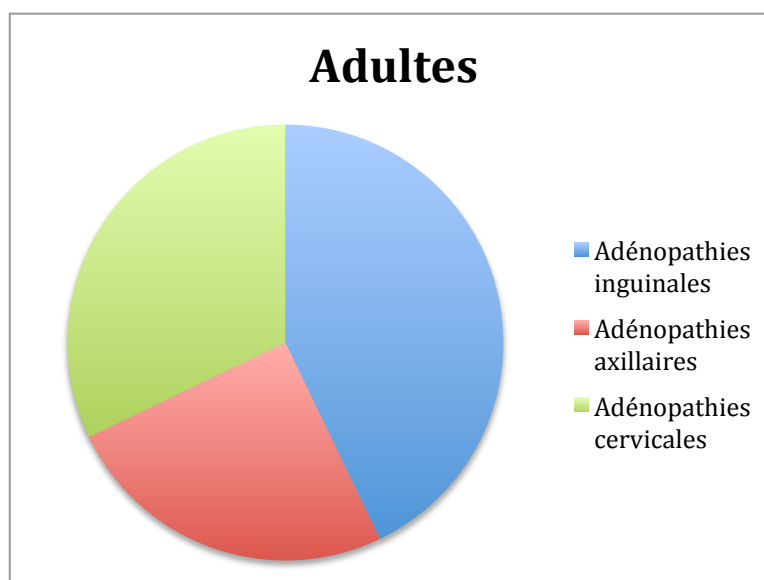


Figure 11 : Proportions des différentes régions ganglionnaires atteintes chez les adultes.

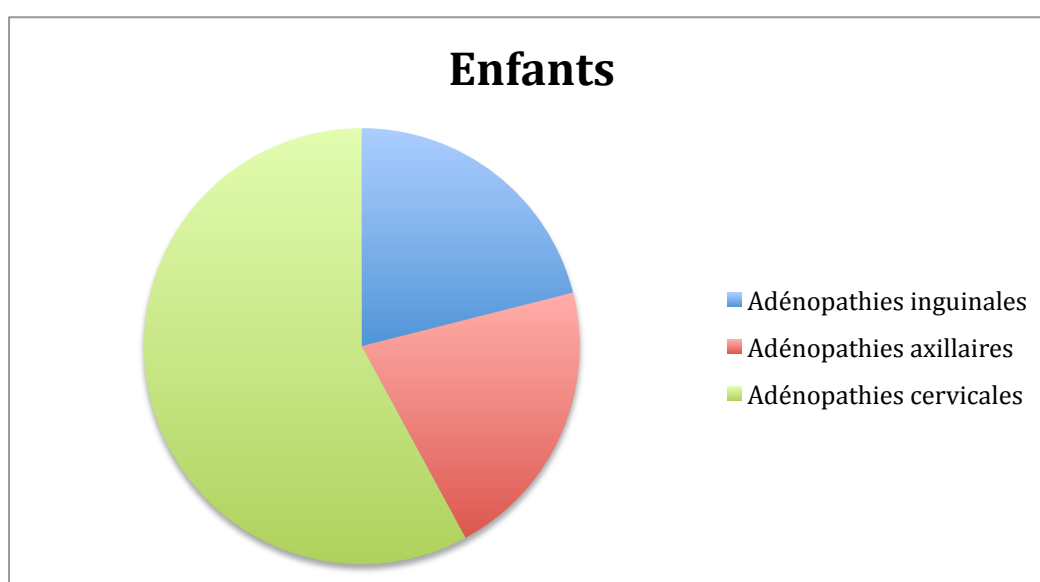


Figure 12 : Proportion des différentes régions ganglionnaires atteintes chez les enfants.

Des manifestations systémiques accompagnaient les adénopathies dans 41 cas. La fièvre (entre 38 et 39°C) était le symptôme le plus souvent rapporté (24 cas), souvent accompagné d'une asthénie (14 cas), et de sueurs volontiers nocturnes (6 cas) ; des céphalées (2 cas) et des frissons (3 cas) étaient parfois présents. Une altération de l'état général a été observée pour 2 patients, ainsi qu'un amaigrissement dans 4 cas avec, une perte de poids de plusieurs kilos

chez les adultes et de 1,5 kilo chez l'enfant. Les autres manifestations systémiques regroupent 2 sepsis, 1 cas d'hypertension associée à de la fièvre, 1 cas de douleurs diffuses, et 1 cas de myalgies associées à des polyarthralgies.

Par ailleurs, l'infection à *B. henselae* a nécessité une hospitalisation pour 31 patients.

### 2.3.2 Autres manifestations cliniques

Les autres manifestations cliniques de l'infection à *B. henselae* regroupaient, chez les enfants, un cas de fièvre isolée et deux cas d'œdème papillaire.

Pour les adultes, les atteintes cardiaques étaient majoritaires pour les formes atypiques : trois endocardites, une myocardite et un syndrome coronarien aigu ont été observés. Un cas de granulome hépatique, une névrite optique et une diarrhée ont également été notés.

Ces manifestations atypiques sont toutes survenues chez des individus immunocompétents.

Les sérologies des patients atteints d'endocardites sont revenues positives à la fois pour *Bartonella henselae* et pour *Bartonella quintana*, pouvant faire ainsi penser à une co-infection. Ces résultats sont toutefois à regarder avec précaution, les réactions croisées étant fréquentes en sérologie entre les deux espèces. C'est ici que la PCR permettrait d'identifier précisément l'espèce en cause. Hélas, si elle a été effectuée, nous n'en n'avons pas retrouvé la trace dans les dossiers.

## 2.5 Traitement et évolution

### 2.4.1 Des adénopathies

Le traitement des adénopathies a été chirurgical dans 19 cas : une ponction-drainage a été effectuée 9 fois, et une exérèse 10 fois. Ces interventions étaient en général peu efficaces puisqu'une persistance de l'adénopathie a été rapportée dans 7 cas, souvent associée à une surinfection (5 cas). De plus ces actes n'étaient pas forcément justifiés comparés aux autres cas.

Une antibiothérapie a été instaurée dans 77,4% des cas chez les enfants (24 sur 31) et dans 88,8% des cas chez les adultes (40 sur 45). Deux traitements successifs ont été entrepris dans 20 cas (8 enfants et 12 adultes), et trois traitements dans 11 cas (3 enfants et 8 adultes).

