

SOMMAIRE

<u>ABREVIATIONS</u>	p.9
<u>INTRODUCTION</u>	p.11
<u>CHAPITRE 1 : HAEMOBARTONELLA FELIS.</u>	p.13
<u>1.Préambule.</u>	p.13
<u>2.Données fondamentales.</u>	p.13
2.1. Taxonomie.	p.13
2.2. Morphologie.	p.15
2.2.1. Haemobartonella felis.	p.15
2.2.2. " <i>Candidatus Mycoplasma haemominutum</i> ".	p.16
2.3. Physiopathologie.	p.16
2.3.1. <i>Cellules cibles.</i>	p.16
2.3.2. <i>Pathogénie.</i>	p.16
<u>3.Données cliniques.</u>	p.17
3.1. Symptômes.	p.17
3.2. Examens complémentaires.	p.19
3.2.1. <i>Numération et formule sanguine.</i>	p.19
3.2.2. <i>Paramètres biochimiques.</i>	p.20
3.2.3. <i>Analyses urinaires.</i>	p.20
3.3. Examens post-mortem.	p.20
3.4. Diagnostic.	p.21
3.4.1. <i>Culture.</i>	p.21
3.4.2. <i>Tests sérologiques.</i>	p.21
3.4.3. <i>Frottis sanguins.</i>	p.22
3.4.4. <i>Hybridation in situ sur coupes d'organes.</i>	p.23
3.4.5. <i>PCR.</i>	p.23
3.5. Traitement.	p.25
3.5.1. <i>Antibiotiques.</i>	p.25
3.5.2. <i>Corticoïdes.</i>	p.26

3.5.3. <i>Recommandations.</i>	p.26
3.6. Pronostic.	p.26
3.6.1. <i>Haemobartonella felis.</i>	p.26
3.6.2. " <i>Candidatus Mycoplasma haemominutum</i> ".	p.27
3.7. Prophylaxie.	p.27
<u>4.Epidémiologie.</u>	p.27
4.1. Espèces sensibles.	p.27
4.2. Habitat.	p.27
4.3. Répartition géographique.	p.28
4.4. Prévalence et incidence.	p.28
4.4.1. <i>Haemobartonella felis.</i>	p.28
4.4.2. " <i>Candidatus Mycoplasma haemominutum</i> ".	p.28
4.5. Modes de contamination.	p.28
4.6. Vecteurs.	p.29
4.7. Réservoirs.	p.29
<u>5.Conséquences sanitaires</u>	p.29
<u>6.Conclusion.</u>	p.30

CHAPITRE 2 : LE GENRE *BARTONELLA*.

<u>1.Préambule.</u>	p.31
<u>2.Données fondamentales.</u>	p.32
2.1.Taxonomie.	p.32
2.2.Morphologie.	p.33
2.3.Caractéristiques biochimiques et culturelles.	p.33
2.3.1. <i>Caractéristiques biochimiques de Bartonella henselae.</i>	p.33
2.3.2. <i>Caractéristiques biochimiques de Bartonella clarridgeiae.</i>	p.34
2.3.3. <i>Caractéristiques culturelles de Bartonella henselae.</i>	p.34
2.3.4. <i>Caractéristiques culturelles de Bartonella clarridgeiae.</i>	p.34
2.4.Physiopathologie.	p.35
2.4.1. <i>Cellules cibles.</i>	p.35
2.4.2. <i>Pathogénie.</i>	p.35

<u>3.Données cliniques.</u>	p.36
3.1.Bactériémie.	p.36
3.2.Symptômes.	p.36
3.3.Examens complémentaires.	p.38
3.3.1.Numération et formule sanguine .	p.38
3.3.2.Analyse histologique des lésions.	p.38
3.4.Examens post-mortem.	p.38
3.5.Diagnostic .	p.39
3.5.1.Culture et isolement.	p.39
3.5.2.Techniques sérologiques.	p.40
3.5.3.Techniques génomiques.	p.41
3.5.4.Frottis, calques et coupes d'organes.	p.42
3.6.Traitement.	p.42
3.7.Pronostic.	p.44
3.8.Prophylaxie.	p.44
<u>4.Epidémiologie.</u>	p.44
4.1.Autres espèces atteintes.	p.44
4.2.Répartition géographique.	p.45
4.3.Prévalence.	p.45
4.4.Modes de contamination.	p.46
4.5.Vecteurs.	p.47
4.6.Réservoirs.	p.47
<u>5.Conséquences sanitaires.</u>	p.48
5.1.Forme classique de la maladie des griffes du chat.	p.48
5.2.Formes atypiques de la maladie des griffes du chat.	p.49
5.3.Rôle du chat.	p.50
<u>6.Conclusion.</u>	p.51
<u>CHAPITRE 3 : LE GENRE EHRlichia.</u>	p.52
<u>1.Préambule.</u>	p.52
<u>2.Données fondamentales.</u>	p.53
2.1.Taxonomie.	p.53

2.2.1. <i>Classification historique.</i>	p.53
2.2.2. <i>Données récentes.</i>	p.53
2.2.3. <i>Conclusion.</i>	p.55
2.2. Morphologie.	p.55
2.3. Caractéristiques biochimiques et culturelles.	p.56
2.4. Physiopathologie.	p.56
2.4.1. <i>Cellules cibles.</i>	p.56
2.4.2. <i>Pathogénie.</i>	p.57
<u>3. Données cliniques.</u>	p.57
3.1. Symptômes.	p.57
3.2. Examens complémentaires.	p.59
3.2.1. <i>Numération et formule sanguine.</i>	p.59
3.2.2. <i>Paramètres biochimiques.</i>	p.60
3.2.3. <i>Electrophorèse des protéines sériques.</i>	p.60
3.3. Diagnostic.	p.60
3.3.1. <i>Culture et isolement.</i>	p.60
3.3.2. <i>Frottis sanguins.</i>	p.61
3.3.3. <i>Sérologie.</i>	p.61
3.3.4. <i>PCR.</i>	p.63
3.3.5. <i>Hybridation in situ.</i>	p.63
3.4. Traitement.	p.64
3.5. Pronostic.	p.64
3.6. Prophylaxie.	p.64
<u>4. Epidémiologie.</u>	p.65
4.1. Espèces atteintes.	p.65
4.2. Répartition géographique.	p.65
4.3. Prévalence et incidence.	p.65
4.4. Modes de contamination.	p.66
4.5. Vecteurs.	p.66
<u>5. Conséquences sanitaires.</u>	p.67
<u>6. Conclusion.</u>	p.68

CHAPITRE 4 : FRANCISELLA TULARENSIS.

p.69

1.Définition et historique.

p.69

2.Données fondamentales.

p.69

2.1. Taxonomie.

p.69

2.2. Morphologie.

p.71

2.3. Caractéristiques culturelles et biochimiques.

p.71

2.3.1.Caractéristiques culturelles.

p.71

2.3.2.Caractéristiques biochimiques.

p.72

2.4. Physiopathologie.

p.72

2.4.1.Cellules cibles.

p.72

2.4.2.Pathogénie.

p.72

3.Données cliniques.

p.73

3.1.Symptômes.

p.73

3.2.Examens complémentaires.

p.73

3.2.1.Numération et formule sanguine.

p.73

3.2.2.Ponction de moelle osseuse.

p.74

3.2.3.Paramètres biochimiques.

p.74

3.2.4.Analyses urinaires.

p.74

3.3.Examens post-mortem.

p.74

3.4.Diagnostique.

p.75

3.4.1.Observation au microscope.

p.75

3.4.2.Isolement.

p.76

3.4.3.Test d' agglutination.

p.76

3.4.4.Tests ELISA.

p.77

3.4.5.Intradermo-réaction.

p.77

3.4.6.Test de stimulation des lymphocytes.

p.77

3.4.7.Hybridation in situ.

p.78

3.4.8.PCR.

p.78

3.4.9.Conclusion.

p.78

3.5.Traitement.

p.79

3.6.Pronostic

p.80

3.7.Prophylaxie.

p.81

<u>4.Epidémiologie.</u>	p.81
4.1.Espèces sensibles.	p.81
4.2.Habitat.	p.82
4.3.Répartition géographique.	p.82
4.4.Incidence.	p.83
4.5.Mode de contamination.	p.83
4.6.Vecteurs.	p.83
4.7.Réservoirs.	p.83
<u>5.Conséquences sanitaires.</u>	p.84
<u>6.Conclusion.</u>	p.85

CHAPITRE 5 : COXIELLA BURNETII. p.86

<u>1. Définition. Historique.</u>	p.86
<u>2. Données fondamentales.</u>	p.86
2.1. Taxonomie.	p.86
2.2. Morphologie.	p.87
2.3. Caractéristiques culturelles et biochimiques.	p.88
2.4. Physiopathologie.	p.89
2.4.1. Cellules cibles.	p.89
2.4.2. Pathogénie.	p.89
<u>3. Données cliniques.</u>	p.90
3.1. Symptômes.	p.90
3.2. Examens post-mortem.	p.90
3.3. Diagnostic.	p.90
3.3.1. Culture.	p.90
3.3.2. Observation au microscope.	p.91
3.3.3. Méthodes sérologiques.	p.92
3.3.4. PCR.	p.94
3.3.5. Analyse des RFLPs.	p.94
3.4. Traitement.	p.95
3.5. Prophylaxie.	p.96
3.5.1. Prophylaxie sanitaire.	p.96

3.5.2. <i>Prophylaxie médicale.</i>	p.96
<u>4.Epidémiologie.</u>	p.97
4.1. Espèces infectées.	p.97
4.2. Habitat et résistance.	p.97
4.3. Répartition géographique.	p.98
4.4. Prévalence et incidence.	p.99
4.5. Modes de contamination et facteurs de risque.	p.99
4.5.1. <i>Modes de contamination.</i>	p.99
4.5.2. <i>Facteurs de risque.</i>	p.100
4.6. Vecteurs.	p.100
4.7. Réservoirs.	p.101
<u>5.Conséquences sanitaires.</u>	p.101
<u>6.Conclusion.</u>	p.102

CHAPITRE 6 : LE GENRE RICKETTSIA. p.103

<u>1.Taxonomie.</u>	p.103
<u>2.<i>Rickettsia felis.</i></u>	p.104
2.1.Historique.	p.104
2.2.Classification au sein du genre <i>Rickettsia.</i>	p.105
2.3.Caractéristiques morphologiques et culturelles.	p.106
2.4.Données épidémiologiques.	p.106
2.4.1. <i>Espèces atteintes.</i>	p.106
2.4.2. <i>Répartition géographique.</i>	p.106
2.4.3. <i>Prévalence.</i>	p.106
2.4.4. <i>Vecteurs.</i>	p.106
2.5.Conséquences sanitaires	p.107
<u>3.<i>Rickettsia rickettsii.</i></u>	p.107
3.1.Historique.	p.107
3.2.Classification au sein du genre <i>Rickettsia.</i>	p.107
3.3.Caractéristiques morphologiques et culturelles.	p.107
3.4.Données épidémiologiques.	p.108
3.4.1. <i>Espèces atteintes.</i>	p.108

<i>3.4.2.Répartition géographique.</i>	p.108
<i>3.4.3.Prévalence.</i>	p.108
<i>3.4.4.Vecteurs.</i>	p.108
<i>3.4.5.Réservoirs.</i>	p.108
3.5.Conséquences sanitaires	p.109
<u>4.Conclusion.</u>	p.109
<u>CONCLUSION</u>	p.110
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	p.111

ABREVIATIONS

ADN : acide désoxyribonucléique
AIF : anémie infectieuse féline
ALAT : alanine aminotransférase
ARN : acide ribonucléique
ARNr : acide ribonucléique ribosomal
cf : confère
CNEVA : centre national d'études vétérinaires et alimentaires
CO₂ : dioxyde de carbone
coll. : collaborateurs
°C : degré Celsius
EDTA : éthylène diamine tétra-acétate
EGH : ehrlichiose granulocytaire humaine
ELISA : *enzyme linked immunosorbant assay*
EOPS : exempt d' organismes pathogènes spécifiques
EPS : électrophorèse des protéines sériques
et al. : *alii*
FeLV : *feline leukaemia virus*
FIV : *feline immunodeficiency virus*
g/L : gramme par litre
HCl : acide chlorhydrique
Hflg : *Haemobartonella felis large form*
Hfsm : *Haemobartonella felis small form*
HIS : hybridation *in situ*
IF : immunofluorescence
Ig : immunoglobuline
IM : intramusculaire
IRC : insuffisance rénale chronique
IV : intraveineux, intraveineuse
kb : kilobase
kDa : kilo Dalton
L : litre

LCR : liquide céphalo-rachidien
LPS : lipopolysaccharide
MGC : maladie des griffes du chat
mg/kg : milligramme par kilogramme
mg/kg/j : milligramme par kilogramme par jour
mL: millilitre
mm : millimètre
µm : micromètre
NFS : numération formule sanguine
p. cent : pour cent
PCR : *polymerase chain reaction*
per os. : *per oesophagus*
pH : potentiel hydrogène
PIF : péritonite infectieuse féline
RFLP : *restriction fragment length polymorphism*
RI : réaction immunitaire
SAGIR : réseau national de surveillance de l'état sanitaire de la faune sauvage
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise
sp. / spp. : *species*
SPM : système des phagocytes mononucléés
subsp.: *subspecies*
UFC : unité formant colonie
UFC/ml : unité formant colonie par millilitre

INTRODUCTION

Nombreuses sont les bactéries capables de coloniser le sang et de détruire les cellules sanguines pour s'en nourrir : ce sont les bactéries hémotrophes ou septicémiques.

Les bactéries hémotropes, quant à elles, sont beaucoup moins répandues : les bactéries hémotropes sont des bactéries dont le sang est le réservoir et qui se trouvent en position intracellulaire ou péricellulaire.

Les bactéries hémotropes du chat appartiennent aux genres *Haemobartonella*, *Bartonella*, *Ehrlichia*, *Francisella*, *Coxiella* et *Rickettsia*. A l'exception de *Francisella*, tous ces genres bactériens étaient autrefois classés au sein de l'ordre des Rickettsiales.

FAMILLES	TRIBUS	GENRES
<i>RICKETTSIACEAE</i>	<i>Rickettsiae</i>	<i>Rickettsia</i>
		<i>Rochalimaea</i>
		<i>Coxiella</i>
	<i>Ehrlichiae</i>	<i>Ehrlichia</i>
		<i>Cowdria</i>
		<i>Neorickettsia</i>
	<i>Wolbachiae</i>	<i>Wolbachia</i>
		<i>Rickettsiella</i>
	<i>BARTONELLACEAE</i>	
		<i>Grahamella</i>
<i>ANAPLASMATACEAE</i>		<i>Anaplasma</i>
		<i>Aegyptianella</i>
		<i>Haemobartonella</i>
		<i>Eperythrozoon</i>

Tableau I : Taxonomie des membres de l'ordre des Rickettsiales en 1984.

Même si tous les genres bactériens classés au sein de l'ordre des Rickettsiales en 1984 en ont depuis été exclus, à l'exception du genre *Rickettsia*, il demeure qu'ils ont tous pour caractéristique commune d'être très difficiles, voir impossibles, à cultiver donc à étudier par les techniques traditionnelles.

Grâce à l'avènement de nouvelles techniques, les connaissances concernant les bactéries anciennement rassemblées dans l'ordre des Rickettsiales se sont considérablement développées ces dernières années. Ainsi des espèces bactériennes connues de longue date ont été quasiment redécouvertes et de nouvelles espèces ont pu être isolées et identifiées.

L'étude des caractéristiques bactériologiques de chacune des bactéries hémotropes du chat sera envisagée ainsi que leurs conséquences cliniques dans l'espèce féline, les caractéristiques épidémiologiques des maladies qu'elles engendrent et le risque sanitaire qu'elles représentent.

CHAPITRE 1 : HAEMOBARTONELLA FELIS

1. Préambule. (29, 37, 63)

L' Anémie Infectieuse Féline (AIF) est la seule hémobartonellose pouvant induire des troubles chez un animal non immunodéprimé ou non splénectomisé. Cette maladie a d'abord été décrite en Afrique du Sud mais a une répartition géographique mondiale.

Cette maladie est due à l' infection des érythrocytes du chat par deux bactéries autrefois appelées *Haemobartonella felis* small form (Hfsm) et *Haemobartonella felis* large form (Hflg). Aujourd' hui Hflg conserve seule le nom d'*Haemobartonella felis*, Hfsm s' appelle aujourd' hui "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*". Ces deux bactéries n' ayant été différenciées l' une de l' autre que très récemment, la plupart des données présentées dans cette partie les concernent toutes les deux sans distinction.

2. Données fondamentales.

2.1. Taxonomie. (17, 29, 37, 87, 101)

Du fait de la ressemblance entre les bactéries du genre *Haemobartonella* et les bactéries du genre *Eperythrozoon*, *Haemobartonella felis* est aussi appelée *Eperythrozoon felis* dans certains pays européens et en Australie. Les chercheurs américains ont toutefois différencié les deux genres sur les critères suivants :

- la fréquence d' apparition des formes annulaires,
 - la proportion des organismes trouvés libres dans le plasma,
- mais cette distinction reste cependant controversée.

Le genre *Eperythrozoon* a été décrit en 1928 par Schilling et en 1977, avec 19 espèces dénombrées au sein de ce genre. Le genre *Haemobartonella*, lui, a été proposé en 1939 par Tyzzer et Weinman pour y classer des espèces autrefois placées dans le genre *Bartonella*. Le genre *Haemobartonella* compte maintenant près de 40 espèces.

Les genres *Eperythrozoon* et *Haemobartonella* sont encore classiquement classés dans l' ordre des Rickettsiales sur des critères morphologiques, culturels et épidémiologiques.

Au sein de l' ordre des Rickettsiales, la famille des *Anaplasmataceae* compte 4 genres qui ont en commun un tropisme pour les érythrocytes : les genres *Haemobartonella* et *Eperythrozoon* qui n' envahissent jamais les érythrocytes, *Aegyptianella* et *Anaplasma* qui forment des inclusions dans les érythrocytes.

Cependant, cette classification a récemment fait l' objet de modifications. En 1997, Rikihisa *et al.* (cité par 37) déterminent les séquences du gène codant pour la fraction 16S de l' ARNr de 2 souches d'*Eperythrozoon suis*, 1 souche d'*Haemobartonella muris* et de 4 souches d'*Haemobartonella felis* et constatent que :

* les 4 souches d'*Haemobartonella felis* ne sont pas homogènes : les 2 souches californiennes n' ont que 83 p.cent d' homologie avec les souches d' Ohio et de Floride qui sont identiques entre elles ;

*les séquences d'*Eperythrozoon suis* présentent une homologie de 84 à 92 p.cent avec les souches d'*Haemobartonella*. Les hémobartonelles les plus proches d'*Eperythrozoon suis* sont les souches californiennes ;

*toutes les espèces étudiées sont plus proches du genre *Mycoplasma*, avec lequel elles présentent une homologie de 79 à 83 p.cent, que du genre *Anaplasma*, avec lequel elles présentent une homologie de 72 à 75 p.cent.