Parmi la population pédiatrique (*Figure 13*), la classe des pénicillines était la plus utilisée (75%) devant les céphalosporines (8,33%), les macrolides (8,33%), et la rifampicine (4,17%). Une bithérapie était mise en place dans 4,17% des cas.

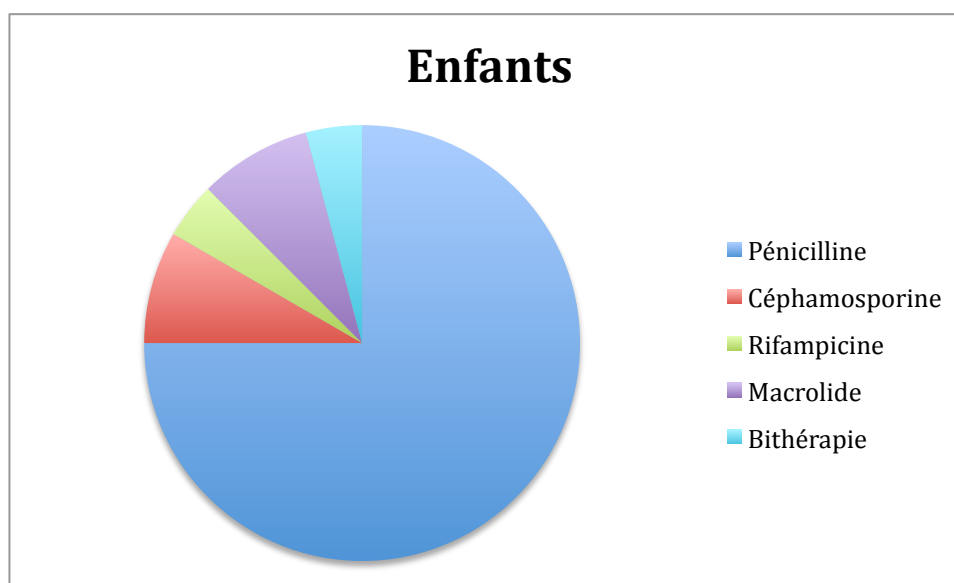
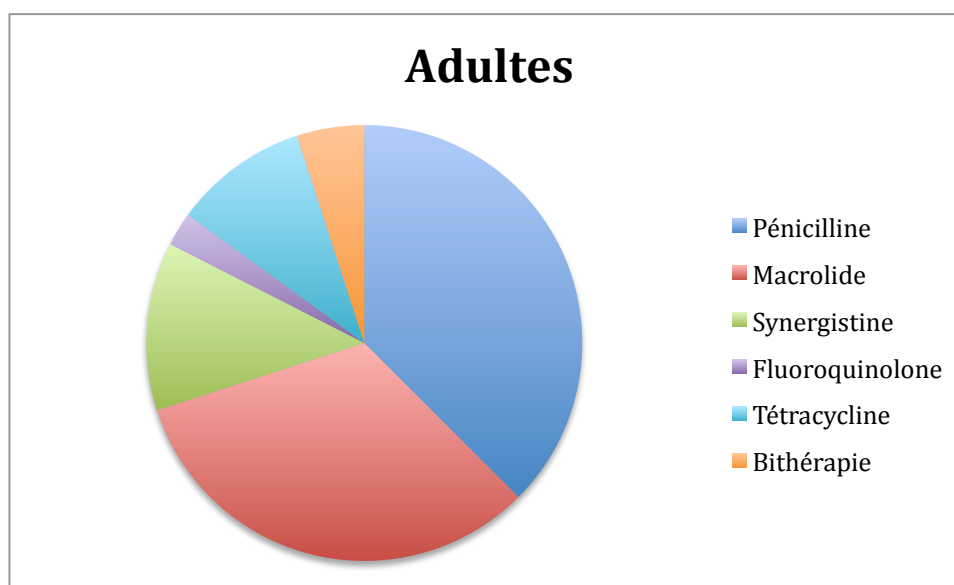


Figure 13 : Proportions des différentes classes antibiotiques utilisées pour le traitement des adénopathies chez les enfants.

Chez les adultes (*Figure 14*), ces sont aussi les pénicillines qui représentent le premier choix des médecins (37,5%) avec les macrolides (32,5%). Les synergistines (12,5%), les tétracyclines (10%), et les fluoroquinolones (2,5%) sont les autres classes utilisées. Dans 5% des cas, une bithérapie était choisie.



*Figure 14 : Proportions des différentes classes antibiotiques utilisées pour le traitement des adénopathies chez les adultes.*

Pour les cas renseignés, la régression des adénopathies était obtenue en moyenne en 50 jours chez les enfants et en 100 jours chez les adultes.

Il est aussi à noter que lors des atteintes oculaires associées à une adénopathie, notamment pour les deux cas rencontrés en pédiatrie, un traitement par corticoïdes en Bolus était instauré en plus d'une antibiothérapie. Dans le premier cas, un traitement par ciprofloxacine pendant quinze jours a été associé à la corticothérapie, l'autre patient ayant reçu du ceftriaxone par voie intraveineuse.



## 2.4.2 Des endocardites

Nous avons vu que les endocardites représentaient la première manifestation atypique due à *B. henselae* chez les adultes dans notre étude (3 cas). L'âge médian était de 59 ans et une valvulopathie préexistante était observée à chaque fois.

Les traitements antibiotiques respectifs de ces endocardites étaient les suivants :

- Endocardite 1 : Doxycycline associée à la Gentamicine pendant 3 semaines
- Endocardite 2 : Amoxicilline 1g/Acide clavulanique 125mg, trois fois par jour pendant 7 jours, dans un premier temps, puis Amoxicilline (12g/jour) associée à la Gentamicine 280 puis 320mg/jour) pendant quinze jours, puis enfin Amoxicilline (12g/jour) seule pendant quinze jours.
- Endocardite 3 : Amoxicilline associée à la Gentamicine pendant dix jours, puis Gentamicine seule pendant cinq jours, et enfin Doxycycline associée à la Gentamicine

Il est à noter que la gentamicine a été responsable d'une dégradation de la fonction rénale dans 2 cas (1 et 3), même si l'un des patients concernés présentait déjà une insuffisance rénale chronique sur un syndrome de Wegener (3).

Une valvuloplastie a été nécessaire dans les trois cas. Deux patients sont décédés (1 et 3), l'un après un épanchement péricardique, l'autre après la survenue d'une insuffisance cardiaque gauche et un œdème aigu du poumon. Ce sont les deux seuls décès imputables à *B. henselae* parmi nos observations. Le patient ayant survécu (2) avait présenté une nette amélioration après le traitement antibiotique. Cependant, une intervention a finalement été nécessaire trois mois après, suite à un syndrome coronarien aigu. Cette

dernière manifestation a aussi été observée chez un autre patient dont le dossier était malheureusement peu renseigné (patient transféré de Brive).

# DISCUSSION

Nous avons vu, dans le Chapitre 2, que la maladie des griffes du chat est une affection bénigne d'évolution spontanément favorable dans sa forme typique. Le nombre de cas retrouvés durant notre étude confirme la prévalence importante de cette affection dans la population, peut être aussi favorisée en Limousin du fait de l'aspect rural de la région, celui-ci facilitant un contact plus régulier avec les animaux vecteurs de la maladie.

L'âge médian observé ici, 26,9 ans, confirme que la MGC est bien une pathologie touchant l'enfant ou l'adulte jeune, comme l'affirme la plupart des auteurs, tels Villée *et al.* ou Barouky *et al.* La saisonnalité est elle aussi typique de la maladie avec une majorité de cas en automne et en été, avec un pic en automne. Cependant, l'étude conduite par Sanguinetti-Morelli *et al.* (28), ainsi que les observations de Vanlemmens et de son équipe (7), décrivent plutôt un profil automne-hiver, l'été étant même la saison avec le moins de cas selon les résultats de Sanguinetti-Morelli.

Dans notre étude, les adénopathies constituent la principale manifestation clinique (86,2% des cas) ce qui rejoint les observations précédentes, notamment Vanlemmens *et al.* (7) qui indiquent que cette forme typique représente 86 à 95% selon les séries. Par contre, les signes généraux accompagnant la lymphoréticulose sont en général peu fréquents alors que des manifestations systémiques ont été notées pour près de la moitié de nos patients (41 cas). Cela pose la question d'une nouvelle approche dans la MGC : ces manifestations ne doivent en aucun cas être considérées comme rares ou peu communes, au risque de fausser le diagnostic. En effet, une altération de l'état général ou un amaigrissement associé à une adénopathie peuvent faire redouter une étiologie maligne. C'est pourquoi il faut, avant toute chose, rechercher des arguments en faveur d'une étiologie infectieuse :

- Notion de porte d'entrée sur le territoire de drainage, contact animal, notion de morsure, griffade, piqûre...

- Aspect clinique de l'adénopathie : signes inflammatoires locaux (rougeur, chaleur, douleur à la pression), ramollissement ou fistulisation.

La localisation était principalement inguinale chez les adultes et cervicale chez les enfants, alors que la littérature signale des adénopathies plus volontiers axillaires (3, 26) même si la région cervicale vient tout de suite derrière, voire même avant pour le Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (16). Il faut donc plutôt retenir la notion de lymphadénopathie unique (73,3% des cas dans notre étude), avec un seul territoire ganglionnaire touché, plutôt qu'une localisation particulière dans cette maladie.

Les formes atypiques de la maladie retrouvées ici ont été majoritairement des endocardites chez les adultes et des atteintes oculaires chez les enfants. Les atteintes cardiaques sont les plus graves, et ont été les seuls cas responsables de décès. Les endocardites à bartonelles peuvent être le résultat d'une co-infection à *Bartonella henselae* et *Bartonella quintana*, bien qu'une réaction croisée lors du test sérologique soit probable. Outre le contact avec un chat pour *B. henselae*, une faible hygiène et un alcoolisme chronique sont des facteurs de risque d'une grande utilité pour le diagnostic d'une infection à *B. quintana*. Ces critères n'étaient toutefois pas renseignés dans les dossiers.

Comme attendu, l'évolution était en général lente, s'étalant sur plusieurs mois. La durée exacte a été difficile à évaluer, les patients n'habitant pas toujours à proximité et les consultations étant espacées de plusieurs semaines.

Le diagnostic était souvent tardif. Celui-ci doit être posé sur un taux élevé d'IgG, qui peut s'accompagner de la présence des IgM (dans 66,7% des cas dans notre étude). Mais quand les IgM, hautement spécifiques, sont absentes, et compte tenu de la forte séroprévalence des IgG anti-*B. henselae* dans la population adulte, le diagnostic peut être difficile à poser. Ainsi, nous avons remarqué au cours de nos recherches, que les sérologies n'étaient pas

toujours prises en compte, y compris quand elles étaient fortement positives. Le taux d'IgG était alors considéré comme le reflet d'une immunité ancienne, ou comme une erreur due à une réaction croisée. Il semble donc nécessaire que les résultats sérologiques soient systématiquement commentés par un biologiste pour éviter qu'ils ne soient négligés par les cliniciens.

La notion de contact avec un chat est bien entendu une aide précieuse pour le diagnostic. Or, même si l'interrogatoire recherchait souvent un contact avec des animaux dans les différents services, cette information n'était pas renseignée dans de nombreux cas. Cependant, nous avons aussi vu que la bactérie n'est vraisemblablement pas toujours transmise par un chat. En effet, dans notre étude, des piqûres d'insectes ou des excoriations cutanées associées ou non avec un contact avec d'autres animaux (chiens, moutons...) ou des végétaux inertes ont été rapportées. Les récents rapports d'isolement de *B. henselae* chez d'autres vecteurs que la puce, ainsi que chez le chien, laissent penser qu'ils existent d'autres sources possibles d'infection. Cela complique la tâche du médecin qui doit ainsi rechercher ces sources lorsqu'il n'y a pas de félins dans l'entourage du patient.

Une porte d'entrée avec un aspect inflammatoire proche de la description de la lésion d'inoculation peut aussi être un premier pas vers le diagnostic, si elle est retrouvée sur le territoire de drainage du ganglion atteint et/ou si il y a notion de chat dans l'entourage. Toutefois, l'aspect de cette lésion, telle qu'on la voit sur la *Figure 4*, est loin d'être pathognomonique de la maladie, ce qui fait qu'elle n'est pas toujours considérée comme telle lorsqu'elle est présente. De plus, cette porte d'entrée n'est pas toujours cutanée, comme on l'a vu plus haut.