De ces résultats découlent deux conclusions : les souches californiennes méritent un statut à part des autres souches d'*Haemobartonella felis* et les genres *Eperythrozoon* et *Haemobartonella* ne feraient pas partie de l' ordre de Rickettsiales et se rapprocheraient en fait du genre *Mycoplasma*.

Johanson *et al.* (cité par 37) ont montré que les espèces les plus proches d'*Haemobartonella felis*, *Haemobartonella muris* et *Eperythrozoon suis* sont *Mycoplasma cavipharyngis* et *Mycoplasma fastidiosum*.

En mai 2001, Neimark *et al.* (cité par 37) proposent que les bactéries appartenant aux genres *Haemobartonella* et *Eperythrozoon* soient exclues de l' ordre des Rickettsiales pour être reclassées dans le genre *Mycoplasma* au sein duquel ces espèces formeraient un seul groupe ayant la particularité de présenter un tropisme pour les érythrocytes. Comme les *Eperythrozoon spp.* et les *Haemobartonella spp.* ne sont pas cultivables, elles ne peuvent pas être décrites selon les règles du code de nomenclature. Neimark *et al.* proposent donc de placer ces espèces dans la catégorie *Candidatus*, utilisée pour décrire les bactéries dont les caractéristiques requises par le code de nomenclature font défaut. Ainsi, *Eperythrozoon suis*

deviendrait "*Candidatus Mycoplasma haemosuis*", *Haemobartonella muris* deviendrait "*Candidatus Mycoplasma haemomuris*", *Haemobartonella felis* deviendrait "*Candidatus Mycoplasma haemofelis*", ... Toutefois, cette classification pose plusieurs problèmes, le plus important étant que les bactéries reclassées dans la catégorie *Candidatus* perdent leur statut dans la nomenclature.

En 2001, Brinson et Messick (cité par 37) décrivent une homologie de 97 p.cent entre une souche d'*Haemobartonella canis* et *Haemobartonella felis*, ce qui est supérieur au degré d' homologie constaté entre les souches californiennes d'*Haemobartonella felis* et les autres souches d'*Haemobartonella felis*. Toujours en 2001, Foley et Pedersen (cité par 37) proposent que ces souches californiennes soient reclassées au sein d' une nouvelle espèce pour laquelle ils proposent le nom de "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*".

"*Candidatus Mycoplasma haemominutum*" est en fait la nouvelle dénomination d'*Haemobartonella felis* small form.

Etant donné la très récente différenciation d'*Haemobartonella felis* et de "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*", la plupart des données fournies ci-après concerneront les deux espèces sans distinction. Toutefois, les données spécifiques à chacune de ces espèces seront développées chaque fois qu' il sera possible.

2.2. Morphologie. (29, 37, 55, 63, 73, 92)

2.2.1. *Haemobartonella felis*.

Haemobartonella felis est une petite bactérie hautement pléomorphique qui peut se présenter sous des formes coniques, coccoïdes, bacillaires et annulaires. Les formes coccoïdes se trouvent plutôt sur les frottis épais alors que les formes bacillaires et annulaires se trouvent plutôt sur les frottis fins. Les formes coccoïdes mesurent de 0,1 à 0,8 μm et les formes bacillaires mesurent 0,2 à 0,5 μm de diamètre pour 0,9 à 1,5 μm de long.

Le mode de développement supposé est le suivant : les formes coccoïdes seraient les premières et s' allongeraient sous l' influence du flux sanguin et du passage à travers les capillaires pour donner les formes coniques puis bacillaires. Ces dernières formes, allongées, font saillie à la surface de l' érythrocyte ce qui les rend plus vulnérables à la phagocytose.

La reproduction se fait à la surface des érythrocytes par fission binaire ou bourgeonnement.

Les bactéries apparaissent seules, en paires, en petits groupes, en petites chaînes, rarement libres dans le plasma. L' observation de ces formes libres peut être artéfactuelle, liée à une exposition prolongée du sang à un anticoagulant (EDTA par exemple). Les bactéries se trouvent enfoncées à la surface des érythrocytes. Elles apparaissent de couleur violet foncé après coloration de Wright ou de Giemsa. Elles sont Gram négatives.

2.2.2. "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*".

"*Candidatus Mycoplasma haemominutum*" se présente sous forme de coques d' un diamètre de 0,3 µm, ce qui est approximativement la moitié du diamètre moyen d'*Haemobartonella felis*. Cette petite taille est à l' origine de sa première dénomination: "*Haemobartonella felis* small form".

Un même érythrocyte n' héberge généralement qu' une seule bactérie à sa **sucé**.

2.3. Physiopathologie.

2.3.1. *Cellules cibles.* (55)

Haemobartonella felis est une bactérie parasitant les érythrocytes du chat. Elle reste extracellulaire et s' associe de façon intermittente et segmentaire aux érythrocytes. L' attache des bactéries aux cellules se fait par de petits filaments de façon multifocale. Cette association laisse d' ailleurs un cratère où la membrane est érodée à la surface de l' érythrocyte lors du retrait de la bactérie. Ce sont majoritairement les érythrocytes matures qui sont touchés mais les érythrocytes immatures le sont aussi dans une moindre mesure.

2.3.2. *Pathogénie.* (17, 29, 55, 63)

Le pouvoir pathogène d'*Haemobartonella felis* est dû à son action hémolytique induisant une anémie chez le chat infecté. L' hémolyse esà la fois intra et extra-vasculaire.

Il existe plusieurs modes d' action supposés induire cette hémolyse :

*Mécanismes mettant en jeu la réaction immunitaire (RI):

- Dans les cratères laissés par la bactérie à la surface de l' érythrocyte, des antigènes érythrocytaires qui sont normalement cachés se trouvent exposés à la RI.

- La bactérie peut aussi léser des antigènes érythrocytaires alors reconnus comme étrangers.

Ces deux mécanismes expliqueraient l' apparition des anticorps antiérythrocytaires que l' on a pu observer.

- Le système immunitaire pourrait aussi détruire les érythrocytes en s' attaquant à des antigènes bactériens présents à la surface des cellules.

*Autres mécanismes

- La membrane des érythrocytes étant fragilisée au niveau des cratères, des désordres osmotiques par fuite d' hémoglobine ou de minéraux selon l' importance des dégâts membranaires peuvent induire une lyse osmotique ou une phagocytose prématurée (les érythrocytes atteints sont sphéroïdes et moins déformables, donc sujets à cette phagocytose prématurée).

- Les bactéries peuvent se lier à deux érythrocytes en même temps, les deux cellules forment alors un binôme qui se bloque dans la micro-vascularisation de la rate et peut alors subir une phagocytose prématurée.

3. Données cliniques.

3.1. Symptômes. (17, 20, 39, 45, 63, 101)

Expérimentalement, on peut distinguer 4 étapes dans la maladie :

1.L' incubation qui s' étend de la contamination à l' apparition des signes cliniques ;

2.La phase aiguë au cours de laquelle s' observent les signes cliniques et les épisodes de bactériémie ;

3.La guérison au cours de laquelle on n' observe plus ni signe clinique ni bactériémie mais où les signes para-cliniques persistent ;

4.Le portage sain.

Lors d' infections naturelles, les signes cliniques observés dans la forme classique de la maladie sont, par ordre de fréquence décroissante :

- *anorexie, abattement, fièvre (toujours transitoire), pâleur des muqueuses, dyspnée allant de la simple tachypnée à l' orthopnée avec cyanose ;
- *déshydratation, hyperthermie avec une température rectale supérieure à 40,5°C ;
- *hépatosplénomégalie, ictère, lymphadénopathie mésentérique ;
- *mort.

L' apparition de ces symptômes peut être aiguë ou graduelle. En cas d' installation graduelle des troubles, les symptômes peuvent se limiter à une cachexie. La maladie a donc un degré de gravité variant de bénin à fatal.

Les facteurs de variation de l' expression clinique, observés tant expérimentalement que lors d' infections naturelles, sont : le mode et la voie d' inoculation, la « lignée » de la bactérie, la dose inoculée, le stress, la présence ou l' absence de rate, la présence ou l' absence d' infections intercurrentes (FeLV par exemple), l' âge du chat, l' absence de vaccination, le vagabondage.

Les liens qui unissent cliniquement *Haemobartonella felis* et l' infection par le virus FeLV sont encore mal identifiés : soit le virus facilite l' expression clinique de l' hémobartonellose chez des chats porteurs d'*Haemobartonella felis*, soit *Haemobartonella felis* rend les chats plus sensibles au virus (on sait qu' il existe un lien entre anémie et leucémie : l' anémie accroissant le risque de leucémie chez la souris irradiée), soit les deux hypothèses coexistent.

Les animaux en phase de portage sain peuvent être sujets à des rechutes dont les causes précises restent à déterminer. Certaines études associent ces rechutes uniquement à des infections intercurrentes ou à la splénectomie, d' autres études ajoutent l' emploi de stéroïdes ou de cyclophosphamide. Meade et coll. avancent que les macrophages spléniques et pulmonaires pourraient servir de réservoir aux bactéries. La séquestration splénique serait alors responsable de la réapparition rapide de bactéries dans le sang lors d' arrêts du traitement.

Il existe d' autres formes plus rares de la maladie on peut ainsi rencontrer :

- *un syndrome hémorragique associant hémorragies intestinales et épistaxis ;
- *des adénopathies douloureuses ;
- *des arthralgies lombaires et/ou coxo-fémorales ;

*des atteintes respiratoires ;

*des atteintes neurologiques avec hyperesthésie cutané et ataxie.

Ces formes sont décrites dans certains pays, notamment en Afrique et dans les pays de l' Océan Indien.

Les infections asymptomatiques sont considérées comme fréquentes. Cependant, toutes les études cliniques ayant été faites avant la découverte de l' existence de "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*", toutes les données ci-dessus concernent donc indistinctement les 2 espèces bactériennes et il est difficile de savoir quel est le rôle spécifique de chacune d' elles dans les différentes pathologies décrites précédemment.

En 2001, une étude portant sur 138 chats sains a révélé qu' un seul de ces chats était porteur d'*Haemobartonella felis* mais que 13,8 p.cent d' entre eux hébergeaient "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*". A l' inverse, une étude sur 28 chats anémiques a révélé que 6 d' entre eux étaient porteurs d'*Haemobartonella felis*.

En 1998, Foley *et al.* ont inoculé *Haemobartonella felis* (Hflg) à 11 chats qui ont tous développé une AIF sévère avec anorexie, abattement, hyperthermie, anémie, déshydratation, hépatomégalie, splénomégalie, lymphadénopathie mésentérique, ictère et dyspnée. Au cours de la même étude, ils ont inoculé "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*" (Hfsm) à 18 chats qui sont tous restés asymptomatiques.

Il est donc possible qu' une partie au moins des infections asymptomatiques attribuées à *Haemobartonella felis* soient en réalité dues à "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*".

3.2. Examens complémentaires. (39, 63, 101, 102)

3.2.1. Numération et formule sanguine (NFS).

*Les anomalies constatées dans la formule sanguine lors d' infection par *Haemobartonella felis* sont :

-une anémie généralement régénérative, normochrome ou hypochrome, macrocytaire avec anisocytose et réticulocytose. La présence d' une anémie arégénérative n' est cependant pas incompatible avec une hémobartonellose si celle-ci est secondaire ou dans sa phase initiale, quand l' anémie est encore récente ;

-un hématokrite qui semble varier parallèlement à la bactériémie ;

- la présence d' érythrocytes nucléés qui gine un trauma de la moelle osseuse probablement consécutif à l' hypoxie ;
- l' augmentation du nombre des corps de HowellJoly dans les érythrocytes ;
- une métarubicytose ;
- une variabilité du nombre de cellules blanches circulantes qui persiste longtemps après disparition des signes cliniques ;
- une augmentation du nombre de plaquettes circulantes.

*En cas d' infection par *Candidatus Mycoplasma haemominutum*", les altérations hématologiques sont absentes ou mineures : lorsque l' hématocrite diminue, il reste généralement dans les limites de la normale. Ces diminutions d' hématocrite peuvent survenir au cours de la primo-infection comme lors des épisodes de rechute.

3.2.2. Paramètres biochimiques.

Une augmentation des titres sanguins en bilirubine et alanine-amino-transférase (ALAT) est parfois observée.

3.2.3. Analyses urinaires.

Une bilirubinurie accompagne souvent la bilirubinémie.

3.3. Examens post-mortem.

Sont généralement constatées à l' autopsie :

- une émaciation ;
- une splénomégalie ;
- une hémossidérose microscopique ;
- une lymphadénite ;
- une hyperplasie médullaire ;
- une congestion passive du foie.

3.4. Diagnostic.

L' anamnèse ainsi que les signes cliniques et paracliniques sont généralement très évocateurs d' une hémobartonellose mais le diagnostic différentiel doit exclure les autres causes d' anémies régénératives sans hémorragie : l' anémie hémolytique auto-immune, l' anémie hémolytique due au FeLV, l' anémie hémolytique à corps de Heinz et la cytauxzoonose.

3.4.1. Culture.

La culture in vitro d'*Haemobartonella felis* est impossible. L' hémoculture ne permet donc ni d' affirmer ni d' infirmer la présence de cette bactérie dans le sang d' un chat suspect d' hémobartonellose.

3.4.2. Tests sérologiques. (2, 39)

En 1999, Alleman *et al.* ont étudié l'immunogénicité des antigènes d' *H. felis* par Western blot afin de caractériser la réponse humorale des chats à l'infection par cette bactérie et pour déterminer quel serait l'antigène le plus intéressant de cibler en vue de l'élaboration ultérieure de tests sérologiques. Cinq antigènes ont ainsi été identifiés pour la souche d'*H. felis* provenant de Floride. Leur poids moléculaire était de 150, 52, 47, 45 et 14 kDa. L'antigène le plus immunogène semble être celui de 14kDa. Cependant, aucune étude n'a été réalisée quant à la présence ou l'homogénéité de ces antigènes chez les autres souches d' *H. felis*. La sensibilité et la spécificité de ces antigènes n'ont pas été étudiées non plus.

Des tests sérologiques tels que l' immunofluorescence (IF) et l' ELISA sont possibles mais ils ne sont pas utilisés en routine.

Toutefois, les tests sérologiques permettent de mettre en évidence des anticorps spécifiques : les tests élaborés pour la détection d'*Haemobartonella felis* ne réagissent pas avec "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*" et inversement. Ces tests pourraient donc être développés en vue du diagnostic différentiel des deux espèces.

3.4.3. Frottis sanguins.

(10, 17, 20, 29, 37, 63, 73, 101)

Le diagnostic de certitude est obtenu en routine par visualisation des bactéries sur des frottis sanguins après coloration. C' est une méthode peu fiable car la quantité de parasites présents dans le sang sur les érythrocytes est très variable d' un jour à l' autre et parfois en l' espace de quelques heures. Toutefois, plus on fait de frottis (pour un même prélèvement et pour des prélèvements répétés dans le temps) et plus on utilise de colorations différentes plus on a de chances de visualiser des bactéries. De plus le sang doit être prélevé lors d' épisodes aigus et en dehors de tout traitement.

Les colorations possibles sont nombreuses : colorations de Giemsa, May-Gründwald-Giemsa, Wright, Leishman, Romanowski, ... La coloration par l' acridine orange est aussi possible mais nécessite une observation sous lumière UV, elle n' est donc utilisable que dans les laboratoires spécialisés.

Expérimentalement, la coloration de Giemsa ne permet de détecter que 50 p.cent des animaux infectés, la coloration de May-Gründwald-Giemsa permet d' en détecter 80 p.cent et la coloration par l' acridine orange permet d' en détecter 95 p.cent. La coloration de May Gründwald-Giemsa est donc la technique la plus intéressante en pratique courante.

Quelle que soit la coloration, la lecture n' est pas aisée car il y a une ressemblance des bactéries avec les corps de Howell-Joly, les précipitats de colorant, des débris cellulaires, ...

En coloration de Romanowski, le colorant et les débris cellulaires sont généralement réfractiles et les précipitats de taille variable, ce qui permet de les différencier des bactéries qui sont de petite taille et très basophiles. Les corps de Howell-Joly, outre le fait qu' ils sont intra-érythrocytaires, sont généralement plus gros et plus foncés que les bactéries.

Les frottis devront donc être examinés par un observateur averti pour limiter les confusions.

En coloration de May-Gründwald-Giemsa, les bactéries apparaissent bleu foncé à pourpre.

De plus, les hémobartonelles peuvent se détacher des érythrocytes surtout en cas d' exposition prolongée avec de l' EDTA. Ramsey *et al.* et Van Steenhouse *et al.* préconisent par conséquent de réaliser ces frottis avec du sang frais exempt d' anticoagulant et séché à l' air.

Une immunodépression liée à un statut FeLV positif, une splénectomie ou une corticothérapie par exemple augmente la probabilité de visualiser les bactéries sur les frottis.

Il reste très difficile de différencier *Haemobartonella felis* et "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*" par cette méthode car seule la taille de la bactérie peut permettre de faire la distinction entre les deux espèces.

3.4.4. Hybridation *in situ* sur coupes d'organes. (11)

Une technique d'hybridation *in situ* a été mise au point par Berent *et al.* en l'an 2000.

Des sondes oligonucléotidiques complémentaires d'une séquence spécifique d'*Haemobartonella felis* sont marquées avec de la biotine puis hybridées à l'ADN bactérien directement sur des coupes de tissus fixées. Le signal doit ensuite être amplifié par précipitation de tyramide biotinylée pour que la détection soit possible : le gène cible est le gène codant pour la fraction 16S de l'ARNr qui n'est présent qu'en 1 à 2 exemplaires chez *H. felis*, or la limite de détection de l'hybridation *in situ* est de 20 exemplaires du même gène. La précipitation de tyramide biotinylée ne nuit pas à la spécificité du test et augmente de 500 à 1000 fois la sensibilité de détection du signal.

Cette méthode permet de visualiser les bactéries sur les érythrocytes mais elle est trop lourde pour être utilisée en pratique courante. Elle a d'ailleurs principalement été mise au point afin d'apporter la preuve ultime qu'*H. felis* est bien l'agent causal de l'AIF.

3.4.5. La PCR. (10, 37, 39, 70)

Plusieurs techniques dérivées de la PCR ont été envisagées pour la détection d'*Haemobartonella felis* à partir d'échantillons cliniques.

Ces techniques ont généralement pour but d'amplifier tout ou partie du gène codant pour la fraction 16S de l'ARNr. En effet, ce gène, qui est absent des cellules eucaryotes et des mitochondries, est conservé chez toutes les eubactéries et contient des régions hypervariables dont les séquences sont caractéristiques pour chaque espèce.

En 1998, Messick *et al.* ont envisagé d'utiliser une technique basée sur l'amplification du gène codant pour la fraction 16S de l'ARNr dans son intégralité. Les produits d'amplification étaient ensuite identifiés par migration sur gel après digestion par des enzymes de restriction (analyse du RFLP). Toutefois, l'utilisation de cette technique sur des échantillons cliniques

poly-contaminés est difficilement envisageable parce que cette technique utilise des sondes universelles qui amplifieraient le gène codant pour la fraction 16S de l'ARNr de toute bactérie présente dans l'échantillon, quelle que soit son espèce.

Au cours de la même étude, Messick et al. ont aussi envisagé de n'amplifier qu'une partie de ce gène. Ils ont alors isolé les séquences qui sont spécifiques d'*Haemobartonella felis* au sein du gène codant pour la fraction 16S de l'ARNr, avant d'amplifier une de ces séquences grâce à des sondes sélectionnées dans les régions hypervariables V1 et V9. Ces sondes permettent donc d'amplifier une séquence du gène codant pour la fraction 16S de l'ARNr qui est caractéristique d'*H. felis*. Il ne pourra donc y avoir amplification que si le chat est infecté par *H. felis*.

Cette technique est facile à mettre en œuvre et utilisable sur une grande variété d'échantillons cliniques incluant le sang périphérique. De plus, les résultats obtenus sont reproductibles, sensibles et spécifiques : Messick et al. ont prouvé que cette technique permet de différencier *Haemobartonella felis* des espèces qui lui sont génétiquement le plus proche telles que *Eperythrozoon suis*, *Bartonella baciliformis* ou *Mycoplasma genitalium* et la limite de détection est de 50 à 704 bactéries, ce qui est comparable à la sensibilité des tests de détection par PCR mis au point pour d'autres espèces bactériennes.

Par la suite, Foley *et al.* ont montré que ces techniques d'amplification spécifique s'avèrent être un bon outil diagnostique pour détecter une hémobartonellose sub-clinique et pour suivre le traitement. Grâce à cette méthode, on obtient des résultats positifs avant l'apparition des symptômes, avant que les bactéries ne soient visualisables sur frottis sanguins ou que la séroconversion ne soit détectable. La PCR permet la détection de l'infection avant, pendant et après les pics de bactériémie, la seule limite se situant pendant et juste après un traitement antibiotique.

En outre, la PCR permet de distinguer les infections à *Haemobartonella felis* et à "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*". Son utilisation devrait donc apporter des éclaircissements quant aux prévalences respectives de ces deux bactéries ainsi qu'à leur importance clinique réciproque.

La PCR présente donc un intérêt clinique et épidémiologique.

D'autres procédés de biologie moléculaire tel que le *Southern Blot* pourraient à l'avenir se montrer encore plus sensibles, s'ils sont développés.

3.5. Traitement.

3.5.1. Antibiotiques (29, 39, 63, 101, 104)

La culture des hémobartonelles étant impossible, leur antibiotype ne peut pas non plus être déterminée.

De façon générale, les tétracyclines sont utilisées pour leur action bactériostatique par blocage des synthèses protéiques, ce qui permet de diminuer la charge bactérienne afin que la RI puisse juguler l' infection.

L' oxytétracycline est injectée par voie intramusculaire (IM) ce qui permet sa libération graduelle dans le sang mais elle est mal tolérée localement.

Il est donc préférable d' utiliser la doxycycline qui a une demi-vie sérique plus longue que les autres et dont la tolérance est meilleure du fait de son excrétion biliaire sans cycle entéro-hépatique.

L' enrofloxacin est actuellement testée pour connaître son intérêt pour le traitement de l' hémobartonellose féline : elle pourrait être aussi efficace que les tétracyclines voire plus car elle est bactéricide. Le docteur Winter a traité 10 chats par de l' enrofloxacin à la dose de 2,5 mg/kg/j en 1 prise quotidienne pendant 14 jours et a obtenu une réponse rapide au traitement dans tous les cas.

Le chloramphénicol est moins efficace que les tétracyclines contre *Haemobartonella felis* et ne doit pas être utilisé en raison du risque d' aplasie médullaire lié à son utilisation, ce qui serait catastrophique chez un sujet anémié.

Le thiarcéarsamide est efficace, mais présente une toxicité hépatique et rénale non négligeable.

3.5.2. Corticoïdes (2,10, 63)

Les corticoïdes sont utilisés pour diminuer la phagocytose à court terme et pour leur effet immunodépresseur dans le but d' allonger la durée des érythrocytes. La part que prennent la phagocytose et la RI dans la pathogénie et la guérison sont inconnues; il est donc difficile de déterminer dans quelle mesure ce traitement est intéressant.

En 1999, Alleman *et al.* ont dû avoir recours à la production d'*Haemobartonella felis* par des chats infectés expérimentalement. Pour obtenir une bactériémie plus importante et réduire la sévérité des symptômes, ils ont administré une dose de 10 mg/kg de méthylprednisolone à des chats splénectomisés. Bien que présentant une bactériémie dépassant par moments les 80 p.cent, ces chats n'ont pas développé de signes cliniques et ont gardé un hémocrite stable.

3.5.3. Recommandations (17, 39)

Un traitement à base de doxycycline à 5 mg/kg toutes les 8 heures pendant 21 jours auquel s'ajouteront un traitement symptomatique (transfusion, perfusion glucosée, ...) et éventuellement une corticothérapie en fonction des moyens du propriétaire et de la réponse clinique au traitement semble constituer la meilleure thérapie de l' Anémie Infectieuse Féline. Dans le cas de souches résistantes au traitement, l' utilisation de chlorpromazine à la dose de 2 mg/kg/j pendant 8 jours ou de métronidazole à la dose de 40 mg/kg/j pendant 21 jours est conseillée.

3.6. Pronostic.

3.6.1. *Haemobartonella felis*. (17, 29)

Le taux de mortalité consécutif à une infection aiguë oscille entre 25 et 33 p.cent selon les auteurs. La mort est due à l' anémie en elle-même et aux conséquences toxiques sur le foie et les reins de l' hémolyse intravasculaire.

3.6.2. "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*". (37)

Expérimentalement, "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*" cause, au plus, une baisse de l'état général et aucune mortalité n'a jamais été associée à cette bactérie, même en cas de co-infection avec les virus FeLV et/ou FIV.

3.7. Prophylaxie.

La seule mesure possible est sanitaire : la lutte contre les puces (cf *infra*). Leur élimination de l'environnement de l'animal étant illusoire, un contrôle le plus rigoureux possible de la population de puces, surtout dans les effectifs où cohabitent de nombreux animaux est souhaitable mais l'efficacité d'une telle mesure dans la lutte contre l'hémobartonellose n'est pas démontrée et ne peut qu'être extrêmement limitée.

Il n'existe pas de vaccin contre l'hémobartonellose féline.

4. Epidémiologie.

4.1. Espèces sensibles. (37)

Haemobartonella felis est une bactérie infectant exclusivement le chat mais il existe d'autres Hémobartonelles pathogènes dans d'autres espèces (par exemple *Haemobartonella canis* chez le chien). Il a été démontré que les rats, les souris, les porcs, les bovins, les ovins et les chiens sont non réceptifs à *Haemobartonella felis*.

4.2. Habitat. (37)

Toutes les hémobartonelles sont des parasites stricts et *Haemobartonella felis* n'est jamais présente dans le milieu extérieur. La transmission vectorielle ayant été prouvée pour certaines hémobartonelles, la survie de certaines espèces de cette famille est donc possible au sein d'arthropodes, mais rien n'a été démontré pour *Haemobartonella felis*.

4.3. Répartition géographique. (37)

**Haemobartonella felis* a une répartition géographique mondiale.

*La répartition géographique de "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*" est encore peu connue : la bactérie n' a pour l' instant été détectée qu' aux États-Unis et au Royaume-Uni, les seuls pays où elle ait été recherchée.

4.4. Prévalence et incidence. (37)

4.4.1. *Haemobartonella felis*.

Aucune étude fiable n' a pu être menée sur la prévalence et l' incidence de *Haemobartonella felis* en raison de la difficulté à détecter la bactérie avant la mise au point des tests sérologiques et par PCR. L' utilisation de ces tests pour d' éventuelles études futures permettrait d' en savoir plus sur ces données épidémiologiques.

4.4.2. "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*".

En 2001, une étude menée aux Etats-Unis sur 220 chats a montré que 13,8 p.cent des 138 chats sains et 11 p.cent des 82 chats suspects d' AIF étaient porteurs de "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*".

Aucune autre étude n' a été publiée.

4.5. Modes de contamination (29, 37, 63, 101)

*En ce qui concerne *Haemobartonella felis*, il existe plusieurs modes de contamination probables :

- par les insectes hématophages et principalement la puce (l' hypothèse la plus probable) ;
- par les morsures mais, la salive n' étai pas considérée comme infectante, c' est un transfert de sang qui est supposé être à l' origine de la contamination, même si expérimentalement il faut 2 à 5 ml de sang pour contaminer un chat ;

- par une transmission verticale : in utero, lors du part ou par la lactation ;
- par une transfusion, car expérimentalement, le sang est infectant par les voies parentérales et per os (d' où la suspicion des morsures). Le sang reste d' ailleurs infectant après passage dans l' azote liquide.

L' urine et la salive sont à priori non infectantes.

*Les modes de transmission de "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*" sont inconnus mais il est probable qu' ils seraient similaires à ceux de *Haemobartonella felis*.

4.6. Vecteurs (17, 37)

Le fait que le mode de contamination soit principalement vectoriel n' est pas prouvé mais très fortement suspecté. Cette suspicion est notamment due au fait qu' il est démontré :

- qu' *Haemobartonella canis* peut être transmise par *Rhipicephalus sanguineus*, tique chez laquelle il a même été mis en évidence une transmission trans-stadiale et trans-ovarienne,
- qu' *Haemobartonella muris* peut-être transmise par *Polypax spinulosa* et qu' *Haemobartonella felis* peut être transmise par transfusion.

Le vecteur le plus suspect étant la puce (*Ctenocephalides felis*).

4.7. Réservoir

Haemobartonella felis est un parasite exclusif du chat dont le réservoir est donc aussi exclusivement le chat.

5. Conséquences sanitaires.

Haemobartonella felis n' est apparemment pas transmissible à l' homme, l' infection féline n' a donc aucune conséquence sanitaire.

6. Conclusion.

Haemobartonella felis est une bactérie qui a une réelle importance en médecine vétérinaire car même si le pronostic de l' Anémie Infectieuse Féline est généralement bon, il devient très réservé en cas d' association avec les virus FeLV et FIV. L' infection aiguë par *Haemobartonella felis* ne peut donc jamais être considérée comme bénigne. Toutefois, du fait de la confusion avec "*Candidatus Mycoplasma haemominutum*", de l' impossibilité de la cultiver et de la difficulté de la diagnostiquer à l' heure actuelle, *H. felis* reste relativement méconnue et de nombreuses zones d' ombre persistent sur l' AIF.

CHAPITRE 2 : LE GENRE *BARTONELLA*.

1. Preamble.

La maladie des griffes du chat (MGC) ou "*Cat Scratch Disease*" (CSD) est connue depuis 1932 mais n' a été décrite par Robert Debré qu' en 1950 comme une adénopathie survenant dans le territoire de drainage d' une griffure ou d' une morsure de chat. La MGC est bénigne chez les personnes non immunodéprimées, mais il existe des formes inhabituelles plus sévères: l' infection est volontiers plus grave chez les sujets immunodéprimés.

De nombreux agents infectieux ont été tour à tour soupçonnés dans l' étiologie de la MGC, puis écartés : des *Chlamydiaceae*, des bactéries du genre *Myagawanella*, *Leptothrix* ou *Leptothrichia*, des mycobactéries atypiques, *Rothia dentocariosa*, l' herpes virus félin de type I, le virus de la PIF, le FeLV, le virus de la panleucopénie féline, ...

D' abord attribuée à *Afipia felis*, le véritable agent de la MGC, *Bartonella henselae*, n' a été identifié qu' au début des années 90. Récemment l' implication d' une autre bactérie, *Bartonella clarridgeiae*, a été démontrée.

Les autres noms de cette maladie sont : "maladie des griffures du chat", "syndrome des griffures du chat", "fièvre du chat" ou "lymphoréticulose bénigne d' inoculation".

En 1988, English *et al.* ont isolé une bactérie à partir de nœuds lymphatiques de patients atteints de MGC et nommèrent cette bactérie *Afipia felis*. Des études épidémiologiques ont par la suite montré qu'*Afipia felis* n' est pas en cause ou tient un rôle réellement mineur dans l' étiologie de la MGC.

En 1992, Regnery *et al.* et Welch *et al.* décrivent une nouvelle espèce qu' ils nomment *Rochalimaea henselae*. Cette bactérie est dans un premier temps reconnue comme agent étiologique d' angiomatose bacillaire ou de péliose chez des patients atteints du SIDA puis, en 1992, comme agent étiologique de la MGC.

En 1992, *Rochlimaea henselae* est renommée *Bartonella henselae*. Il est alors démontré quelle est responsable de plus de 80 p.cent des cas de MGC.

En 1995, *Bartonella clarridgeiae* est isolée d' un chat dont le propriétaire était atteint de MGC. Des analyses sérologiques suggèrent que cette bactérie est peut être responsable de certains ces cas de MGC.

Dans ce chapitre, nous étudieront en priorité les deux principales espèces isolées chez le chat : *Bartonella henselae* et *Bartonella clarridgeiae*.

2. Données fondamentales.

2.1. Taxonomie. (25, 26, 31, 35, 37, 51, 52, 88, 96, 108)

Avant 1993, les bactéries du genre *Rochalimaea*, dont *Rochalimaea henselae*, étaient placées au sein de la tribu des *Rickettsiaceae* avec les genres *Coxiella* et *Rickettsia*. Le genre *Bartonella* était quant à lui placé dans la famille des *Bartonellaceae* avec le genre *Grahamella*.

En 1993, des études d'hybridation ADN-ADN et des séquences des gènes codant pour la fraction 16S de l'ARNr ont montré que le genre *Rochalimaea* et le genre *Bartonella* ne forment qu'un seul et même genre. Les espèces du genre *Rochalimaea* (*R. elizabethae*, *R. henselae*, *R. quintana* et *R. vinsonii*) sont alors transférées au sein du genre *Bartonella* (qui ne comptait qu'une seule espèce *B. bacilliformis*). Les études phylogénétiques menées en 1993 ont aussi démontré que le genre *Bartonella* n'appartient pas aux rickettsiales, que les bartonelles appartiennent à la sous-division alpha des proteobactéries et que les genres les plus proches de *Bartonella* sont *Brucella* et *Agrobacterium*.

En 1994, il est démontré que les espèces du genre *Grahamella* (*G. peromysci*, *G. talpae*, *G. doschiaae*, *G. grahamii*, *G. taylorii*) sont en fait des bartonelles et sont transférées au sein du genre *Bartonella*.

En 1996, Lawson et Collins décrivent une nouvelle bartonelle, *Bartonella clarridgeiae*.

En 1999, Droz *et al.* décrivent une nouvelle espèce, *B. koehlerae*, isolée du sang de deux chatons vivant dans le même foyer dans la région de San Francisco. *B. koehlerae* est très proche de *B. henselae* mais les deux espèces ont pu être différenciées sur la base d'analyses phénotypiques et génomiques. Depuis sa description, *B. koehlerae* n'a fait l'objet d'aucune autre publication.

Aujourd' hui, le genre *Bartonella* regroupe les espèces bactériennes anciennement classées au sein des genres *Rochalimaea* et *Grahamella* et des bactéries décrites depuis 1993 et comprend 18 espèces dont *B. alsatica*, *B. bacilliformis*, *B. birtlesii*, *B. clarridgeiae*, *B. doshiae*, *B. elizabethae*, *B. grahamii*, *B. henselae*, *B. koehlerae*, *B. peromysci*, *B. quintana*, *B. schoenbuchensis*, *B. talpae*, *B. taylorii*, *B. tribocorum* et *B. vinsonii*.

L'étude du gène codant pour la fraction 16S de l'ARNr a permis de répartir les souches de *B. henselae* en deux groupes appelés génotypes I et II. Ces deux groupes pourraient en fait constituer deux sous-espèces. La prévalence des deux génotypes est variable selon les pays. Le génotype I pourrait être plus virulent que le génotype II.

Des études portant sur divers gènes et combinant différentes techniques d'analyse génomique ont montré qu'il existe en fait de nombreux variants au sein de l'espèce *B. henselae*.

En France, sur les 50 souches isolées en 1997 par Heller *et al.*, 17 appartenaient à *B. henselae* type I, 18 appartenaient à *B. henselae* type II et 15 appartenaient à *B. clarridgeiae*.

Les chats peuvent être co-infectés par *B. henselae* type I et type II ou par *B. henselae* et *B. clarridgeiae*.

2.2.Morphologie. (37, 96)

Les bartonelles sont des bacilles ou coccobacilles polymorphes à Gram négatif.

B. henselae est un petit bacille immobile parfois légèrement incurvé de 0,5 à 0,6 µm de diamètre pour 1 à 1,2 µm de longueur .

B. clarridgeiae est un petit bacille ou coccobacille légèrement incurvé de 0,5 µm de diamètre pour 1,2 µm de longueur qui possède une ciliature polaire d' environ trois flagelles.

2.3.Caractéristiques biochimiques et culturales. (16, 37, 96, 110)

2.3.1.Caractéristiques biochimiques de Bartonella henselae.

Comme toutes les bartonelles, *B. henselae* est aérobie.

B. henselae est oxydase et uréase négative. Elle est catalase négative ou faiblement positive.

Elle ne fermente pas les sucres.

B. henselae métabolise la glycine, la glycyglycine, la glycine-L-arginine, la L-arginyl-L-arginine, la L-lysyl-L-alanine, la L-alanine.

2.3.2. *Caractéristiques biochimiques de Bartonella clarridgeiae.*

Comme toutes les bartonelles, *B. clarridgeiae* est aérobie.

B. clarridgeiae est catalase, oxydase et nitrate réductase négative. Elle ne fermente pas les sucres.

B. clarridgeiae métabolise la leucyl-glycine, la glycyglycine, la glycine, la L-leucine, la proline, la phénylalanine, l'arginine, la sérine, le L-tryptophane, la méthionine et la L-lysine

2.3.3. *Caractéristiques culturales de Bartonella henselae.*

La croissance optimale est obtenue sur des milieux additionnés de 5 p.cent de sang de mouton ou de lapin avec une incubation à 35°C, dans une atmosphère humide, enrichie en CO₂.

Lors de la première culture, les colonies sont très petites, sèches, blanches, irrégulières, en choux-fleurs et adhèrent à la gélose. Après plusieurs cultures successives, les colonies deviennent lisses, brillantes et adhèrent moins à la gélose. Dans les conditions optimales, les colonies apparaissent en 5 à 15 jours minimum lors de la première culture mais apparaissent plus vite lors des cultures suivantes.

Il est aussi possible de cultiver *B. henselae* sur cellules endothéliales humaines, cellules Vero, cellules HeLa, cellules L929, cellules de carcinomes humains. La culture nécessite 10 à 15 jours. Lors de culture sur cellules Vero, *B. henselae* a été localisée principalement à l'intérieur des cellules : les bactéries se regroupent en grappes de nombreuses bactéries à proximité du noyau de la cellule Vero.