Pour la MGC typique, les attitudes thérapeutiques ont été variées. L'antibiothérapie semblait accélérer la guérison. Cependant, aucun traitement antibiotique de référence ne semble encore exister, les médecins ayant recouru le plus souvent à la classe des pénicillines en prescrivant de l'amoxicilline chez les adultes et l'association amoxicilline + acide clavulanique chez les enfants. Cela n'est pas étonnant, ces médicaments possèdent un large spectre et constituent le premier choix des médecins devant une pathologie infectieuse.

La durée nécessaire au diagnostic est un autre élément à prendre en compte, les médecins préférant instaurer un traitement le plus tôt possible de peur que la situation se dégrade. De ce fait, l'azithromycine, molécule recommandée par la littérature médicale dans la MGC, n'est pas toujours instaurée en premier, même si les macrolides représentent la deuxième classe d'antibiotiques utilisée chez les adultes après les pénicillines, dans notre étude.

La chirurgie n'est par contre pas recommandée : dans les dossiers consultés, les ponctions et les exérèses ont été très souvent sources de surinfection, et la résolution de l'adénopathie a été alors tardive ou inexistante. Le recours à une exérèse ou à une biopsie en vue d'une PCR, geste invasif, ne doit se faire que lorsqu'une étiologie maligne est suspectée ou quand le diagnostic reste douteux, et principalement quand l'adénite intéresse un ganglion facilement accessible afin d'éviter les risques de surinfection. La recherche de signes en faveur d'une étiologie infectieuse, comme on l'a vu plus haut, est donc primordiale.

# CONCLUSION

La maladie des griffes du chat est donc une pathologie courante, de pronostic plutôt favorable dans sa forme typique. Les adénopathies constituent la principale manifestation clinique. Parmi les formes atypiques, les atteintes cardiaques sont les plus graves, et sont les seuls cas responsables de décès.

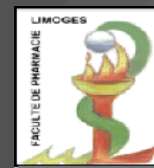
L'évolution est en générale de plusieurs mois et le diagnostic souvent tardif. Celui-ci doit être posé sur un taux élevé d'IgG, car les IgM sont absents dans au moins 30% des cas.

La notion de contact avec un chat est une aide précieuse pour le diagnostic. Cependant, la bactérie n'est vraisemblablement pas toujours transmise par un chat, et des piqûres d'insectes, des contacts avec d'autres animaux ou encore des végétaux inertes, surtout en présence d'excoriations cutanées, peuvent être sources de contamination.

La lésion d'inoculation, bien qu'elle ne soit pas pathognomonique de la maladie, est à rechercher dans le territoire de drainage de l'adénopathie.

L'antibiothérapie semble accélérer la guérison de la forme typique de la maladie, mais aucune molécule ne semble plus efficace qu'une autre, bien que l'azithromycine soit recommandée par les ouvrages de référence. La chirurgie n'est pas recommandée : les ponctions et les exérèses sont très souvent source de surinfection ou de retard dans la guérison. Le recours à une exérèse ou à une biopsie en vue d'une PCR ne doit se faire que lorsqu'une étiologie maligne est suspectée ou quand le diagnostic reste douteux. Les arguments en faveur d'une étiologie infectieuse sont à rechercher en priorité.

## S-04 A propos de 87 patients présentant une maladie des griffes du chat diagnostiquée par sérologie



S. Ranger-Rogez<sup>1,2</sup>, L. Gandois<sup>2</sup>, S. Hantz<sup>1</sup>, S. Alain<sup>1</sup>, P. Weinbreck<sup>3</sup>

1 - Laboratoire de Virologie, CHU Dupuytren, Limoges

2 - Laboratoire de Microbiologie, Faculté de Pharmacie, Limoges

3 - Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU Dupuytren, Limoges

Ce travail a consisté à analyser rétrospectivement les caractéristiques des patients qui ont présenté une infection à *Bartonella* diagnostiquée sérologiquement au CHU de Limoges pendant la période 2008 - 2011.

### METHODES

**Patients :** 87 patients ont été étudiés

- Adultes : 53

Âge moyen : 39,9 ans  $\pm$  15,8 ans, sex ratio : 1,65

- Enfants (<15 ans) : 34

Âge moyen : 6,7 ans  $\pm$  4,1 ans, sex ratio : 1,12

### Méthodes :

Le réactif *Bartonella* IFA\*, Focus Diagnostics, a été utilisé pour la recherche des IgG et des IgM.

- ▣ la présence d'IgG  $\geq$  512 a été considérée comme significative d'infection récente, même en l'absence d'IgM.
- ▣ la recherche des IgM a été effectuée après avoir éliminé le facteur rhumatoïde.

Chez les adultes, le diagnostic était effectué en moyenne 3 semaines après le début des signes. Les IgM étaient absentes dans 29 cas (33,3%).

### MANIFESTATIONS CLINIQUES

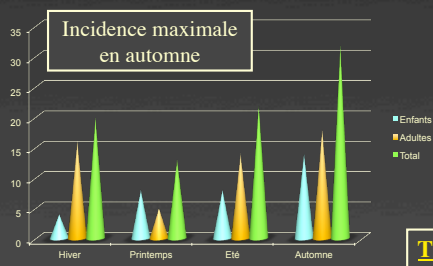
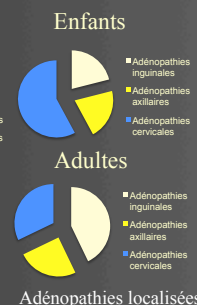
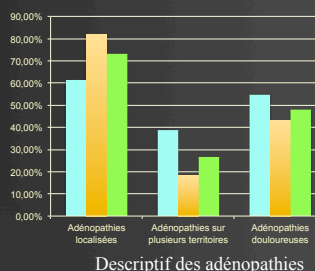
Les adénopathies sont la principale manifestation clinique trouvée chez - 31/34 enfants (91,2%)

- 44/53 adultes (83%)

Un syndrome inflammatoire était présent pour 43 patients.

Un syndrome infectieux pour 22 patients.

Une hospitalisation était nécessaire pour 31 patients.