2.3.4. *Caractéristiques culturales de Bartonella clarridgeiae.*

B. clarridgeiae est cultivable sur gélose cœur-cerveille, gélose *Brucella*, gélose Columbia, gélose Schaedler et gélose trypticase soja enrichis de 5 à 10 p.cent de sang de mouton et sur gélose chocolat. L' incubation se fait à une température de 30 à 35°C dans une atmosphère humide. Il n' est pas nécessaire d' enrichir l' atmosphère en CO₂.

La croissance optimale est obtenue pour les géloses cœur-cerveille enrichie de 10 p.cent de sang de mouton et Columbia enrichie de 5 p.cent de sang de mouton, avec une incubation à 35°C sans CO₂. On obtient alors des colonies de 1 à 2 mm de diamètre en 10 à 20 jours.

Lors de la première culture, les colonies sont blanches et irrégulières, en choux-fleurs, et adhèrent à la gélose. Après plusieurs cultures successives, les colonies deviennent lisses et circulaires.

Il est aussi possible de cultiver *B. clarridgeiae* sur cellules Vero.

2.4. Physiopathologie. (37, 58, 69)

2.4.1. Cellules cibles.

Les bartonelles sont des bactéries intracellulaires facultatives.

B. henselae a un tropisme pour les érythrocytes de l' homme et du chat, la peau, le tissu osseux et les cellules endothéliales humaines.

2.4.2. Pathogénie.

B. henselae a la capacité de pénétrer dans les érythrocytes. Chez *Bartonella bacilliformis*, il a été démontré que l' invasion des érythrocytes est conditionnée par deux protéines IalA et IalB codées par le locus *ialAB*. Après l' introduction du locus *ialAB* dans le génome d' *Escherichia coli* ces bactéries se sont révélées capables de pénétrer dans des érythrocytes. *B. henselae* possède le locus *ialAB*. Le processus d'invasion des érythrocytes est lent : in vitro, il faut plus de 8 heures avant qu'un nombre significatif de bactéries soit détectées dans les cellules. In vitro, le taux de bactéries qui pénètrent dans les érythrocytes félines oscille entre 2 et 20 p.cent. *B. henselae* possède aussi la capacité d' adhérer aux cellules épithéliales et endothéliales et de les coloniser. In vitro, *B. henselae* présente aussi une activité angiogénétique qui pourrait expliquer l' importante prolifération endothéliale observée in vivo dans les cas d' angiomatose et de péliose bacillaire

Aucun signe d' hémolyse intravasculaire n' accompagne les cas d' anémie, la baisse de l' hématokrite semble donc due à une phagocytose extravasculaire des érythrocytes infectés par le système immunitaire.

La cyclicité de la bactériémie pourrait être liée à une séquestration tissulaire des cellules infectées.

3.Données cliniques.

3.1.Bactériémie. (1, 46, 59, 96, 108)

Ce sont les chatons qui développent les plus fortes bactériémies, parfois supérieure à 10 millions d' UFC par millilitre de sang. Les chatons ont 7 fois plus de chances que les chats adultes de présenter une bactériémie élevée (supérieure à 1 000 UFC/ml).

La bactériémie s' installe deux à trois semaines après inoculation et dure généralement deux à trois mois mais peut aussi persister beaucoup plus longtemps. La bactériémie persiste généralement plus longtemps chez les chats infectés naturellement que chez les chats infectés expérimentalement : les souches de bartonelles perdent peut-être de leur virulence lorsqu'elles sont conservées et cultivées en laboratoire.

En 1998, Yamamoto *et al.* ont inoculé différentes souches de bartonelles à des chats et ont étudié l'évolution de leur bactériémie. Les chats qui ont été bactériémiques après une première inoculation ne redeviennent pas bactériémiques si on leur inocule une deuxième fois la même souche de bartonelles mais ils redeviennent bactériémiques s'ils sont exposés à une autre souche. Il n'y a de protection croisée ni entre *B. henselae* et *B. clarridgeiae* ni entre *B. henselae* type I et *B. henselae* type II. Toutefois, lorsque deux souches différentes sont inoculées successivement, la durée de la deuxième bactériémie est beaucoup plus courte et on observe une augmentation rapide et forte du taux d'anticorps après la seconde inoculation. Une protection partielle des chats déjà exposés à une autre bartonelle pourrait donc exister. Ceci expliquerait pourquoi les chatons, qui sont probablement exposés aux bartonelles pour la première fois, présentent une bactériémie plus importante que les chats adultes.

Yamamoto *et al.* ont aussi observé que les rechutes sont plus fréquentes et plus irrégulières et que la durée de la bactériémie est plus variable lors des infections à *B. clarridgeiae*.

3.2.Symptômes. (37, 46, 58, 60, 71, 77)

Expérimentalement, l' infection aiguë par *B. henselae* est le plus souvent sub-clinique mais des symptômes ont parfois pu être observés chez les chats ou les chatons infectés.

Les symptômes sont identiques chez les chatons et chez les chats adultes, mais les symptômes apparaissent plus lentement chez les chatons.

Ces symptômes sont :

- *une rougeur et/ou une papule au site d'inoculation ;
- *une fièvre transitoire persistant pendant 2 à 6 jours ;
- *des troubles neurologiques centraux : des troubles du comportement tels que de l'agressivité ou une absence de réponse aux stimuli extérieurs, une baisse de la proprioception consciente, une perte de sensibilité tactile, un déficit des réactions posturales. Les analyses du LCR étaient normales ;
- *des troubles digestifs : anorexie, diarrhée, vomissements ;
- *des troubles oculaires avec une opacification focale et transitoire du cristallin et une dégénérescence vitrée péri lenticulaire ;
- *une hypertrophie des nœuds lymphatiques poplités ;
- *la présence de micro abcès dans le foie et la rate.

Ces signes cliniques présentés par les chats sont très proches de ceux observés chez l'homme en cas de MGC.

Chez les chats naturellement infectés par *B. henselae*, *B. clarridgeiae* ou les deux, une baisse de la fertilité femelle et un taux d'avortement supérieur par rapport aux chats sains ont aussi été constatés. Cette baisse de fertilité et cette augmentation du taux d'avortements ont pu être reproduits expérimentalement.

Lors d'infections chroniques par *B. henselae* induites expérimentalement, des lésions de néphrite interstitielle sont souvent observées. De plus, de l'ADN bactérien a été détecté dans les reins de chats infectés naturellement et des bactéries vivantes ont pu être isolées d'échantillons d'urine de chat. Enfin, il a été démontré que *B. henselae* est capable de survivre plus de 48 heures dans de l'urine de chats. Or, l'insuffisance rénale chronique (IRC) et l'infection par *B. henselae* sont toutes les deux des affections extrêmement fréquentes dans l'espèce féline, il serait donc intéressant d'étudier si un lien de cause à effet existe entre bartonellose et IRC.

De même, *B. henselae* a pu être visualisée et son ADN a pu être détecté dans de nombreux tissus et organes tels que l'encéphale, le foie, le cœur, ... L'infection chronique par cette bactérie pourrait donc être la cause de nombreuses affections touchant ces organes et considérées comme idiopathiques.

Les conséquences cliniques à long terme des infections chroniques à *B. henselae* n'ont jamais été étudiées. Le risque réel que cette bactérie fait peser sur la santé du chat est donc inconnu.

3.3.Examens complémentaires. (58, 60)

3.3.1.Numération et formule sanguine.

Les anomalies rencontrées sont :

- *une anémie régénérative avec anisocytose, polychromasie, présence d' érythrocytes nucléés pouvant persister pendant 2 à 3 semaines ;
- *une éosinophilie présente même chez des chats conservés en laboratoire et contrôlés exempts de puces et de parasites intestinaux ;
- *une neutrophilie.

3.3.2.Analyse histologique des lésions. (14, 72, 76, 81)

Les lésions observées sur tissus de biopsies ou de ponctions associent des granulomes nécrotiques, des infiltrats inflammatoires et des micro-abcès entourés d' infiltrats lymphocytaires de cellules géantes multinucléées. Cet examen n' est pas utilisé car il est beaucoup trop invasif compte tenu de la faible gravité des symptômes.

3.4.Examens post-mortem. (46, 60)

Les lésions histologiques observées par à l'autopsie de chats infectés expérimentalement en 1999 étaient :

- *une hyperplasie des nœuds lymphatiques ;
- *une hyperplasie folliculaire de la rate ;
- *une hépatite ;
- *une cholangite ;
- *une myocardite ;
- *une néphrite interstitielle.

Le foie, les canaux biliaires, le myocarde et les reins étaient tous fortement infiltrés par des lymphocytes. Ces lésions ont pu être observées même chez des chats n'ayant jamais présenté le moindre symptôme clinique et pour lesquels les hémocultures sont restées négatives mais au cours de cette étude, de l'ADN bactérien a été mis en évidence dans le sang, l'encéphale, les nœuds lymphatiques, le myocarde, le foie et les reins des 18 chats utilisés pour l'expérience.

En 1997, Guptil *et al.* ont, quant à eux, observé :

- *une hyperplasie lymphoïde de la rate et des micro-abcès disséminés dans toute la pulpe rouge ;
- *des granulomes nécrotiques et une hyperplasie lymphoïde atteignant d'abord le cortex puis les follicules des nœuds lymphatiques ;
- *le foie présentait des zones de nécroses et une infiltration par des granulocytes neutrophiles.
- *une néphrite pyogranulomateuse ;
- *une myocardite interstitielle.

3.5.Diagnostic.

(14, 16, 21, 37, 40, 41, 56, 58, 60, 68, 72, 77, 81, 84, 86, 96, 105)

3.5.1.Culture et isolement.

La culture des bartonelles est particulièrement difficile et nécessite des conditions d' incubation inhabituelles mais il est possible d' améliorer la sensibilité de la culture par la lyse des cellules de l' hôte, ce qui permet de libérer les bactéries intracellulaires. La lyse des cellules peut être obtenue par méthode chimique, congélation-décongélation ou centrifugation-lyse.

Lors de culture sur gélose, la longue incubation en atmosphère humide accroît les risques de contamination des milieux mais l' ajout d' amphotéricine B et l' emballage des boîtes dans du parafilm permettent de limiter ces risques.

Bien que permettant d' augmenter les chances d' isolement, l' ensemencement de cultures cellulaires n' est généralement utilisé que par les laboratoires spécialisés.

Les tubes pour hémoculture sont utilisables mais les bartonelles ne dégagent pas assez de CO₂ pour être détectées par les automates, la détection des bactéries passe donc soit par l' observation d' échantillons colorés par l' acridine orange, soit par l' ensemencement sur milieux gélosés. Cette technique permet de déterminer le nombre d' UFC présentes par millilitre de sang.

La culture de *Bartonella henselae* a aussi été réalisée sur un milieu liquide entièrement chimique : un milieu RMPI 1640 (composé d'acides aminés et de vitamines) modifié. La culture de *B. henselae* est plus rapide sur ce milieu que sur les milieux gélosés.

Les techniques d'identification biochimique ne permettent pas toujours de différencier les différentes espèces de *Bartonella*, elles présentent donc que très peu d'intérêt diagnostic.

La culture et l'isolement restent une méthode diagnostique peu sensible : du sang à partir duquel toute culture avait donné un résultat négatif a permis d'induire une bactériémie après injection à des chats ou des souris. Le niveau de détection des bartonelles par la culture est donc supérieur à la dose minimale infectante.

3.5.2. Techniques sérologiques.

Les anticorps apparaissent quelques jours après la bactériémie et persistent plusieurs semaines après disparition de la bactériémie, ils n'ont pas de réel effet protecteur. Ceci explique pourquoi un faible pourcentage de chats bactériémiques sont trouvés séronégatifs.

Une réaction sérologique positive n'est donc pas systématiquement corrélée à une bactériémie. De plus, une baisse des titres en anticorps précédant une recrudescence de bactériémie a pu être observée. A l'inverse, une élévation des titres en anticorps peut précéder une baisse de la bactériémie.

Les anticorps anti-*Bartonella* sont recherchés par immunofluorescence indirecte ou par ELISA.

Les antigènes peuvent être obtenus soit à partir de bactéries cultivées sur milieu gélosé soit à partir de bactéries cultivées sur cultures cellulaires mais les titres en anticorps varient suivant le mode de préparation. De plus, il existe des différences de résultats certainement liées aux différences antigéniques observées au sein des souches de *Bartonella henselae*. Des réactions croisées entre *B. henselae* et *B. quintana*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae* et *Chlamydophila psittaci* sont possibles. Les infections à *B. clarridgeiae* ne sont pas toujours détectables par les tests sérologiques basés sur des antigènes de *B. henselae*.

Les principaux antigènes reconnus par le chat lors d'infections par des bartonelles ont récemment été déterminés par Western blot. Certains de ces antigènes ont été reconnus comme spécifiques d'espèce et même de type. Ces antigènes spécifiques d'espèce pourraient donc être prochainement utilisés pour développer des tests sérologiques présentant une meilleure spécificité.

Chez le chat, l'immunofluorescence est la technique la plus utilisée avec un titre seuil de 1/64. La valeur prédictive positive de ce test est comprise entre 39 et 46 p.cent et la valeur prédictive négative est comprise entre 90 et 96 p.cent.

3.5.3. Techniques génomiques.

De nombreuses techniques ont été développées à partir de la PCR afin de diagnostiquer les infections dues aux différentes espèces du genre *Bartonella*.

La PCR permet d'amplifier des séquences génomiques qui sont conservées au sein de toutes les espèces de bartonelles mais présentent des variations spécifiques d'espèce. Les gènes d'intérêt pour le diagnostic des bartonelloses sont : le gène codant pour la fraction 16S de l'ARNr, le gène *gltA* qui code pour la citrate synthétase, le gène *ribC* qui code pour la riboflavine synthétase, le gène *htrA* qui code pour une protéine de choc thermique de 60kDa, la région 3' du gène *ftsZ* qui code pour une protéine impliquée dans la réplication bactérienne. Des séquences non codantes telles que l'espace intergénique 16S-23S ou les séquences ERIC (Enterobacterial Repetitive Intergenic Consensus) présentent elles aussi un intérêt diagnostique.

Le séquençage, l'étude des RFLPs ou, plus récemment l'utilisation d'une méthode immuno-enzymatique, permettent ensuite d'analyser la séquence des amplicons afin d'identifier l'espèce bactérienne en cause.

L'amplification de l'espace intergénique 16S-23S présente l'avantage de ne pas nécessiter la mise en œuvre d'une de ces méthodes d'analyse des produits de PCR car le produit d'amplification de cette région a une taille différente pour chaque espèce du genre *Bartonella*, l'identification de l'espèce bactérienne ne repose donc plus sur la séquence des amplicons mais sur leur taille. Cette méthode permet d'établir le diagnostic d'espèce des bartonelloses en une seule étape. De plus, cette technique permet de dépister tous les animaux porteurs de plus de 50UFC/ml de sang et 80 p.cent des animaux porteurs de 10 à 30UFC/ml de sang.

Ces tests permettent de différencier les différentes espèces de bartonelles et peuvent être pratiqués sur de nombreux types d' échantillons biologiques tels que les tissus de biopsie, le sang ou les puces.

Il est également possible de différencier les différentes souches de *B. henselae* par cette méthode.

Aux Etats Unis, un test basé sur l'amplification du gène codant pour le récepteur bactérien qui permet à *B. henselae* de se fixer sur les érythrocytes est commercialisé. Il coûte environ 30 dollars, ne demande que 2 ml de sang et permet d'obtenir un résultat en 24 h. Il a aussi été démontré que ce test est trois fois plus sensible que la culture pour le diagnostic de bartonellose chez le chat.

3.5.4.Frottis sanguins, calques et coupes tissulaires.

La détection de bartonelles sur frottis sanguins, calques et coupes de tissus de biopsie colorés par l' acridine orange ou après coloration argentique de Warthin-Starry ou de Brown-Hopps-Gram est aussi possible.

Cependant, ces méthodes de coloration sont très peu sensibles et nécessitent un équipement qui les rend inutilisables pour le diagnostic de routine.

La coloration de Wright semble inefficace.

3.6.Traitement. (37, 59, 96)

Etant donné la faible gravité des symptômes présentés par les chats bactériémiques, le traitement des chats n'est généralement pas dicté par l'état clinique de l'animal mais plutôt par l'état immunitaire de son propriétaire : le traitement des infections des chats *par B. henselae* est le plus souvent instauré pour protéger un propriétaire immunodéprimé.

Antibiotiques auxquels <i>B. henselae</i> est sensible	Antibiotiques auxquels <i>B. henselae</i> est moins sensible
gentamicine, tobramycine, amikacine, pénicilline G, amoxicilline, association amoxicilline-acide clavulanique, ticarcilline, céfotan, céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, imipénème, érythromycine, azithromycine, clarithromycine, roxithromycine, tétracycline, doxycycline, sparfoxacine, ciprofloxacine, pefloxacine, rifampicine, association triméthoprime-sulfaméthoxazole	Oxacilline, céfalotine, clindamycine, vancomycine, fosfomycine, colistine.

Tableau II: Antibiotypie de *B. henselae* sur milieu gélosé.

La fosfomycine, la vancomycine, la clindamycine, la céfalotine, l' oxacilline et la colistine ne sont donc pas utilisable pour le traitement de bartonelloses, leurs concentrations minimales inhibitrices sont trop élevées.

Parmi les antibiotiques actifs in vitro, seuls les aminosides sont bactéricides.

Sur cellules Vero, la sensibilité de *B. henselae* aux macrolides et aux aminosides a été confirmée.

Cependant, l' activité de ces antibiotiques in vitro ne garantit pas leur efficacité in vivo, seuls des essais cliniques permettent de s' assurer de l' intérêt de l' utilisation d' un antibiotique pour le traitement des bartonelloses.

Chez le chat, un traitement standard à base de tétracycline, de doxycycline, de lincomycine, d' érythromycine ou d' enrofloxacin permet de faire baisser le nombre de bactéries présents dans le sang mais ne permet pas de stériliser les animaux ni de réduire la durée de la bactériémie. L' utilisation d' enrofloxacin à haute dose et sur une longue durée (4 à 6 semaines) pourrait permettre de stériliser certains chats.

La position intracellulaire des bactéries peut expliquer l' inefficacité relative des traitements antibiotiques.

3.7.Pronostic.

Lors d' infection naturelle aiguë par des bartonelles, le chat ne présente que peu fréquemment des symptômes. Ces symptômes sont toujours modérés et disparaissent toujours spontanément, en peu de temps, sans séquelles. Le pronostic est donc très favorable.

3.8.Prophylaxie. (59, 96, 108)

Lutter contre les puces et éviter les contacts entre les chats errants, les plus infectés, et les chats domestiques sont les deux mesures principales de la prophylaxie sanitaire.

Aucun vaccin n' est disponible actuellement mais Rooney *et al.* ont rapporté l'utilisation expérimentale d'un vaccin tué avec une efficacité de 97 p.cent. Toutefois, ce vaccin a été testé en utilisant une souche de *B. henselae* identique à la souche vaccinale, il serait donc intéressant de savoir quelle est l'efficacité de ce vaccin vis-à-vis des autres souches de *B. henselae* et vis-à-vis de *B. clarridgeiae*. Pour prévenir efficacement la maladie des griffes du chat chez l'homme, un vaccin félin devra certainement être multivalent.

4.Epidémiologie.

4.1.Autres espèces atteintes. (23, 24)

Les félins sauvages présentent parfois de forts taux de séroprévalence : aux Etats Unis, les cougars ont été testés séropositifs à 30p.cent.

Des chiens ont été trouvés séropositifs à *Bartonella henselae* dans des conditions naturelles, bien que *B. henselae* n' ait pu être détectée dans le sang de ces chiens. Toutefois, en 2000, des séquences d' ADN de *Bartonella henselae* ont été détectées dans le foie d' un chien atteint de péliose hépatique. Le chien a aussi été considéré comme responsable de plusieurs cas de contamination humaine.

Historiquement, plusieurs espèces animales ont été impliquées dans la transmission de la MGC à l' homme : la chèvre, le cheval, le singe, le lapin, le furet, l' écureuil, différents arthropodes. Le singe et l' homme sont les espèces les plus sensibles à l' infection mais les autres espèces sont certainement réfractaires.

4.2.Répartition géographique. (37)

Bartonella henselae une répartition géographique mondiale et a été isolée du chat dans la majorité des pays européens, en Israël, au Japon, en Nouvelle Zélande, en Australie et aux Etats Unis.

Bartonella clarridgeiae a été isolée de chats en France, en Hollande, en Indonésie.

4.3.Prévalence. (21, 23, 24, 41, 49, 96)

La séroprévalence varie considérablement en fonction de la population féline (les chats errants sont beaucoup plus infectés que les chats domestiques), l' âge des chats et leur origine géographique.

Des études sur la prévalence de *B. henselae* ont été menées dans de nombreux pays :

-aux Etats Unis, les taux de prévalence varient de quelques p.cent à plus de 60 p.cent selon les zones géographiques testées. Les taux sont plus élevés pour les Etats de climat chaud et humide. Le taux de prévalence moyen pour l'ensemble des Etats Unis est de 27,9 p.cent ;

-aux Philippines, plus de 50 p.cent des chats testés sont bactériémiques ;

-au Japon, 15,1 p.cent des chats testés ont été trouvés séropositifs et 15 p.cent ont été trouvés bactériémiques ;

-en Australie, 40 p.cent des chats errants et 16 p.cent des chats domestiques testés étaient bactériémiques ;

-en Israël, une séroprévalence de 39,5 p.cent a été trouvée ;

-en Autriche, 33 p.cent des chats testés ont été trouvés séropositifs ;

-en Allemagne, 13 p.cent chats testés ont été trouvés bactériémiques ;

-en Hollande, 50 p.cent des chats testés ont été trouvés séropositifs et 22 p.cent ont été trouvés bactériémiques ;

-à Paris, 16,3 p.cent des 436 chats testés en 1997 ont été trouvés bactériémiques : 70,4 p.cent étaient porteurs de *B. henselae* seule, 21,1 p.cent étaient porteurs de *B. clarridgeiae* seule et 8,5 p.cent étaient co-infectés par les deux espèces bactériennes. Deux souches de *B. henselae* ont pu être identifiées chez les chats bactériémiques : *B. henselae* BA-TF et *B. henselae* Houston-1. Sur la totalité des 436 chats testés, 38 p.cent étaient séropositifs pour *B. henselae* ;
-à Nancy, *B. henselae* et *B. clarridgeiae* ont été isolées de 54 p.cent des 95 chats testés, un tiers des chats bactériémiques étaient infectés par *B. clarridgeiae*.

En France, environ 1 p.cent des chats sont co-infectés par *B. henselae* et *B. clarridgeiae*.

En Hollande, environ 4 p.cent des chats sont porteurs des deux bactéries à la fois.

4.4.Modes de contamination. (1, 22, 23, 38, 41, 47, 48, 58, 59, 71, 84, 96)

*Expérimentalement, *Bartonella henselae* a pu être transmise à des chats par

-injection sous-cutanée ou intradermique de bactéries cultivées ;

-injection intramusculaire de sang contaminé ;

-transfusion de sang contaminé.

La voie intradermique s'est révélée être la plus efficace.

*Chez l' homme, l' application de sédiments urinaires sur une plaie ~~amée~~ se sont révélées infectantes. De plus, des bactéries vivantes ont pu être cultivées à partir d'échantillons d'urine prélevés sur des chats contaminés expérimentalement. Ce mode de contamination n' a toutefois pas pu être reproduit chez le chat.

*La transmission de *B. henselae* par les puces a d'abord été suspectée puis démontrée :

-les puces sont suspectées dans la transmission de *B. henselae* dans des cas de MGC sans commémoratifs de griffure ou morsure de chats ;

-les pics de séroprévalence apparaissent lorsque le climat est chaud et humide, ce qui correspond aux périodes auxquelles les arthropodes, dont les puces, sont les plus nombreux ;

-statistiquement, l' infestation par les puces est un facteur de risque pour l' infection par *B. henselae* ;

-*B. henselae* est intra-érythrocytaire et, lors des phases de bactériémie, elle est présente en quantité suffisante pour être prélevée lors du repas sanguin des puces. Or, *B. henselae* a pu être isolée chez 30 à 80 p.cent des puces (*Ctenocephalides felis*) de chats infectés ;

-en l' absence de puces l' infection ne se transmet pas entre chats infectés et chats sains mis en contact ;

-*B. henselae* peut se multiplier dans le tube digestif et survivre plusieurs jours dans les déjections des puces ;

-des chats EOPS (exempts d' organismes pathogènes spécifiques) exposés expérimentalement à des puces contaminées sont devenus bactériémiques.

*Une transmission orale de *B. henselae* à des chatons a aussi pu être mise en évidence par Guptil *et al.* en 1999.

*Les morsures et griffures pourraient jouer un rôle dans la transmission des bartonelles de chat à chat.

*La transmission verticale de *B. henselae* de la mère à ses chatons semble exclue.

4.5.Vecteurs. (41, 96)

La puce du chat, *Ctenocephalides felis*, est le principal vecteur incriminé dans la transmission de l' infection de chat à chat. Les puces s' infectent en prenant un repas sanguin sur un chat bactériémique et peuvent ensuite contaminer un chat sain de plusieurs façons:

-soit directement par la piquûre ;

-soit par contamination du pelage de leurs déjections. Lorsque le chat se gratte, il s' inocule alors lui-même les bactéries par voie intradermique ;

-soit par leur propre ingestion lorsque le chat fait sa toilette, ce qui contamine sa salive. En se léchant, le chat contamine alors son pelage.

De la même manière, les puces peuvent aussi être indirectement responsables des contaminations survenant lors des bagarres: un chat dont la salive est contaminée par les puces et leurs déjections contamine ses griffes par léchage et peut donc infecter un autre chat par morsure ou par griffure.

4.6.Réservoirs. (21, 23, 41)

Le chat est le principal réservoir de *Bartonella henselae* et peut-être aussi celui de *Bartonella clarridgeiae*. Un chat peut rester bactériémique pendant plusieurs mois, voire plusieurs années sans présenter de symptômes.

5. Conséquences sanitaires.

5.1. Forme classique de la maladie des griffes du chat. (14, 37, 41, 76, 96)

Trois à dix jours après inoculation, une papule ou une vésico-papule apparaît au site d' inoculation dans 62 à 93 p.cent des cas. Cette lésion primitive disparaît en quelques jours à quelques semaines puis se développe une adénopathie régionale. Les nœuds lymphatiques sont de taille augmentée, fermes et leur palpation peut être un peu douloureuse. La localisation de l' adénopathie dépend du site d' inoculation et les nœuds lymphatiques touchés préférentiellement sont, par ordre de fréquence décroissante :

- *axillaire, dans 48 p.cent des cas ;
- *cervicale, dans 16 p.cent des cas ;
- *sous-maxillaire, dans 12,5 p.cent des cas ;
- *inguinale, dans 12 p.cent des cas ;
- *auriculaire, dans 7 p.cent des cas ;
- *claviculaire, dans 2 p.cent des cas ;
- *épitrochléenne, dans 2 p.cent des cas ;
- *pectorale, dans moins de 1 p.cent des cas ;
- *une atteinte pluri-ganglionnaire dans 10 à 30 p.cent des cas.

Des adénopathies mésentériques ou médiastinales ont été très rarement observées.

Le pronostic est très favorable et l' adénopathie se résorbe le plus souvent sans séquelles mais une suppuration ou la formation d' une fistule est constatée dans 12 à 16 p.cent des cas.

Des manifestations générales inconstantes peuvent survenir : fatigue, fièvre, céphalées, anorexie, asthénie, perte de poids.

La forme classique de la MGC touche principalement les enfants et adolescents, 80 p.cent concernent des enfants de moins de 18 ans.

La MGC est donc une affection bénigne mais elle peut être à l' origine de traumatismes psychologiques pour le patient et sa famille : une adénopathie peut amener le médecin à évoquer une maladie de Hodgkin, un lymphome, un réticulo-sarcome ou d' autres maladies tumorales de pronostic beaucoup plus sombre qu' une MGC.

5.2. Formes atypiques de la maladie des griffes du chat. (14, 16, 37, 41, 72, 81, 100)

Parmi les formes atypiques de la MGC, ont été recensées :

*le syndrome oculo-ganglionnaire de Parinaud, caractérisé par une conjonctivite granulomateuse qui n' est ni purulente ni douloureuse, associée à un œdème des paupières et suivie d' une adénopathie périauriculaire, il survient à la suite d' une inoculation par voie oculaire. Sa fréquence est de l' ordre de 7 p.cent des cas de MGC ;

*des abcès des parois latérales du pharynx avec suppuration des parotides ;

*des troubles neurologiques : encéphalite aiguë, convulsions, tremblements, troubles du comportement avec confusion mentale ou agressivité, atteinte cérébelleuse, syndrome pyramidal ou extrapyramidal, aphasie, hémiplégie, paralysie faciale, paralysie oculo-motrice, cécité, surdité, myélites, radiculites, neuropathies périphériques. La rétinopathie stellaire de Leber caractérisée par une perte de vision généralement unilatérale avec scotome central et formation d' une étoile maculaire ;

*des abcès ou granulomes viscéraux généralement localisés au foie et/ou à la rate, accompagnés de forte fièvre, de douleur abdominale et d' hépatosplénomégalie;

*des troubles locomoteurs avec ostéomyélite ou arthrite ;

*des troubles hématologiques : purpura thrombopénique ou anémie hémolytique ;

*des troubles dermatologiques : érythèmes noueux, rash maculeux ou maculo-papuleux, urticaire ;

*des endocardites ;

*des pneumopathies atypiques ;

*des glomérulonéphrites d' origine immunopathologique ;

*un syndrome de fatigue chronique.

Ces formes atypiques surviennent dans 5 à 13 p.cent des cas et sont de pronostic favorable.

Angiomatose et péliose bacillaire apparaissent chez les individus immunodéprimés, notamment lorsque les lymphocytes CD4 sont inférieurs à 100/mm³. On observe alors de multiples kystes remplis de sang se présentant sous forme de papules ou nodules friables, hémorragiques et de couleur violacée. Ces kystes sont consécutifs à une prolifération vasculaire à point de départ cutané ou sous-cutané mais pouvant s' étendre à d' autres organes. Des lyses osseuses peuvent apparaître en regard des lésions cutanées. Ces signes locaux s' accompagnent généralement de signes généraux: fièvre, nausées, vomissements, ...

Les signes généraux traduisent une atteinte des organes profonds : le foie, la rate, les poumons, le tube digestif, l'encéphale, la moelle osseuse et le cœur peuvent être touchés.

L'angiomasose et la péliose bacillaire peuvent apparaître plusieurs années après la contamination.

5.3.Rôle du chat. (37, 41)

90 p.cent des cas humains de bartonellose peuvent être imputés aux chats : 70 p.cent des cas sont consécutifs à une griffure, 10 p.cent des cas sont consécutifs à une morsure, 10 p.cent des cas sont consécutifs à un simple contact tel qu'une caresse ou une embrassade. Seuls 10 p.cent des cas ne peuvent être imputés aux chats.

Une étude menée aux Etats Unis montre que, par rapport à une population témoin, le risque de contracter une MGC est :

*15 fois plus important pour les propriétaires de chatons de moins d'un an ;

*27 fois plus important pour les personnes mordues ou griffées par un chaton ;

*29 fois plus important pour les personnes mordues ou griffées par un chaton infesté par les puces.

La contamination de l'homme par le chat se fait le plus souvent par griffure ou morsure mais *B. henselae* étant intra-érythrocytaire, l'origine de la contamination des griffes et de la bouche du chat est longtemps restée problématique. La découverte de bactéries vivantes dans les puces et leurs déjections apporte maintenant des éléments de réponse : lorsque le chat fait sa toilette, il ingère des puces et des déjections de puces, ce qui contamine sa salive qui elle-même contamine ses griffes. Des saignements buccaux ont aussi été incriminés.

La contamination du pelage explique les cas de syndromes oculo-ganglionnaires de Parinaud dus au frottement des yeux après avoir caressé un chat.

La contamination des propriétaires des chats directement par les puces de leur animal ne peut être exclue et expliquerait en partie les cas de contamination humaine pour lesquels aucun commémoratif de griffure ou de morsure n'a pu être recueilli.

6. Conclusion. (57)

Si la grande majorité des cas de MGC est imputable à un contact avec un chat, il est aussi important de noter qu'une très faible proportion des chats est impliquée dans les cas de MGC. Aux Etats Unis, malgré les 15 à 25 millions de chats domestiques potentiellement porteurs de bartonelles, moins de 24 000 infections humaines sont dénombrées chaque année, ce qui représente moins de 0,001 contamination humaine par chat et par an.

En raison du risque important qu'elles encourent, il est cependant conseillé aux personnes immunodéprimées d'adopter des chats adultes, de s'assurer qu'ils sont séronégatifs à vis-à-vis des bartonelles, de veiller à ce qu'ils ne soient pas infestés par les puces et de limiter leurs contacts avec les chats errants.

Fièvre, abattement, anorexie et lymphadénopathie d'origine indéterminée sont des symptômes fréquemment rencontrés chez le chat en médecine vétérinaire, notamment chez les chatons. Une part non négligeable de ces cas pourrait être liée à une bartonellose mais cette affection est rarement recherchée en pratique courante. De plus, les effets à long terme des infections chroniques par des bartonelles sont inconnus. L'impact réel des bactéries du genre *Bartonella* sur la santé des chats est donc actuellement méconnu et certainement sous-estimé.

CHAPITRE 3 : LE GENRE *ERHLICHIA*

1. Préambule. (7, 9, 28, 37, 91)

En 1935, Donatien et Lestoquard décrivent des micro-organismes infectant les monocytes de chiens en Algérie et appellent ces micro-organismes "*Rickettsia canis*".

En 1937, Moshkovski propose la création du sous-genre *Ehrlichia* pour classer toutes les rickettsies infectant les monocytes. "*Rickettsia canis*" devient "*Ehrlichia (Rickettsia) canis*".

En 1953, Philip décrit le genre *Neorickettsia*.

En 1954, Moshkovski élève le sous-genre *Ehrlichia* au rang de genre. "*Ehrlichia (Rickettsia) canis*" devient *Ehrlichia canis*.

En 1957, Philip regroupe les genres *Ehrlichia*, *Cowdria* et *Neorickettsia* dans la tribu des *Ehrlichieae*.

En 1979, la fièvre équine du Potomac est identifiée pour la première fois lors d' une épizootie observée dans une région proche de la rivière Potomac dans le Maryland aux Etats Unis.

En 1980, les nomenclatures de *Ehrlichieae*, *Ehrlichia* et *Ehrlichia canis* acquièrent le statut de nomenclatures validement publiées.

En 1985, Holland *et al.* proposent la nomenclature de *Ehrlichia risticii* pour la bactérie responsable de la fièvre équine du Potomac.

La sensibilité à l' infection par des *Ehrlichia* dans les conditions naturelles est connue depuis longtemps dans de nombreuses espèces :

-les canidés peuvent être infectés par *Ehrlichia canis*, "*Ehrlichia platys*", *Ehrlichia ewingii* et *Ehrlichia equi* ;

-les équidés peuvent être infectés par *Ehrlichia equi* et *Ehrlichia risticii* ;

-les ruminants peuvent être infectés par *Ehrlichia phagocytophila* ;

-l' homme peut être infecté par *Ehrlichia sennetsu*, *Ehrlichia chaffensis* et l'agent de l'EGH (ehrlichiose granulocytaire humaine) ;

- l' infection de certains rongeurs est aussi possible (*Ehrlichia muris*).

Pourtant, la première description d' une ehrlichiose naturelle dans l' espèce féline ne date que de 1986. Depuis, on a pu mettre en évidence que les chats sont sensibles à l' infection expérimentale par *Ehrlichia risticii* et *Ehrlichia equi* et peuvent être séropositifs vis-à-vis d'*Ehrlichia risticii* dans les conditions naturelles.

Plusieurs publications récentes décrivent des infections naturelles de chats par des *Ehrlichia sp.* et leurs répercussions cliniques et biologiques. Cependant, le ou les agents précis de l' ehrlichiose féline ne sont toujours pas connus.

2. Données fondamentales.

2.1.Taxonomie. (37, 87)

2.1.1. Classification historique.

Il existe classiquement deux classifications possibles du genre *Ehrlichia*.

Le genre *Ehrlichia* peut être classé soit au sein de la famille des *Rickettsiaceae*, dans la tribu des *Ehrlichieae* (rang hiérarchique le plus utilisé) soit au sein de la famille des *Ehrlichieaceae*.

La tribu des *Ehrlichieae* comprend les genres *Ehrlichia*, *Cowdria* et *Neorickettsia*.

La famille des *Ehrlichieaceae* comprend les genres *Ehrlichia*, *Cowdria*, *Neorickettsia*, *Anaplasma*, *Aegyptianella* et "*Xenohalictis*".

Neuf espèces appartiennent au genre *Ehrlichia* : *E. canis*, *E. equi*, *E. chaffeensis*, *E. ewingii*, *E. muris*, *E. phagocytophila*, *E. risticii*, *E. sennetsu* et l'agent de l'ehrlichiose granulocytaire humaine (EGH). "*Ehrlichia platys*" n'a pas de nomenclature validement publiée.

2.1.2. Données récentes.

En 1998, Roux et Raoult ont réalisé une étude des séquences du gène codant pour la fraction 16S de l'ARNr de l'ensemble des rickettsies. Cette étude a confirmé la proximité génétique des bactéries de la tribu des *Ehrlichieae* entre elles, mais a aussi révélé une proximité des bactéries de cette tribu, et notamment des bactéries du genre *Ehrlichia*, avec *Anaplasma marginale*, *Wolbachia pipientis*.

D'autres études de ce gène ont révélé que la tribu des *Ehrlichieae* peut être subdivisée en quatre groupes génomiques, qu'*Anaplasma marginale* et *Anaplasma ovis* appartiennent au groupe II et que les bactéries du genre *Wolbachia* appartiennent au groupe IV.

Au sein de chacun de ces quatre groupes, il existe de fortes réactions sérologiques croisées. Les réactions croisées sont aussi possibles entre bactéries appartenant à des groupes différents, mais ces réactions sont alors plus faibles.