Répartition de l'incidence des infections par *Bartonella* en fonction des saisons

### Autres manifestations cliniques (patients immunocompétents)

**Enfants (3)**

Fièvre isolée : 1  
Œdème papillaire : 2

**Adultes (8)**

Endocardite : 3  
Myocardite : 1  
Syndrome coronarien aigu : 1

Granulome hépatique : 1  
Névrite optique : 1  
Diarrhée : 1

Pour les cas renseignés, la régression des adénopathies était obtenue en moyenne en 50 jours chez les enfants et 100 jours chez les adultes.

### Transmission du germe

Griffure de chat	15
Morsure de tique	2
Piqûre d'araignée	3
Excoriation cutanée	9
Contact avec un chat	38

Pr Sylvie RANGER-ROGEZ  
Laboratoire de Virologie  
CHU Dupuytren  
2 avenue M. LutherKing  
87042 LIMOGES  
sylvie.rogez@unilim.fr

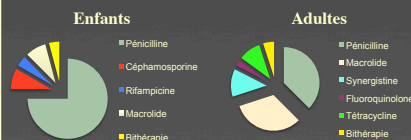
### TRAITEMENT DES ADENOPATHIES

#### Chirurgical

Ponction-drainage : 9 cas

Exérèse : 10 cas

#### Antibiotique



	Enfants (24/31=77,4%)	Adultes (40/45=88,8%)
2 t <sup>es</sup> successifs	8	12
3 t <sup>es</sup> successifs	3	8

### Conclusion

- ★ La bactérie n'est pas toujours transmise par un chat.
- ★ Les adénopathies constituent la principale manifestation.
- ★ L'évolution est lente et le diagnostic souvent tardif.
- ★ Le diagnostic doit être posé sur un titre élevé d'IgG ( $\pm$  présence d'IgM).
- ★ Les attitudes thérapeutiques sont variées ; l'administration d'antibiotiques semble accélérer la guérison.





# BIBLIOGRAPHIE

- [1] EUZEBY J-P. « J-P EUZEBY : dictionnaire de bactériologie vétérinaire, Maladie des griffes du chat » [en ligne]. Toulouse : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 5 décembre 2002. Disponible sur : <http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/mm/mgc.html> (consulté le 24 octobre 2011)
- [2] WEAR D., MARGILETH A., HADFIELD T., FISCHER G., SCHLAGEL C., KING F. « Cat scratch disease : a bacterial infection ». *Science*. 1983. 221, p. 1403-1405.
- [3] EDOUARD S., RAOULT D. « Bartonella henselae, un agent d'infection ubiquitaire ». *Médecine et maladies infectieuses*. Juin 2010, Vol. 40, n°6, p. 319-330.
- [4] ENGLISH C., WEAR D., MARGILETH A., LISSNER C., WALSH G. « Cat scratch disease. Isolation and culture of the bacterial agent ». *JAMA*. 1988. 259, p. 1347-1352.
- [5] LEBOIT P., BERGER T., EGBERT B., YEN T., STOLER M., BONFIGLIO T. *et al.* « Epithelioid haemangioma-like vascular proliferation in AIDS : manifestation of cat scratch disease bacillus infection ? ». *The Lancet*. 1988. 1, p. 960-963.
- [6] RELMAN D., FALKOW S., LEBOIT P., PERKOCHA L., MIN K., WELCH D. *et al.* « The organism causing bacillary angiomatosis, peliosis hepatis, and fever and bacteremia in immunocompromised patients ». *N Engl J med*. 1991. 324, 1514

[7] VANLEMMENS P., PAUCHARD J., LEROY J., ESTAVOYER J., KHAYAT A., HOEN B. « Nouveautés dans la maladie des griffes du chat ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 1997. Vol. 10, n°2, p. 86-93.

[8] REGNERY R., ANDERSON B., CLARRIDGE J., RODRIGUEZ BARRADAS M., JONES D., CARR J. « Characterization of a novel *Rochalimaea* species, *R. henselae* sp. nov, isolated from blood of a fébrile, human immunodeficiency virus positive patient ». *J Clin Microbiol*. 1992. 30, p. 265-274.

[9] WELCH D., PICKETT D., SLATER L., STEIGERWALT A., BRENNER D. « *Rochalimaea henselae* sp. nov, a cause of septicemia, bacillary angiomatosis, and parenchymal bacillary peliosis ». *J Clin Microbiol*. 1992. 30, p. 275-280.

[10] ARLET G., PHILIPPON A., CASIN I., LAGRANGE P. H. « *Rochalimaea* : de l'angiomatose bacillaire à la maladie des griffes du chat ». *Médecine et Maladies Infectieuses*. Mars 1994. Vol. 24, n°3, p. 227-240.

[11] ALLOGNE A., ROQUES C. (dir.). « La Maladie des griffes du chat ». 99 p. Thèse de doctorat : Pharmacie. Toulouse : Toulouse 3 : 2009.

[12] BOULOUIS H.-J., HADDAD N., MAILLARD R., MARIGNAC G., VAYSSIER-TAUSSATA M. « Les infections à *Bartonella* chez l'homme et l'animal aspects diagnostiques et thérapeutiques ». *Revue Francophone des Laboratoires*. Avril 2007. Vol. 2007, n°391, p. 33-40.

[13] HANSMANN Y. « Infections à *Bartonella* ». EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Maladies infectieuses*, 2010, p. 1-9, article 8-037-I-30.

[14] RAOULD D. « Infections humaines à *Bartonella* ». *La Presse Médicale*. Février 1999. Vol. 28, n°8, p. 429-434.

[15] JACOMO V., RAOULT D. « Human infections caused by *Bartonella spp.* Part1 ». *Clinical Microbiology Newsletter*. juillet 2000. Vol. 22, n°1, p. 1-5

[16] CMIT. « Bartonelloses ». In E. PILLY 2010. Rodez : Vivactis Plus Ed, 2010. P. 313-312

[17] EUZEBY J-P. « J-P EUZEBY : dictionnaire de bactériologie vétérinaire, Afipia » [en ligne]. Toulouse : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 5 septembre 2002. Disponible sur : <http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/aa/afipia.html> (consulté le 24 octobre 2011)

[18] SCOLA B. L., RAOULT D. « *Afipia felis* in hospital water supply in association with free-living amoebae ». *The Lancet*. 17 avril 1999. Vol. 353, n°9161, p. 1330.