En novembre 2001, Dumler *et al.* (cité par 37) ont publié les résultats d'une étude basée sur l'analyse des séquences des gènes codant pour la fraction 16S de l'ARNr, des gènes des opérons groESL et des gènes codant pour des protéines de surface des bactéries appartenant à l'ordre des Rickettsiales. Cette étude révèle que :

*le groupe génomique I est constitué de :

Ehrlichia canis, *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia ewingii*, *Ehrlichia muris*, l'agent de l'ehrlichiose humaine du Venezuela, les *Ehrlichia sp.* appartenant aux souches HF et Anandes ainsi que *Cowdria ruminantum*. Ces bactéries constituent le genre *Ehrlichia sensu stricto*. Seule représentante du genre *Cowdria*, le reclassement de *Cowdria ruminantum* dans le genre *Ehrlichia* fait ainsi disparaître le genre *Cowdria*.

*Le groupe génomique II est, entre autres, constitué de :

Anaplasma marginale, *Anaplasma ovis*, *Ehrlichia equi*, *Ehrlichia phagocytophila*, l'agent de l'EGH (ehrlichiose granulocytaire humaine) et "*Ehrlichia platys*". Les bactéries appartenant à ce groupe génomique ne peuvent donc pas être considérées comme des *Ehrlichia sensu stricto*.

*Le groupe génomique III est constitué, entre autres, de :

Neorickettsia helminthoeca, *Ehrlichia risticii* et *Ehrlichia sennetsu*. De la même façon, les bactéries de ce groupe génomique ne peuvent pas être considérées comme des *Ehrlichia sensu stricto*.

*Le groupe génomique IV ne comprend que *Wolbachia pipientis*, seule représentante du genre *Wolbachia*.

Dumler *et al.* proposent alors :

_ premièrement, de reclasser tous les membres de la tribu des *Ehrlichieae* dans la famille des *Anaplasmataceae*, faisant ainsi disparaître la tribu des *Ehrlichieae*,

_ deuxièmement, d'exclure *E. equi*, *E. phagocytophila*, l'agent de l'EGH, "*E. platys*", *E. risticii* et *E. sennetsu* du genre *Ehrlichia*,

_ troisièmement, de reclasser *E. equi*, *E. phagocytophila*, l'agent de l'EGH et "*E. platys*" dans le genre *Anaplasma*,

_ et quatrièmement, de reclasser *E. risticii* et *E. sennetsu* dans le genre *Neorickettsia*.

En septembre 2001, Inokuma *et al.* (cité par 37) ont analysé les séquences des gènes *gltA* codant pour la citrate synthétase et montré que *E. equi*, *E. phagocytophila* et l'agent de l'EGH sont proches du genre *Anaplasma*, mais n'en font pas partie.

2.1.3. Conclusion.

Le genre *Ehrlichia* appartient actuellement à la famille des *Anaplasmataceae*.

E. canis, *E. chaffeensis*, *E. ewingii* et *E. muris* appartiennent bien au genre *Ehrlichia* qui intègre aussi *Cowdria ruminantum*.

E. risticii et *E. sennetsu* appartiennent au genre *Neorickettsia*.

E. equi, *E. phagocytophila* et l'agent de l'EGH pourraient constituer un groupe proche du genre *Anaplasma*.

"*E. platys*" pourrait appartenir au genre *Anaplasma*.

Cette classification n'étant que très récente, nous emploieront en priorité l'ancienne nomenclature.

2.2. Morphologie. (37, 62, 91)

Les *Ehrlichia* sont des bactéries immobiles, gram négatives et pléomorphiques mais de forme généralement arrondie. Elles apparaissent pourpre lors de coloration par le May-Gründwald-Giemsa.

Ce sont des bactéries à caractère intracellulaire obligatoire. On les trouve généralement sous forme de grappes appelées morulas dans le cytoplasme des cellules mononucléaires, les granulocytes neutrophiles, les granulocytes éosinophiles ou les plaquettes pendant la phase aiguë de la maladie. Des cas d'infestation d'érythrocytes et de lymphocytes ont été rapportés.

Les morulas sont composées de nombreuses bactéries contenues dans un matériel fibrillaire.

Elles sont entourées de mitochondries et sont au contact du réticulum endoplasmique mais ces modifications structurales ne semblent pas affecter la cellule hôte avant le stade ultime de l'infection où les bactéries sont libérées par la lyse de la morula et de la cellule.

Les bactéries des morulas peuvent prendre deux formes : des corps élémentaires, encore appelés corps initiaux denses, pour lesquels les ribosomes et l'ADN sont condensés au centre de la cellule et les corps réticulés pour lesquels les ribosomes et l'ADN sont dispersés dans tout le cytoplasme. Les corps élémentaires ne sont observés que sur cultures cellulaires mais n'ont pas été mis en évidence dans les modèles d'infection *in vivo*.

Les morulas d'*Ehrlichia canis* ont une taille de 2 à 4 µm et peuvent contenir jusqu' à 60 bactéries. Les corps réticulés d'*Ehrlichia canis* ont un diamètre de 0,3 à 0,6 µm et les corps élémentaires ont un diamètre de 0,3 à 0,4 µm.

Les morulas d'*Ehrlichia risticii* contiennent un petit nombre de bactéries, parfois réduit à une seule. *Ehrlichia risticii* mesure de 0,4 à 0,75 µm de diamètre sur 0,5 à 1,2 µm de longueur.

2.3. Caractéristiques biochimiques et culturales. (18, 37)

Les bactéries du genre *Ehrlichia* ne sont cultivables ni sur milieu inerte, ni sur œuf embryonnés. Toutefois, certaines espèces peuvent se multiplier sur cultures cellulaires.

Des bactéries isolées de chats kenyans ont pu être cultivées sur des monocytes.

La culture d'*Ehrlichia canis* peut être obtenue sur cultures primaires de monocytes et de macrophages de chiens, sur cellules de lignées de macrophages de chiens et sur cellules de lignées de cellules endothéliales humaines. Le milieu de culture est le milieu Eagle' s minimum essential contenant de la L-glutamine et enrichi de 10 p.cent de sérum de veau fœtal. La température d' incubation est comprise entre 34 et 37°C.

La culture d'*Ehrlichia risticii* peut être obtenue sur cultures primaires de monocytes de chevaux ou de chiens, sur cellules de lignées de macrophages de chiens ou de souris et sur cellules de lignée de l' épithélium intestinal de l' homme. Le milieu de culture est le milieu 199 ou le milieu RPMI 1640 contenant de la L-glutamine et enrichi de 20 p.cent de sérum de veau fœtal. La température d' incubation est comprise entre 37 et 38°C.

2.4. Physiopathologie.

2.4.1. Cellules cibles.(62, 91)

Les bactéries du genre *Ehrlichia* sont des bactéries parasites intracellulaires obligatoires.

Les cellules mononucléaires (monocytes et macrophages) sont infectées par : *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Ehrlichia sennetsu*, *Ehrlichia risticii* et *Ehrlichia muris*.

E. canis peut aussi infecter les lymphocytes et *E. risticii* les entérocytes.

Les granulocytes sont infectés par : *Ehrlichia equi*, *Ehrlichia ewingii*, *Ehrlichia phagocytophila* et l'agent de l'EGH.

Les plaquettes sont infectées par "*Ehrlichia platys*".

Des morulas ont été observées dans des érythrocytes. Dans ce cas, elles sont aisément confondues avec des corps de Howell-Jolly, bien que les morulas soient plus grosses et de coloration moins intense.

Chez le chat, des morulas ont été détectées dans des cellules mononucléaires, des granulocytes neutrophiles, des granulocytes éosinophiles et des lymphocytes, ce qui vient appuyer l' hypothèse selon laquelle plusieurs espèces *Ehrlichia* pourraient être impliquées dans l' ehrlichiose féline.

Des bactéries ressemblant à des *Ehrlichia* découvertes chez le chat mesuraient entre 0,5 et 1,3 µm de long, ce qui est d'une taille intermédiaire entre *E. canis* et *E. sennetsu*.

2.4.2. Pathogénie. (91)

La pathogénie des ehrlichioses félines est inconnue, mais les signes cliniques et biologiques laissent supposer qu' elle est proche de celle observée chez le chien lors d' infection aiguë par *Ehrlichia canis*.

3. Données cliniques.

3.1. Symptômes. (7, 8, 9, 12, 13, 28, 91)

*Une étude sérologique menée sur 8 ans (1990-1997) à l' Université d' Etat du Colorado a permis de mettre en évidence un lien statistique entre :

_la séropositivité à *Ehrlichia risticii* et l' existence de vomissements parmi les signes cliniques des chats; or *Ehrlichia risticii* est à l' origine de symptômes gastro-intestinaux chez le cheval dans le cadre de la fièvre équine du Potomac ;

_la séropositivité à *Ehrlichia canis* et l' existence de polyarthrite parmi les signes cliniques chez le chat; or la polyarthrite fait partie des symptômes possibles lors d' ehrlichiose canine ;

_la séropositivité à *Ehrlichia risticii* et à *Ehrlichia canis* et l' existence de larmoiement ou d' uvéite parmi les signes cliniques chez le chat; or l' uvéite fait partie de symptômes possibles lors d' ehrlichiose canine ;

_la séropositivité à *Ehrlichia canis* et la présence d' une gammapathie monoclonale chez le chat; or *Ehrlichia canis* est une cause important de gammapathie monoclonale chez le chien. Des études supplémentaires seraient nécessaires avant d' interpréter ces associations statistiques. Toutefois, ces résultats permettent de supposer que le chat développerait des symptômes similaires à ceux observés dans les autres espèces atteintes par les *Ehrlichia sp.*

*Les symptômes lors de l' infection expérimentale de chats EOPS par *Ehrlichia risticii*, l' agent de l' ehrlichiose monocyttaire équine (encore appelée fièvre équine du Potomac), sont : de la fièvre et des symptômes gastro-intestinaux modérés incluant anorexie et diarrhée.

L' infection expérimentale de chats EOPS par *Ehrlichia equi*, l' agent de l' ehrlichiose granulocytaire équine, est subclinique.

*En 1999, le seul cas d' ehrlichiose granulocytaire féline a été diagnostiqué en Suède. Ce chat était infecté par l'agent de l'EGH et présentait les symptômes suivants : hyperthermie, anorexie, abattement, déshydratation.

*En avril 2000, 31 cas d' ehrlichiose féline clinique avaient été recensés dans le monde. Les signes cliniques rapportés apparaissent généralement de façon brutale mais sont très variables et peu spécifiques. Dans un ordre de fréquence décroissante, les principaux sont : de l' hyperthermie, de l' anorexie, un amaigrissement, un abattement (de l' agressivité), des vomissements et de la diarrhée, des douleurs articulaires ou de l' hyperesthésie, une pâleur des muqueuses parfois associée à une splénomégalie, des troubles respiratoires (dyspnée ou tachypnée, étternuements, respiration sifflante), une lymphadénomégalie.

*En 1999, une étude menée sur 21 chats atteints d' ehrlichiose a montré qu' une proportion importante de ces chats était atteinte d' au moins une maladie intercurrente grave.

CAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Abattement	x	x	x	x	x	x		x	x
Anorexie	x	x		x	x	x		x	x
Amaigrissement	x	x	x					x	x
Hyperthermie	x			x	x	x			x
Déshydratation		x		x					x
Muqueuses pâles		x	x					x	
Douleur				lombaire	abdominale				rénale
Boiterie	x						x		
PUPD	x	x							
Dyspnée/Polypnée			x			x			
Vomissements					x				x
Diarrhée	x			x					
Ascite				x					
Lymphadénopathie				x					
Maladies intercurrentes.	x	x	x					x	

Tableau III : Symptômes présentés par 9 chats atteints d'ehrlichiose clinique (cas détaillés des articles 7, 8, 9, 13).

3.2. Examens complémentaires.

3.2.1. Numération et formule sanguine. (91)

Les anomalies les plus fréquemment rapportées sont, par ordre de fréquence décroissante :

- *une anémie, le plus souvent normochrome, normocytaire et non régénérative ;
- *une thrombocytopénie ;
- *une leucopénie ;
- *une leucocytose, le plus souvent par neutrophilie ;
- *une lymphocytose ;
- *une monocytose ;
- *une neutropénie ;
- *une lymphopénie.

3.2.2. Paramètres biochimiques. (91)

Une hyperprotidémie est détectée dans un tiers des cas d'éhrlichiose clinique chez le chat. Exception faite de la protidémie, les variations des paramètres biochimiques sont rares et non spécifiques. Ont cependant été rapportées des élévations de l'urémie, de la créatininémie, de la bilirubinémie, de la glycémie et des baisses de l'albuminémie et de la kaliémie.

3.2.3. Electrophorèse des protéines sériques.(7, 8, 9, 13)

L'électrophorèse des protéines sériques n'a été publiée que pour 7 cas.

Un seul cas présentait une hypoalbuminémie.

Toutes les électrophorèses ont été réalisées après constatation d'une hyperprotidémie, variant de 68 à 120 g/L.

L'anomalie la plus fréquente est l'hyperglobulinémie alpha2.

Le rapport albumine/globuline était inférieur à 0,5 dans deux cas.

CAS	1	2	3	4	5	8	9
Hyperglobulinémie	Alpha2	Alpha2	Alpha2	Bêta1	Alpha2	Gamma	Alpha2
	Gamma				Bêta3	Bêta3	Bêta

Tableau IV: Anomalies révélées par l'EPS de 7 des 9 chats atteints d'éhrlichiose clinique et dont les symptômes sont résumés dans le tableau III.

Ces anomalies régressent totalement dans les semaines qui suivent l'instauration d'un traitement approprié.

3.3. Diagnostic. (7, 9, 12, 66, 74, 91)

3.3.1. Culture et isolement.

L'isolement et la culture sont réservés aux travaux de recherche et ne sont pas utilisables pour le diagnostic de routine.

3.3.2. Frottis sanguin.

Le frottis sanguin est la seule méthode qui permette d'établir un diagnostic de certitude. Cependant, les morulas sont difficiles à détecter : elles ne sont visibles que de façon transitoire pendant la phase aiguë de la maladie.

L'observation de corps d'inclusions lymphocytaires ou monocytaires est beaucoup plus facile et plus fréquente. Ces corps d'inclusion lymphocytaires sont considérés comme caractéristiques de l'éhrlichiose chez le chien. En 1999, Beaufils et coll. ont publié une étude sur 21 chats séropositifs pour *E. canis*, 12 d'entre eux présentaient des corps d'inclusion lymphocytaires.

Le chat suédois infecté par l'agent de l'EGH présentait des corps d'inclusions cytoplasmiques ou des morulas dans 24 p.cent de ses granulocytes neutrophiles.

Il est possible d'améliorer la technique grâce à la leucoconcentration : le sang prélevé sur EDTA est centrifugé par deux fois d'abord à 3000 puis à 12000 tours par minutes, la couche intermédiaire est prélevée après chaque centrifugation, étalée sur une lame et colorée au May-Gründwald-Giemsa avant observation.

3.3.3. Sérologie.

*Les tests d'immunofluorescence indirecte utilisés chez d'autres espèces pour le diagnostic d'éhrlichiose ont été adaptés à l'utilisation de sérum de chat, mais ces tests ne sont pas encore complètement validés. Des chats sains ont été trouvés séropositifs pour *E. canis*, des faux positifs apparaissent fréquemment pour des titres inférieurs à 1/80. *E. canis* n'étant pas pathogène pour le chat, le diagnostic sérologique repose sur une réaction croisée, ce qui pourrait expliquer que plusieurs chats présentant un tableau épidémiologique, clinique et biologique évocateur ainsi que des corps d'inclusion lymphocytaires ont été trouvés séronégatifs. La spécificité et la sensibilité de ces tests restent donc à étudier.

*Les chats infectés sont, dans la plupart des cas, séropositifs pour *E. canis* ou *E. risticii* avec un titre compris entre 1/160 et 1/640. Un cas de séropositivité pour *E. equi* et *E. phagocytophila* a été rapporté chez le chat trouvé infecté par l'agent de l'EGH en Suède. En France, seule la sérologie *E. canis* est disponible, des cellules DH82 fortement infectées sont utilisées comme antigène.

* Il existe peu de réactions croisées entre les membres de la tribu des *Ehrlichieae* et les espèces bactériennes n'appartenant pas à cette tribu. Les chats fortement séropositifs avec les antigènes d'*E. canis* et *E. risticii* auraient donc peu de chances d'être infectés par une bactérie extérieure à cette tribu.

A contrario, il existe de nombreuses réactions croisées au sein des membres de la tribu des *Ehrlichieae* ; les tests sérologiques ne permettent donc pas de savoir quelle est l'espèce bactérienne en cause.

Toutefois, il a été démontré qu'*Ehrlichia risticii* est pathogène pour le chat ; il est donc probable qu'un chat séropositif pour *E. risticii* soit bien infecté par cette espèce bactérienne. En revanche, *E. canis* n'est pas reconnue comme pathogène pour le chat ; il est donc peu probable qu'un chat séropositif pour *E. canis* soit réellement infecté par cette espèce bactérienne.

*La durée de persistance des anticorps dans le sang des chats infectés naturellement est inconnue, mais il a été rapporté à plusieurs reprises que des chats sont redevenus séronégatifs en 3 à 10 semaines après instauration d'un traitement à la doxycycline. D'autres chats sont restés séropositifs durant plusieurs mois malgré le traitement. Il est à noter que, chez le chien, plus le titre en anticorps est élevé au moment du diagnostic, plus il faut de temps pour retrouver une sérologie négative.

*Une technique ELISA, basée sur la protéine MAP2 (major antigenic protein 2), a été mise au point et permet de différencier les infections à *E. canis*, *E. chaffeensis* ou *E. ewingii*.

*Il est possible d'utiliser le Western blot pour confirmer une sérologie positive et déterminer à quels antigènes le sérum réagit. Ainsi, en 1997, Peavy *et al.* ont effectué un Western blot sur le sang de cinq chats séropositifs pour *E. risticii*. Ces chats possédaient des anticorps dirigés contre quatre des neuf principaux antigènes d'*E. risticii*.

Le Western blot a aussi été utilisé en Afrique du Sud pour étudier les antigènes d'*E. canis* auxquels les chats séropositifs réagissaient. Sur 94 chats testés, sept étaient séropositifs. De ces sept chats, tous ont réagi avec l'antigène de 27 kDa, qui est l'antigène immunodominant d'*E. canis*, cinq d'entre eux ont réagi avec les antigènes de 18, 23, 25, 36 et 52 kDa, un seul n'a réagi qu'avec l'antigène de 23 kDa.

Ce test ne permet pas d'identifier l'espèce en cause dans l'infection car de nombreux antigènes sont communs aux différentes espèces d'*Ehrlichia*. Il n'est pas disponible pour un diagnostic de routine.

*Le diagnostic présomptif d'ehrlichiose féline repose actuellement sur la combinaison de quatre éléments de suspicion :

- un tableau épidémiologique, clinique et biologique évocateur ;
- l'exclusion des autres affections et infections pouvant générer un tel tableau ;
- un test sérologique positif, de préférence supérieur ou égal à 1/80 ;
- une réponse clinique, biologique et sérologique au traitement par des antibiotiques efficaces contre les rickettsies, tel que la doxycycline.