[19] GILADI M., AVIDOR B., KLETTER Y. *et al.* « Cat scratch disease : the rare role of *Afipia felis* ». *J Clin Microbiol.* 1998. 36, p. 2499-2502.

[20] BIRTLES R., HARRISSON T., SAUNDERS N., MOLYNEUX D. « Proposals to unify the genera *Grahamella* and *Bartonella*, with descriptions of *Bartonella talpae* comb. nov., *Bartonella peromysci* comb. nov., and three new species, *Bartonella grahamii* sp. nov., *Bartonella taylorii* sp. nov., and *Bartonella doshiae* sp. nov. ». *Int J Syst Bacteriol.* 1995. 45, p. 1-8.

[21] CHOMEL B. B., KASTEN R. W., FLOYD-HAWKINS K., CHI B., YAMAMOTO K., ROBERTS-WILSON J., GURFIELD A. N., ABBOTT R. C., PEDERSEN N. C., KOEHLER J. E. « Experimental transmission of *Bartonella henselae* by the cat flea. » *J. Clin. Microbiol.* 8 janvier 1996. Vol. 34, n°8, p. 1952-1956.

[22] IFR48, Hôpital de la Timone. « *Bartonella henselae* et maladie des griffes du chat » [en ligne]. Marseille : Hôpital de la Timone, 22 mars 2006.  
Disponible sur : <[http://ifr48.timone.univ-mrs.fr/Fiches/Bartonella\\_henselae](http://ifr48.timone.univ-mrs.fr/Fiches/Bartonella_henselae)>.  
(consulté le 20 février 2012).

[23] EDWARD B. B. « Feline bartonellosis and cat scratch disease ». *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 15 mai 2008. Vol. 123, n°1-2, p. 167-171

[24] GURFIELD A. N., BOULOUIS H.-J., CHOMEL B. B., KASTEN R. W., HELLER R., BOUILLIN C., GANDOIN C., THIBAUT D., CHANG C.-C., BARRAT F., PIEMONT Y. « Epidemiology of Bartonella infection in domestic cats in France ». *Veterinary Microbiology*. 21 mai 2001. Vol. 80, n°2, p. 185-198.

[25] CMIT. « Pathologies d'inoculation ». In E. PILLY 2010. Rodez : Vivactis Plus Ed, 2010. P. 235-236

[26] VILLEE C. [B1] (ANALYTIC), LACHAPPELLE J.-M. [B1] (ANALYTIC), MAROT L. [B1] (ANALYTIC). « La Maladie des Griffes du Chat: Données récentes concernant *Bartonella henselae* (*B. henselae*) ». *Louvain médical*. 2008. Vol. 127, n°6, p. 201-210.

[27] MOGOLLON-PASAPERA E., OTVOS JR L., GIORDANO A., CASSONE M. « *Bartonella*: emerging pathogen or emerging awareness? » *International Journal of Infectious Diseases*. Janvier 2009. Vol. 13, n°1, p. 3-8.

[28] SANGUINETTI-MORELLI D., ANGELAKIS E., RICHET H., DAVOUST B., ROLAIN J-M., RAOULT D. « Seasonality of Cat-Scratch Disease, France, 1999-2009 ». *Emerging Infectious Diseases*. Avril 2011, Vol. 17, n°4, p. 705-707.

[29] CHRISTOPH D. « *Bartonella* interactions with endothelial cells and erythrocytes ». *Trends in Microbiology*. 1 juin 2001. Vol. 9, n°6, p. 279-285.

[30] PULLIAINEN A. T., DEHIO C. « *Bartonella henselae*: Subversion of vascular endothelial cell functions by translocated bacterial effector proteins ». *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. Mars 2009. Vol. 41, n°3, p. 507-510.

[31] SINGLETON P. « La sécrétion de protéines de type V chez les bactéries Gram-négatives ». In *Bactériologie pour la médecine, la biologie et les biotechnologies*, 6<sup>e</sup> édition. Paris : Dunod, 2005. P. 114-115

[32] ABBAS A. K., LICHTMAN A. H. « Réponses immunitaires de type cellulaire » In *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier, Masson, 2008. P.92-93.

[33] KINDT T. J., GOLDSBY R. A., OSBORNE B. A. « Maturation, activation et différenciation des cellules T » In *Immunologie : Le cours de Janis Kuby*, 6<sup>e</sup> édition. Paris : Dunod, 2008. P. 257

[34] KINDT T. J., GOLDSBY R. A., OSBORNE B. A. « Activation des leucocytes et migration » In Immunologie : Le cours de Janis Kuby, 6<sup>e</sup> édition. Paris : Dunod, 2008. P. 347

[35] SARRET C., BARBIER C., FAUCHER R., LACOMBE P., MEYER M., LABBÉ A. « Érythème noueux et adénopathies chez un adolescent : Mode de révélation rare de la maladie des griffes du chat ». *Archives de Pédiatrie*. Mars 2005. Vol. 12, n°3, p. 295-297.

[36] KHOUDRI I., FRÉMONT G., FLAGEUL B., BRIÈRE J., DUBERTRET L., VIGUIER M. « Adénopathies inguinales bilatérales et érythème noueux : une présentation originale de la maladie des griffes du chat ». *La Revue de Médecine Interne*. Mars 2011. Vol. 32, n°3, p. e34-e36.

[37] ESCARMELLE A., DELBRASSINE N., DE POTTER P. « Maladie des griffes du chat et syndrome oculo-glandulaire de Parinaud ». *Journal Français d'ophtalmologie*. 2004, Vol.27, n°2, p. 179-183.

[38] BAROUKY R., BADET F., ROUSSET H. « Les formes atypiques de la maladie des griffes du chat. Revue de la littérature ». *Médecine et Maladies Infectieuses*. décembre 2002. Vol. 32, n°12, p. 730-734.

[39] FAMILY-PIGNE D., MOUCHET B., LOUSTEAU V., BORIE M-F., DEFORGES L., LESPRIT P., GODEAU B. « Atteinte hépatosplénique de la maladie des griffes du chat : à propos de deux observations chez l'immunocompétent ». *La Revue de médecine interne*. 2006. Vol. 27, p. 772-775.

[40] OLDRINI G., DENNY P., BECKER S., ALEXANDRE J. L., THOMAS D.  
« Maladie des griffes du chat systémique chez une adulte immunocompétente ». *Journal de Radiologie*. mars 2009. Vol. 90, n°3, Part 1, p. 318-321.