Les tests sérologiques ne constituent donc qu'un élément de suspicion qui, même combiné aux autres, ne permet d'aboutir qu'à un diagnostic présomptif.

Lorsqu'un diagnostic d'ehrlichiose a été établi, une multiplication par quatre du titre en anticorps permet de conclure à une infection récente ou active.

3.3.4. PCR.

La PCR a été utilisée avec succès pour diagnostiquer l'infection du chat suédois atteint par l'agent de l'EGH.

Cette méthode a aussi été employée pour tester 5 chats californiens séropositifs pour *Ehrlichia risticii* et ayant bien répondu au traitement antibiotique mais la PCR n'a donné de résultats positifs pour aucun de ces 5 chats.

La spécificité et la sensibilité de la PCR restent donc à évaluer.

Après amélioration de la technique, l'emploi de la PCR pourrait par ailleurs se révéler utile pour identifier la ou les espèce(s) responsables de l'ehrlichiose féline.

3.3.5. Hybridation in situ.

Une sonde d'ADN radiomarquée de 1 kb, complémentaire de séquences génomiques *E. risticii* est utilisable pour le diagnostic de l'ehrlichiose provoquée par cette bactérie dès l'incubation de la maladie. La sonde est hybridée puis détectée par autoradiographie : si *E. risticii* est présente dans le prélèvement, il y a hybridation et un signal est détecté. Si *E. risticii* n'est pas présente dans le prélèvement, il n'y a pas hybridation et aucun signal n'est détecté.

L' utilisation de cette sonde permet de différencier l' infection par *E. risticii* des infections par *E. canis*, *E. phagocytophila* ou *E. sennetsu*.

3.4. Traitement. (91)

Le traitement est essentiellement fondé sur une antibiothérapie faisant appel aux molécules reconnues actives sur les rickettsies : la tétracycline, la doxycycline, l'imidocarb dipropionate, le chloramphénicol,...

Un traitement à base de doxycycline à la dose de 20 mg/kg/j répartis en deux prises quotidiennes pendant 42 jours s'est montré efficace.

Un traitement à base d'imidocarb dipropionate à 5 mg/kg administré deux fois à 14 jours d'intervalle par voie intramusculaire a permis de traiter deux chats avec succès.

Une réponse positive peut apparaître dès 48 heures après le début du traitement.

3.5. Pronostic. (9)

En l'absence de maladie intercurrente et lorsqu'un traitement adéquat est rapidement mis en œuvre, le pronostic est très favorable.

3.6. Prophylaxie.

Les modes de contamination étant mal connus, la lutte contre les tiques semble être la mesure la plus appropriée. Aux Etats Unis, il est possible de vacciner les chevaux contre *E. risticii*, mais cette mesure semble peu efficace.

4. Epidémiologie.

4.1. Autres espèces atteintes.

ESPECES D' <i>EHRLICHIA</i>	ESPECES DE MAMMIFERES ATTEINTS
<i>E. canis</i>	Chiens et autres canidés
<i>E. chaffeensis</i>	Cervidés, canidés, chèvres, êtres humains
<i>E. equi</i>	Equidés
<i>E. ewingii</i>	Chiens, êtres humains
<i>E. muris</i>	Rongeurs dont souris et campagnols
<i>E. phagocytophila</i>	Ruminants
" <i>E. platys</i> "	Chiens, impalas, cervidés sauvages
<i>E. risticii</i>	Chevaux, chiens
<i>E. sennetsu</i>	Etres humains
Agent de l' EGH	Etres humains, chevaux, chiens, ruminants sauvages, rongeurs

Tableau V : Espèces mammifères infectées par les *Ehrlichia spp.*

4.2. Répartition géographique.(13, 37, 91)

E. canis, *E. equi* et "*E. platys*" ont une répartition mondiale.

E. risticii et l'agent de l'EGH ont été isolées en Europe et aux Etats Unis. L' existence de l' agent de l'EGH est fortement suspectée en France.

Des cas d'ehrlichiose féline ont été diagnostiqués dans plusieurs pays dont : la France, le Kenya, la Suède, la Thaïlande, les Etats Unis.

4.3. Incidence et prévalence. (91)

En 1999, une étude de séroprévalence menée aux Etats Unis sur 599 chats a révélé que 29,2 p.cent de ces chats possédaient des anticorps anti-*Ehrlichia canis* et/ou *Ehrlichia risticii*.

Une autre étude menée aux Etats Unis sur 344 chats entre 1990 et 1997 a montré un taux de séropositivité de 22,1 p.cent pour *E. canis* et *Ehrlichia risticii*. Parmi les chats séropositifs, 13 p.cent n'étaient positif que pour *E. canis*, 65 p.cent n'étaient positifs que pour *E. risticii* et 22 p.cent étaient séropositifs pour les deux espèces bactériennes.

4.4. Modes de contamination. (74, 91)

Le mode de transmission de l'ehrlichiose est inconnu en ce qui concerne le chat. Cependant, par analogie avec le mode de transmission de l'ehrlichiose dans d'autres espèces, plusieurs hypothèses ont été formulées.

*la transmission par les tiques est le mode de contamination le plus probable : la majorité des ehrlichioses se transmettent par cette voie et plusieurs chats ayant développé une ehrlichiose clinique étaient infestés de tiques.

*la transmission par transfusion sanguine est elle aussi très probable.

*la contamination par ingestion de rongeurs infectés a été évoquée : il a été montré qu'*E. risticii* pouvait être transmise à un poney sain par voie orale. Ce mode de contamination semble cependant peu probable à certains auteurs car, chez le chat, il n'existe aucune corrélation statistique entre la séropositivité à une *Ehrlichia* et la présence de *Toxoplasma gondii*, or l'ingestion de rongeurs infestés est la voie de contamination de *Toxoplasma gondii*.

Il est probable que plusieurs espèces d'*Ehrlichia* appartenant à des groupes génomiques différents soient en cause dans l'ehrlichiose féline, par conséquent, plusieurs modes de contamination indépendants pourraient coexister.

4.5. Vecteurs. (13, 37, 91)

Toutes les espèces des groupes génomiques I et II sont transmises par des tiques :

**E. canis* est transmise par *Rhipicephalus sanguineus*.

**E. chaffeensis* est transmise par *Amblyomma americanum*, *Dermacentor variabilis*, *Ixodes scapularis*, *Amblyomma testudinarium* et *Haemaphysalis yeni*.

**E. equi* est transmise par *Ixodes pacificus* et, peut-être, par *Ixodes scapularis* et *Ixodes ricinus*.

**E. ewingii* est transmise par *Amblyomma americanum* dans la très grande majorité des cas mais elle a aussi été isolée de *Dermacentor variabilis* et de *Rhipicephalus sanguineus*.

**E. muris* est transmise par *Haemaphysalis flava* et possiblement par *Ixodes persculturatus*.

**E. phagocytophila* est transmise par *Ixodes ricinus*.

*"*E. platys*" est transmise par *Rhipicephalus sanguineus* et, peut-être, par *Amblyomma americanum*.

*L'agent de l'EGH est transmis par *Ixodes scapularis*, *Ixodes pacificus*, *Ixodes ricinus*, *Ixodes trianguliceps*.

**Cowdria ruminantum* est transmise par les tiques du genre *Amblyomma*.

E. risticii et *E. sennetsu* sont transmises par des trématodes, comme toutes les espèces du groupe génomique III, qui appartiennent en fait au genre *Neorickettsia*.

Pour les quatre cas d'ehrlichiose féline diagnostiqués au Kenya, tous les chats étaient porteurs de la tique *Haemaphysalis leachi*. Le chat infecté par l'agent de l'EGH en Suède était porteur de la tique *Ixodes ricinus*.

5. Conséquences sanitaires.(36)

Chez l'homme, après une période d'incubation de 12 jours en moyenne, les symptômes classiquement observés lors d'ehrlichiose sont : de la fièvre, des céphalées, une anorexie, des myalgies, des frissons, de la nausée, des vomissements, une perte de poids.

Les analyses sanguines révèlent généralement une leucopénie, une thrombocytopénie, une élévation des taux sériques des enzymes hépatiques.

La maladie est aiguë et ne passe généralement pas par une phase chronique. L'évolution naturelle est une guérison complète.

L'ehrlichiose est donc une maladie que l'on peut qualifier de bénigne chez l'homme.

Les conséquences sanitaires liées à l'infection des chats par des *Ehrlichia* ne sont pas encore identifiées, principalement parce qu'on ne sait pas quelles sont les espèces en cause dans l'ehrlichiose féline.

De nombreux chats ont été trouvés séropositifs à *E. canis*, or *E. canis* appartient au même groupe génomique que *E. chaffeensis*, agent de l'ehrlichiose monocytique humaine, il existe donc de fortes réactions croisées entre ces deux bactéries et *E. canis* n'a jamais été isolé chez le chat. Il n'est donc pas exclu que le chat puisse être infecté par *E. chaffeensis*. De plus, un

chat a été reconnu infecté par l'agent de l'ehrlichiose granulocytaire humaine, le chat peut donc être porteur d'*Ehrlichia* pathogènes pour l'homme et éventuellement servir de réservoir à ces espèces.

6. Conclusion. (75, 91)

L'importance sanitaire de l'ehrlichiose féline est probablement minime bien qu'elle n'ait pas réellement pu être évaluée. Le rôle du chat dans l'épidémiologie de la fièvre équine du Potomac, induite par *Ehrlichia risticii* semble plus important, mais n'a pas fait l'objet d'études poussées.

L'existence d'une ehrlichiose clinique chez le chat est une découverte récente. On en sait encore peu sur la maladie et le ou les agent(s) pathogène(s) en cause sont toujours inconnus. Les signes cliniques sont généralement non spécifiques mais cette affection doit être soupçonnée lorsque, simultanément à ces symptômes non spécifiques, apparaissent des douleurs, une anémie non régénérative ou une hyperprotidémie. Souvent associées à des maladies intercurrentes, il est difficile de savoir si l'ehrlichiose est secondaire à ces maladies ou si l'infection par les *Ehrlichia* induit une immunodépression qui favorise l'apparition des maladies intercurrentes. Le pronostic de l'ehrlichiose féline est très favorable en l'absence de maladie intercurrente grave : un traitement adéquat apporte une amélioration clinique en quelques jours.

CHAPITRE 4 : FRANCISELLA TULARENSIS

1. Définition et historique.(33, 37, 85, 106, 107)

La tularémie est une anthroponose de l' hémisphère Nord qui atteint plus de centespèces de mammifères.

1911 : Mc Coy et Chapin effectuent des recherches sur une maladie touchant les écureuils de Californie qualifiée de pseudo peste. Ils isolent alors, dans le conté de Tulare, une bactérie qu'ils nomment *Bacterium tularense*.

Cette bactérie a par la suite été appelée *Pasteurella tularensis*, *Brucella tularensis* et *Francisella tularense*.

1921: Francis démontre l' identité de la pseudo peste de l' écureuil avec une maladie déjà connue sous le nom de "deerfly fever" ou "rabbit fever".

1945: La tularémie est identifiée pour la première fois en France.

1947 : En reconnaissance des études poussées menées par Francis et qui lui permirent de décrire à la fois la bactérie et la pathogenèse de la tularémie, la bactérie isolée par Mc Coy est finalement renommée *Francisella tularensis*.

2. Données fondamentales.

2.1. Taxonomie.(37, 106)

La position taxonomique du genre *Francisella* n'est pas encore clairement définie. Les études de biologie moléculaire ont montré que ce genre n'est pas apparenté aux genres *Brucella*, *Escherichia*, *Pasteurella* ou *Yersinia* mais qu'il est proche de *Wolbachia persica*. L'étude du gène codant pour la fraction 16S de l'ARNr montre que le genre *Francisella* appartient à la subdivision gamma des protéobactéries.

Trois espèces appartiennent au genre *Francisella* : *Francisella tularensis*, *Francisella novicida* et *Francisella philomargia*. Toutefois, certains considèrent que *F. tularensis* et *F. novicida* sont si proches que *Francisella novicida* pourrait être considérée comme un biovar de *Francisella tularensis*. *F. philomargia*, anciennement appelée *Yersinia philomargia*, a été transférée au sein du genre *Francisella* en 1989 par Hollis et al. à la suite de travaux portant sur les caractères biochimiques, sur la composition des acides gras et sur la comparaison des homologies ADN-ADN.

Il existe 3 sous-espèces de *Francisella tularensis*, différenciées à partir de critères biochimiques et de virulence.

**Francisella tularensis* subsp. *tularensis* est la sous-espèce la plus virulente. Elle est associée aux lapins et aux tiques. Elle est présente uniquement sur le continent nord-américain.

Elle peut aussi être appelée *F. tularensis* subsp. *neartica* ou *F. tularensis* type A.

**Francisella tularensis* subsp. *paleartica* est moins virulente. Elle est associée aux rongeurs vivant à proximité de cours d'eau : mulots, campagnols, castors, rats musqués,... On la trouve à la fois en Asie, en Europe et en Amérique du Nord.

Elle peut aussi être appelée *F. tularensis* subsp. *holartica* ou *F. tularensis* type B.

Il existe 3 biovars de *F. paleartica* : ils sont appelés biovar I, biovar II et biovar *Japonica*.

**Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica*.

	Fermentation du glucose	Fermentation du maltose	Fermentation du glycérol	Production d'une citrulline uréidase
<i>F. tularensis tularensis</i>	Oui	Oui	Oui	Oui
<i>F. tularensis paleartica</i>	Oui	Oui	Non pour les biovars I et II, Oui pour le biovar <i>Japonica</i>	Non
<i>F. tularensis mediasiatica</i>	Non	Non	Oui	Oui

Tableau VI : Caractères biochimiques permettant la différenciation des 3 sous-espèces de *Francisella tularensis*

2.2. Morphologie.(3, 32, 37, 42, 106)

Francisella tularensis est un très petit coccobacille pléomorphe qui mesure 0,2 µm de diamètre pour 0,2 à 0,7 µm de long. Elle est Gram négative, mais sa coloration est difficile. Elle est immobile, non sporulée et entourée d'une capsule de 0,002 à 0,004 µm d'épaisseur qui conditionne sa virulence mais pas sa viabilité : la perte de cette capsule n'entraîne pas la mort de la bactérie, mais elle perd de sa virulence. Cette capsule ainsi que la paroi de *Francisella tularensis* contiennent respectivement 50 p.cent et 70 p.cent de lipides, ce qui est particulièrement élevé pour des bactéries à Gram négatif. De plus, la nature de leurs acides gras est caractéristique du genre *Francisella*.

2.3. Caractéristiques culturelles et biochimiques.

2.3.1. Caractéristiques culturelles.(3, 37, 106)

Francisella tularensis est une bactérie difficile à cultiver, sa croissance nécessitant de la cystine, de la cystéine ou du glucose. De plus, la culture à partir d'échantillons cliniques nécessite l'utilisation d'antibiotiques pour éliminer la flore normale.

Plusieurs milieux sont utilisables pour son isolement :

*Le milieu de Francis : composé de gélose peptonée additionnée de 1 p.cent de glucose, 0,1p.cent de cystine et 8 à 10 p.cent de sang défibriné de lapin. Il s'agit du meilleur milieu. Une incubation à 37°C en aérobiose stricte permet d'obtenir des colonies en 2 à 6 jours. Ces colonies sont d'une taille maximum de 2 à 3 mm, elles sont grises, lisses, de consistance glaireuse et entourées d'une zone de décoloration verte caractéristique.

*Le milieu de Mc Coy et Chapin : composé de 60 p.cent de jaunes d'œufs stériles et de 40 p.cent de sérum physiologique, le tout coagulé à 75°C. Sur ce milieu, les colonies sont plus petites et n'ont pas d'aspect glaireux.

*Un milieu glucose-cystéine-peptone : 50 mL de sang défibriné de lapin sont ajoutés à 1 L d'une solution de 10 g/L de bacto peptone, 1,5 g/L d'extrait de viande, 5 g/L de sel (Na Cl), 25 g/L de glucose, 1 g/L de cystéine.HCl et 15 g/L d'Agar. Sur ce milieu, les colonies ressemblent à celles poussant sur milieu de Francis.

*Une gélose chocolat enrichie en Iso VitaleX.

Sur ce milieu, les colonies sont blanches et lisses.

*Une gélose enrichie de 10% d'infusion cœur-cerveau et de 5 p.cent de sang de bovin citraté.

Sur ce milieu, les colonies atteignent 1 à 1,5 mm de diamètre, sont grises et lisses.

Tous les milieux précédemment décrits doivent avoir un pH compris entre 6,8 et 7,3.

2.3.2. Caractéristiques biochimiques.(37, 98, 106)

Francisella tularensis est une bactérie aérobie obligatoire. Elle est faiblement catalase positive, oxydase négative, nitrate réductase négative, uréase négative et indole négative. Elle n'hydrolyse pas la gélatine, elle fermente lentement le glucose, le lévulose et le mannose sans production de gaz mais elle ne fermente pas le saccharose, contrairement à *F. novicida*.

Francisella tularensis synthétise aussi une fibrinolysine très active sur la fibrine du lapin, du cobaye et de l'homme.

2.4. Physiopathologie.

2.4.1. Cellules cibles.(37)

Francisella tularensis a pour cibles les cellules du Système des Phagocytes Mononucléés (SPM). Après phagocytose, elle inhibe la fusion phagosome-lysosome et peut survivre et se multiplier dans les cellules.

2.4.2. Pathogénie.(5, 106)

Après pénétration dans l'organisme, *Francisella tularensis* est disséminée par voie lymphatique puis sanguine, ce qui induit une lymphadénite et une bactériémie. L'accumulation de débris cellulaires des bactéries et de l'endothélium des capillaires est responsable de thromboses qui à leur tour génèrent des foyers de nécrose dans le foie, la rate, les nœuds lymphatiques, les poumons et la moelle osseuse.

La réponse immunitaire à médiation humorale est précoce, mais insuffisante pour juguler l'infection. La réponse immunitaire à médiation cellulaire est plus efficace malgré la survie de la bactérie dans les cellules phagocytaires.

3. Données cliniques.

3.1. Symptômes.(5, 6, 37, 106)

Les premières observations après inoculation expérimentale de *Francisella tularensis* à des chats semblaient indiquer que le chat n'était pas sensible à cette bactérie. Par la suite, la multiplication de cas humains de tularémie associés à un contact avec des chats a conduit à la révision de ces conclusions. Des études ultérieures ont permis de démontrer que le chat est modérément sensible à *Francisella tularensis*.

Chez le chat, lors d' infection expérimentale, plusieurs formes de tularémie existent :

- *une forme septicémique ;
- *une forme ulcéro-ganglionnaire associant lésions cutanées et lymphadénopathie ;
- *une forme ganglionnaire caractérisée par une lymphadénopathie sans lésions cutanées ;
- *une forme oropharyngée ;
- *une forme pulmonaire caractérisée par une pneumonie.