[41] RENO F., RAFFRAY L., GERBER A., MOITON M. P., FERRANDIZ D., YVIN J. L. « Localisation hépatique de la maladie des griffes du chat chez un immunocompétent ». *Médecine et Maladies Infectieuses*. mars 2010. Vol. 40, n°3, p. 172-174.

[42] CEBALLOS P., GALLET B., KONATE A., RIVIERE S., LE QUELLEC A.  
« Absès intrahépatiques révélant une maladie des griffes du chat ». *La Revue de médecine interne*. 2001. Vol.22 Suppl.4, p.552s.

[43] BEAUDET J., GORDE-GROSJEAN S., MUNZER M., BABIK A. « P462 - Maladie des griffes du chat hépatosplénique chez une enfant immunocompétente ». *Archives de Pédiatrie*. juin 2010. Vol. 17, p. 165.

[44] LABRUNE-BOBEY O., KHAWATMI C., DUCHENE F., BREZOVSKI V., SIMON G. « Localisation hépatosplénique d'une maladie des griffes du chat ». *La Revue de médecine interne*. 2003, Vol. 34 Suppl.2, p.85s.

[45] CARLI P., CREMADES S., GRAFFIN B., LEYRAL G., LANDAIS C., PARIS J-F.  
« La maladie des griffes du chat : une étiologie bénigne de nodules hépatospléniques ». *La Revue de médecine interne*. 2003, Vol. 34 Suppl.2, p.85s.



[46] VANLEMMENS P., LEROY J., ESTAVOYER J., DESTUYNDER O., AUBERT D., VIENNET G., COLIN P. « Une cause peu connue de fièvre prolongée et d'hépatite granulomateuse chez l'enfant: la maladie des griffes du chat ». *Archives de Pédiatrie*. juillet 1995. Vol. 2, n°7, p. 657-661.

[47] ROUBAUD-BAUDRON C., FORTINEAU N., GOUJARD C., LE BRAS P., LAMBOTTE O. « Maladie des griffes du chat avec localisations osseuses : une observation et revue de la littérature ». *La Revue de médecine interne*. 2009. Vol. 30, p.602-608.

[48] BEN SLAMA L., HASNI W., ROYER B. « Localisation parotidienne d'une maladie des griffes du chat ». *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*. juin 2008. Vol. 109, n°3, p. 183-186.

[49] ECKART P., TOURNADE G., AMIOUR M., GUILLOT M., COURTHÉOUX P., ROUSSELOT P. « Maladie des griffes du chat de présentation pseudotumorale ». *Archives de Pédiatrie*. Avril 2001. Vol. 8, n°4, p. 393-396.

[50] CMIT. « Infections à VIH et sida ». In E. PILLY 2010. Rodez : Vivactis Plus Ed, 2010. P. 368-381

[51] KENNETH M. Z. « Bartonella infections ». *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*. Janvier 1997. Vol. 8, n°1, p. 57-63.

[52] HERREMANS M., VERMEULEN M. J., VAN DE KASSTEELE J., BAKKER J., SCHELLEKENS J. F. P., KOOPMANS M. P. G. « The use of *Bartonella henselae*-specific age dependent IgG and IgM in diagnostic models to discriminate

diseased from non-diseased in Cat Scratch Disease serology ». *Journal of Microbiological Methods*. Novembre 2007. Vol. 71, n°2, p. 107-113.

[53] ABGUEGUEN P., CHENNEBAULT J. ., ACHARD J., COTTIN J., PICHARD E. « Maladie des griffes du chat. Étude clinique de 26 patients. Intérêt et place de la PCR ». *La Revue de Médecine Interne*. Juin 2001. Vol. 22, n°6, p. 522-529.

[54] CIERVO A., MASTROIANNI C. M., AJASSA C., PINTO A., CICERONI L. « Rapid identification of *Bartonella henselae* by real-time polymerase chain reaction in a patient with cat scratch disease ». *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. septembre 2005. Vol. 53, n°1, p. 75-77.

[55] EGLANTIN F., HAMDAD F., EL SAMAD Y., MONGE A.-S., SEVESTRE H., EB F., SCHMIT J.-L. « Le diagnostic microbiologique des adénites associées à la maladie des griffes du chat : place de la sérologie et de l'amplification génique ». *Pathologie Biologie*. Novembre 2008. Vol. 56, n°7-8, p. 461-466.

[56] CMIT. « Conduites à tenir devant des adénopathies ». In E. PILLY 2010. Rodez : Vivactis Plus Ed, 2010. P. 134-136.

[57] MAURIN M., RAOULT D. « Bartonelloses ». *Médecine et Maladies Infectieuses*. Avril 1996. Vol. 26, Supplement 3, n°0, p. 371-375.

[50] ROLAIN J. M., RAOULT D. « Le Traitement des infections à *Bartonella henselae* et *Bartonella quintana* ». *Antibiotiques*. Février 2004. Vol. 6, n°1, Part 1, p. 5-11.

[59] LIAO H.-M., HUANG F.-Y., CHI H., WANG N.-L., CHEN B.-F. « Systemic Cat Scratch Disease ». *Journal of the Formosan Medical Association*. 2006. Vol. 105, n°8, p. 674-679.

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	7
SOMMAIRE .....	12
INTRODUCTION .....	15
CHAPITRE I : ETIOLOGIES.....	16
1. HISTORIQUE DE LA MALADIE DES GRIFFES DU CHAT.....	16
1.1 Autres appellations .....	16
1.2 Histoire de la découverte de la maladie des griffes du chat.....	16
2. LE GENRE BARTONELLA .....	19
2.1 Epidémiologie .....	20
2.2 Physiopathologie .....	21
2.3 Bartonella quintana .....	22
2.3.2 Eléments du diagnostic .....	23
2.3.3 Traitement, prévention .....	24
3. ROLE D' <i>AFIPIA FELIS</i> .....	24
CHAPITRE 2 : <i>BARTONELLA HENSELAE</i> ET LA MALADIE DES GRIFFES DU CHAT .....	27
1. BACTERIOLOGIE .....	27
1.1 Bactériologie.....	27
1.2 Taxonomie .....	28
1.3 Génome .....	28
2. EPIDEMIOLOGIE .....	29
2.1 Répartition géographique.....	29

2.2	Habitat, réservoirs .....	30
2.3	Mode de transmission .....	33
2.3.1	Entre chats.....	33
2.3.2	Du chat à l'homme .....	33
2.3.3	Autres sources de contamination pour l'homme.....	34
2.3.4	Interhumaine.....	35
2.4	Saisonnalité.....	35
2.5	Facteurs favorisant l'expression clinique .....	37
3.	PATHOGENICITE .....	38
3.1	Invasion et colonisation intracellulaire des érythrocytes .....	39
3.2	Interactions avec les cellules endothéliales.....	42
4.	CLINIQUE .....	45
4.1	Maladie des griffes du chat .....	46
4.1.1	Lésion primaire d'inoculation.....	46
4.1.2	Lymphadénopathie régionale .....	47
4.1.3	Formes atypiques et complications .....	48
4.1.3.1	Manifestations oculaires et neurologiques.....	48
4.1.3.2	Formes sévère ou systémiques : atteintes des organes viscéraux	51
4.1.3.3	Formes à localisation osseuses.....	52
4.1.3.4	Troubles musculosquelettiques .....	53
4.1.3.6	Localisation parotidienne.....	54
4.1.3.7	Présentation pseudo-tumorale .....	55
4.2	Endocardite à B. henselae.....	56
4.3	Chez l'immunodéprimé : angiomatose bacillaire et péliose hépatique	57
4.3.1	Angiomatose bacillaire .....	58

4.3.2 Péliose hépatique .....	59
4.3.3 Bactériémies.....	59
5. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	60
5.1 Diagnostic non spécifique .....	60
5.2 Diagnostic spécifique .....	61
5.2.1 Sérologie .....	61
5.2.2 Western-Blot .....	63
5.2.3 Culture .....	65
5.2.4 PCR.....	66
5.2.5 Anatomopathologie.....	68
5.2.6 Echographie .....	69
5.3 Stratégie diagnostique .....	70
6. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS .....	70
7. TRAITEMENT .....	73
7.1 MGC typique .....	74
7.2 L'angiomatose bacillaire et la péliose hépatique .....	75
7.3 Endocardite .....	76
7.4 Autres.....	76
8. PROPHYLAXIE .....	77
CHAPITRE 3 : A PROPOS DE 87 PATIENTS PRESENTANT UNE INFECTION A <i>BARTONELLA HENSELAE</i> DIAGNOSTIQUEES PAR SEROLOGIE .....	78
1. PATIENTS ET METHODES .....	78
1.1 Patients .....	78
1.2 Matériels et méthodes.....	79
2. RESULTATS .....	81
2.1 Epidémiologie .....	81

2.1.1 Saisonnalité.....	81
2.2 Biologie.....	82
2.3 Diagnostic .....	83
2.4 Manifestations cliniques.....	83
2.3.1 Adénopathies.....	83
2.5 Traitement et évolution .....	87
DISCUSSION .....	91
CONCLUSION.....	95
ANNEXES .....	96
BIBLIOGRAPHIE .....	98
TABLE DES MATIERES.....	108
TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	112
TABLE DES TABLEAUX .....	113

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Présence de <i>B. henselae</i> dans les érythrocytes de chat révélée après immunofluorescence directe à l'aide d'un anticorps monoclonal (22).	32
Figure 2 : Saisonnalité de la MGC en France (28).....	37
Figure 3 : Modèle actuel du bouleversement des fonctions des cellules endothéliales par <i>B. henselae</i> dans la formation de tumeur vasoproliférative (30). .....	44
Figure 4 : Lésion d'inoculation au point de griffure (22).....	47
Figure 5 : Rétinite stellaire à <i>B. henselae</i> (22).....	50
Figure 6 : Ostéomyélite vertébrale à <i>B. henselae</i> (22). .....	52
Figure 7 : Immunofluorescence directe positive pour <i>B. henselae</i> chez un patient atteint de MGC (22).....	61
Figure 8 : Endocardite à <i>B. henselae</i> ; photo de droite : après absorption avec l'antigène <i>B. henselae</i> , tous les anticorps ont été enlevés (22). ....	65
Figure 9 : Saisonnalité de la MGC. ....	82
Figure 10 : Caractéristiques des adénopathies dans la MGC.....	84
Figure 11 : Proportions des différentes régions ganglionnaires atteintes chez les adultes. ....	85
Figure 12 : Proportion des différentes régions ganglionnaires atteintes chez les enfants.....	85
Figure 13 : Proportions des différentes classes antibiotiques utilisées pour le traitement des adénopathies chez les enfants. ....	87
Figure 14 : Proportions des différentes classes antibiotiques utilisées pour le traitement des adénopathies chez les adultes. ....	88



# TABLE DES TABLEAUX

Tableau I.....	80
----------------	----

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.



---

INFECTIONS A *BARTONELLA* : ETUDE DE 87 PATIENTS DIAGNOSTIQUES PAR SEROLOGIE AU  
CHU DE LIMOGES

---

Les infections à *Bartonella* sont connues depuis le début du vingtième siècle. L'infection à *Bartonella henselae* est la plus commune. C'est une zoonose bénigne transmise du chat à l'homme par griffure/morsure de félins d'où son nom de Maladie des griffes du chat (MGC). Elle se manifeste le plus souvent par une adénopathie régionale chronique. Cependant, lors des vingt dernières années, les progrès des méthodes de diagnostic ont permis d'attribuer des formes atypiques à la maladie. *B. henselae* est aussi responsable de l'angiomatose bacillaire et de péliose hépatique chez le sujet immunodéprimé. Souvent responsable de co-infections avec celle-ci, *B. quintana* est responsable de bactériémies chroniques ou d'endocardites. Devant la réémergence de cas d'infections dues à ces bactéries, il nous a paru intéressant d'analyser les caractéristiques de patients présentant une infection à *Bartonella*. La sérologie de MGC a été effectuée pour 87 patients dont 53 adultes et 34 enfants âgés de moins de 15 ans, hospitalisés ou vus en consultations au CHU de Limoges entre mars 2008 et septembre 2011. Les informations concernant ces patients ont été colligées de manière rétrospective *via* leurs dossiers médicaux respectifs conservés dans chaque service.

---

MOTS-CLES : *Bartonella henselae* – *Bartonella quintana* – Infections – Maladie des griffes du chat – Adénopathie – Sérologie.

---