Quelle que soit la forme, la tularémie peut présenter une expression clinique aiguë ou sub-aiguë, mais reste très souvent asymptomatique. De façon générale, l'intensité des symptômes dépend de la sous-espèce en cause, de la voie d'inoculation, de la dose d'inoculation et de l'état de santé du chat avant contamination.

Lors d' infection naturelle, les symptômes les plus fréquents sont une anorexie, de la fièvre, de l'abattement, une lymphadénopathie, de la déshydratation et la présence d'ulcères, principalement oraux ou pharyngés. La mort, qu'elle soit naturelle ou par euthanasie n'est pas rare.

Une maigreur, des vomissements, un ictère, une hépatomégalie, une splénomégalie, de la diarrhée, un changement de voix et une adipsie peuvent aussi être observés.

3.2. Examens complémentaires.(106, 107)

3.2.1. Numération et formule sanguine (NFS)

Les modifications de la NFS sont variables et ne sont en aucun cas caractéristiques de la tularémie. Ces modifications touchent exclusivement la lignée blanche.

Une neutropénie, une légère neutrophilie avec changements toxiques des neutrophiles, une thrombocytopénie, une panleucopénie sont parfois constatées.

3.2.2. Ponction de moelle osseuse.

Une diminution de la granulopoïèse et de l' érythropoïèse a été rapportée par Woods et coll.

3.2.3. Paramètres biochimiques.

Une élévation des taux sériques de bilirubine et des enzymes hépatiques, notamment de l'ALAT peut être présente.

Ont aussi été rapportées : une hyponatrémie et une hypoglycémie.

3.2.4. Analyses urinaires.

Une bilirubinurie est parfois observée.

3.3. Examens post-mortem.(5, 6, 37, 106)

L'autopsie révèle généralement de nombreux foyers de nécrose sur le foie, la rate, les poumons et les nœuds lymphatiques. Ces foyers de nécrose sont de petite taille, 1 à 4 mm, de couleur grise à blanche et font souvent légèrement saillie à la surface des organes.

Au sein des nœuds lymphatiques, c'est le tissu cortical qui est le plus touché. De même, dans la rate, c'est la pulpe blanche qui est la plus touchée.

On retrouve aussi des foyers de nécrose tout au long du tube digestif, principalement au niveau des plaques de Peyer, et associés à des ulcères et à des hémorragies de la muqueuse intestinale.

L'analyse histologique montre des zones de nécrose caséuse entourées de polynucléaires neutrophiles, de macrophages et de lymphocytes. Les lésions ont un aspect très proche de celles causées par *Yersinia pestis*, responsable de la peste bubonique, ou *Yersinia pseudotuberculosis*, responsable de la pseudotuberculose.

3.4. Diagnostic.(3, 5, 32, 37, 85, 106, 107)

Les examens cliniques et nécropsiques n'étant pas spécifiques, ils ne conduisent qu'à une suspicion de tularémie qui doit être explorée par des analyses de laboratoire. Le diagnostic différentiel inclut les infections à *Pasteurella spp*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella spp*, *Histoplasma capsulatum*, *Toxoplasma gondii*, *Cytauxzoon felis*, mycobactéries et la péritonite infectieuse féline (PIF).

3.4.1. Observation au microscope.

*Microscope optique.

L'observation directe au microscope de frottis sanguins, de calques ou de frottis d'organes ne permet que très rarement de diagnostiquer une tularémie parce que le germe se colore très difficilement.

En revanche, l'observation de coupes d'organes marquées par immunofluorescence est une technique assez fiable, rapide et qui n'est pas entravée par la polyccontamination des prélèvements. Il s'agit d'une technique développée depuis une cinquantaine d'années en Suède. En 1970 et 1973, Karlsson et coll. décrivent une technique d'immunofluorescence directe sur coupes de foie ou de rate fixées par la chaleur. En 1981, Mörner améliore cette technique en fixant les coupes par le formol et en teste la spécificité. Peu de réactions croisées ont été rapportées avec *Legionella pneumophila* et avec *Toxoplasma gondii*.

L'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre l'antigène O des lipopolysaccharides de surface de *Francisella tularensis*, beaucoup plus spécifique qu'un sérum polyclonal, pourrait permettre d'améliorer la spécificité et la sensibilité de cette technique. La production de tels anticorps monoclonaux a déjà été réalisée par des cellules d'hybridomes fabriquées chez des souris BALB/c et décrite par Fulop et coll.

*Microscope électronique.

Cette technique de mise en évidence de *Francisella tularensis* a été décrite en 1993 par Geisbert et coll. Une réaction antigène-anticorps est réalisée avec des anticorps marqués par des sphères d'or. Les complexes antigènes-anticorps peuvent être révélés dans les 7 heures. Cette technique est notamment utilisable pour détecter *Francisella tularensis* dans les liquides organiques et les tissus.

3.4.2. Isolement.

Francisella tularensis subsp. *tularensis* est classée parmi les bactéries présentant un risque infectieux de niveau 3 et *Francisella tularensis* subsp. *paleartica* est classée parmi les bactéries présentant un risque infectieux de niveau 2. En conséquence, les laboratoires non spécialisés doivent refuser tout prélèvement provenant d'animaux suspects de tularémie. L'isolement de la bactérie ne peut se faire que dans des laboratoires spécialisés.

Cet isolement permet d'obtenir un diagnostic de certitude mais il est difficile à mettre en œuvre. Sur animal vivant, le prélèvement ne doit être fait que sur des lésions cutanées récentes, des nœuds lymphatiques non suppurés ou, en dernier ressort, du sang pour que la culture soit possible. Sur un animal mort, c'est avec la rate ou un os long que l'on obtient les meilleurs résultats.

L'identification par inoculation à un animal et même l'identification biochimique présentent un trop grand risque de contamination humaine et ne peuvent pas être utilisées. On utilise en revanche l'exigence en cystine ou cystéine, des moyens bactérioscopiques et l'agglutination par un sérum anti-*Francisella*.

3.4.3. Test d'agglutination.

Le test d'agglutination est la méthode la plus ancienne : elle a été utilisée pour la première fois en 1926 par Francis et Evans.

Les anticorps agglutinants apparaissent environ 10 jours après inoculation et persistent plusieurs années. Ce sont principalement des IgM et des IgG. Les IgA sont peu immunogènes et peuvent même empêcher l'agglutination lorsque le taux d'IgM est trop bas. Le diagnostic de certitude est obtenu lorsqu'une séroconversion avec un titre en anticorps multiplié par 4 est démontrée. Toutefois un titre de 160 permet une forte présomption.

Des réactions croisées entre *F. tularensis*, *F. novicida* et *F. philomargia* existent mais, comme les trois espèces peuvent induire le même tableau clinique, ces réactions croisées ne sont pas réellement gênantes. Par contre, les réactions croisées qui existent entre *F. tularensis* et *Brucella*, *Yersinia enterocolitica* et *Proteus vulgaris* OX19 sont, elles, très gênantes car elles peuvent fausser le diagnostic et demandent que des tests supplémentaires soient menés.

Une technique de micro-agglutination permettant d'éviter les réactions croisées avec *Brucella* a été mise au point en 1973 par Massey et Mangiafico. Cette technique permet une économie de temps et de réactif ainsi qu'une lecture plus aisée; elle n'est cependant pas commercialisée.

3.4.4. Les tests ELISA (enzyme linked immunosorbant assay).

Les tests ELISA permettent de détecter les anticorps spécifiques plus précocement que le test d' agglutination.

Le premier test ELISA mis au point en vue du diagnostic de la tularémie été décrit en 1979 par Carlsson et coll. qui utilisaient le lipopolysaccharide (LPS) de *Francisella tularensis* comme antigène. Ce test était très spécifique et 10 fois plus sensible que le test d' agglutination, mais la production de l' antigène était extrêmement lourde : elle nécessitait la culture de *Francisella tularensis* et l' extraction du LPS par le phénol.

En 1983, un nouveau test ELISA utilisant un antigène obtenu par sonication d' une préparation bactérienne commercialisée fut mis au point par Matti et coll. Ce test gardait tous les avantages du précédent en terme de spécificité, de sensibilité et de rapidité et gagnait en simplicité.

Les tests ELISA sont un peu plus fiables mais sont beaucoup plus difficiles à réaliser que le test de micro agglutination. Les tests ELISA sont donc plus particulièrement utilisés en confirmation lorsque subsiste un doute après réalisation d' un test de microagglutination.

3.4.5. Intradermo-réaction (IDR).

Le test d'hypersensibilité retardée a été décrit dès 1932 par Foshay. C' est l' un des tests les plus rapides : il est positif dès le quatrième jour de la maladie et se lit en 48 heures.

La tularine est produite par le chauffage à 75°C pendant 1heure d'un lysat de *Francisella tularensis*. Son injection intradermique produit une réaction érythémateuse et oedémateuse en 12 à 20 heures. Ce test n'est pas utilisable en médecine vétérinaire, la tularine n'étant pas commercialisée.

3.4.6. Test de stimulation des lymphocytes.

Lorsqu' il est réalisé sur sang total, le test de stimulation des lymphocytes permet d' établir un diagnostic 6 à 8 jours après le début des symptômes. Lorsqu' il est réalisé sur les mononucléaires seuls, on obtient un résultat 2 jours plus tôt, mais le test est alors plus difficile à réaliser et plus difficile à interpréter que sur sang total.

3.4.7. Hybridation in situ.

Des sondes marquées par un isotope radioactif et complémentaires de séquences du gène codant pour la fraction 16S de l' ARNr de *Francisella tularensis* sont hybridées et détectées par autoradiographie : si *Francisella tularensis* est présente dans le prélèvement, il y a hybridation et un signal est détecté, si *Francisella* n' est pas présente dans le prélèvement, il n' y a pas hybridation donc aucun signal n' est détecté. La séquence des sondes étant très spécifique de *Francisella tularensis*, la spécificité du test est elle aussi très élevée : la détection d' un signal prouve donc la présence de la bactérie. Certaines sondes permettent même de différencier *F. tularensis tularensis* de *F. tularensis palearctica*.

3.4.8. PCR.

L' amplification de séquences spécifiques des espèces bactériennes, notamment de séquences du gène codant pour la fraction 16S de l' ARNr, est déjà utilisée pour le diagnostic de nombreuses maladies. Cette technique est adaptée au diagnostic de la tularémie.

3.4.9. Conclusion.

En France, les techniques de choix en médecine vétérinaire, notamment pour le diagnostic de tularémie chez le chat domestique, sont les techniques d' agglutination.

Aux Etats-Unis, la méthode de référence est l' immunofluorescence sur ponctions ou biopsies de moelle osseuse ou de nœuds lymphatiques.

Le développement de nouvelles techniques dérivées de la biologie moléculaire (hybridation *in situ* et PCR) apportera certainement des possibilités de diagnostic plus précoce et encore plus fiable.

3.5. Traitement.(5, 37, 85, 98, 106)

Antibiotiques auxquels <i>F. tularensis</i> est SENSIBLE	Antibiotiques auxquels <i>F. tularensis</i> est RESISTANTE
<p>Aminosides:</p> <ul style="list-style-type: none"> *streptomycine *kanamycine *gentamicine. <p>Phénicoles: chloramphénicol.</p> <p>Tétracyclines:</p> <ul style="list-style-type: none"> *tétracycline *minocycline. <p>Macrolides:</p> <ul style="list-style-type: none"> *érythromycine *spiramycine *streptogamines *virginiamycine. <p>Quinolones:</p> <ul style="list-style-type: none"> *fluméquine *enrofloxacin *ciprofloxacin *norfloxacin *péfloxacin. <p>Nitrofuranes: furanes.</p>	<p>Bêta lactamines:</p> <ul style="list-style-type: none"> *pénicilline G *amoxicilline *céphalosporines *céfalotine. <p>Sulfamides et association: triméthoprim.</p> <p>Polypeptides: bacitracine.</p> <p>Vancomycine.</p>

Tableau VI : Antibiotypie de *Francisella tularensis*.

Toutes les sous-espèces de *Francisella tularensis* sont sensibles à l'érythromycine *sauf F. tularensis* subsp. *palaearctica* biovar II.

Francisella tularensis produit une bêta-lactamase, l'utilisation de toute bêta-lactamine est donc proscrite. Les céphalosporines de troisième génération ont montré une activité *in vitro* mais restent inefficaces *in vivo*.

Les traitements les plus efficaces sont, dans un ordre décroissant, la streptomycine et la gentamicine, qui sont bactéricides, les tétracyclines et le chloramphénicol, qui sont bactériostatiques. L'utilisation de streptomycine présente plusieurs inconvénients : elle ne s'administre que par voie intramusculaire et n'est pas sans effets secondaires. La gentamicine est administrée par voie intraveineuse à la dose de 2mg/kg 3 fois par jour. La tétracycline est administrée per-os à la dose de 25 mg/kg 3 fois par jour. Le chloramphénicol est administré per-os à la dose de 50 mg/kg 2 fois par jour.

Il est aussi possible d'utiliser de l'enrofloxacin per -os à la dose de 2,5 mg/kg 2 fois par jour.

Les fluoroquinolones présentent l'avantage d'une bonne pénétration tissulaire et intracellulaire, d'être stables en milieu acide et d'être bactéricides. Toutefois, elles n'ont été utilisées que pour le traitement de quelques cas isolés, aucune étude réelle n'a été menée sur leur efficacité.

Tout traitement doit être poursuivi au moins 2 semaines pour éviter les risques de rechutes.

La réponse au traitement est en général rapide : une amélioration de l'état général du patient est notée sous 48 heures.

3.6. Pronostic.

Le pronostic de la tularémie dépend de l'intensité des symptômes et de la rapidité de mise en œuvre du traitement. Or, les signes cliniques de la maladie ne sont pas spécifiques et ne permettent pas toujours de soupçonner une tularémie en l'absence de commémoratif de contact avec un animal sauvage contaminé. De plus, les moyens diagnostiques sont encore lourds à mettre en œuvre à l'heure actuelle.

Le taux de mortalité des chats atteints de tularémie est inconnu.

3.7. Prophylaxie.(33, 37, 106)

Chez l' homme, il existe un vaccin vivant atténué, mais il n'est disponible que pour les personnes ayant un risque accru de contamination. Aucun vaccin n'est commercialisé pour les animaux.

La prophylaxie est donc essentiellement sanitaire : en zone d'enzootie, les chats doivent être le plus possible tenus éloignés des petits mammifères sauvages, en particulier les rongeurs et lagomorphes, et des cours d'eau.

La surveillance et le contrôle de la maladie dans le milieu sauvage sont organisés en collaboration avec les fédérations départementales de chasseurs, l' Organisation Nationale de la Chasse et les laboratoires d' analyse vétérinaires départementaux faisant partie du réseau SAGIR géré par le CNEVA de Nancy.

4. Epidémiologie.

4.1. Espèces sensibles.(5, 32, 37, 106)

Francisella tularensis est présente chez une grande variété d'hôtes. On la retrouve chez :

- plus de 100 espèces de mammifères, incluant la plupart des espèces domestiques,
- 25 espèces d'oiseaux ,
- des poissons,
- des amphibiens,
- des reptiles,
- des arthropodes: puces, poux, punaise, taon, tiques et
- des amibes.

Tous ces hôtes n'ont pas la même sensibilité vis -à-vis de la tularémie. Les primates en général et l'homme en particulier, les rongeurs et les lagomorphes sont les espèces les plus sensibles à la tularémie. Le cheval, les ovins ne sont, comme le chat, que modérément sensibles. Le porc adulte est résistant, mais le porcelet est modérément sensible. Les bovins et le chien semblent résistants. Les oiseaux et les poissons y sont totalement insensibles.

4.2. Habitat.(37)

Francisella tularensis est présente dans le milieu extérieur des espèces animales qui lui servent d'hôte. Sa survie dépend alors de la température extérieure. Elle peut persister plusieurs (6 à 9) mois dans l'eau, la boue, la paille, les grains ou les cadavres d'animaux morts de tularémie lorsque la température est au-dessous de 0°C, mais elle ne survit que quelques jours au-dessus de 10°C.

4.3. Répartition géographique.(37, 106)

*La tularémie est une maladie connue dans tout l'hémisphère Nord. Elle est toujours due à *Francisella tularensis* mais chaque sous espèce a une répartition géographique qui lui est propre.

**Francisella tularensis* subsp. *tularensis* était considérée comme n'existant qu'en Amérique du Nord mais, en 1998, Gurycova put l'isoler à partir d'arthropodes collectés en Slovaquie, à proximité de Bratislava.

**Francisella tularensis* subsp. *paleartica* a la distribution géographique la plus large.

Le biovar I est présent dans le nord et le centre de l'Europe, dans le nord et l'est de la Sibérie, en Extrême Orient, au Kazakhstan et en Amérique du Nord.

Le biovar II est présent en Asie, dans le centre et l'est de l'Europe et dans le Caucase. C'est le biovar majoritairement retrouvé au Kazakhstan et en Sibérie mais il est largement minoritaire en Amérique du Nord où le biovar I domine.

Le biovar *Japonica* n'est présent qu' au Japon.

**Francisella tularensis* subsp. *mediasiatica* n'est présent que dans quelques vallées d'Asie Centrale

*En France, la tularémie est due à *Francisella tularensis* subsp. *paleartica*. Les zones les plus touchées sont l'Alsace et le centre de la France (Indre, Indre-et-Loire, Vienne, Creuse). De nombreux autres départements sont toutefois touchés dans une moindre mesure.

4.4. Incidence.(33, 37, 106)

L'incidence de la maladie chez le chat est inconnue mais elle évolue probablement parallèlement à celle des lapins et des êtres humains.

En France, entre 1991 et 1994, au cours d' une recrudescence de la maladie, 112 souches de *F. tularensis* ont été isolées à partir de lièvres provenant de 45 départements. Sur la même période, 60 cas de tularémie humaine étaient répertoriés par an. Entre 1994 et 1996, les bilans prouvent que la maladie est bien installée en France.

4.5. Modes de contamination.(5, 33, 37, 106)

Les voies de contamination sont multiples :

*voie transcutanée : *Francisella tularensis* a la faculté de traverser la peau ou les muqueuses, même saines ;

*inhalation d' aérosols de particules contaminées ;

*ingestion de viande crue ou d' eau contaminée. L' ingestion de viande cuite est sans danger puisque *Francisella tularensis* est détruite en 10 minutes à une température entre 55 et 60°C ;

*piqûre ou ingestion d' arthropodes ;

*morsures ou griffures d'autres chats.

4.6. Vecteurs.(33, 37, 106)

La tularémie ne se transmet pas uniquement par voie vectorielle, toutefois, de nombreux arthropodes peuvent servir de vecteur à *Francisella tularensis*. En fonction de la zone géographique, les tiques, notamment *Amblyomma*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Ixodes* et *Ornithodoros*, sont impliquées, mais tous les arthropodes piqueurs ou mordeurs sont des vecteurs potentiels.

4.7. Réservoirs.(37, 98, 106)

Les principaux réservoirs sont les rongeurs, les lagomorphes et les tiques qui peuvent transmettre la bactérie à leur descendance par voie trans-ovarienne ou trans-stadiale et restent infectées toute leur vie.

Les rongeurs ont un rôle particulier dans la contamination des cours d' eau : il a été montré que les campagnols infectés par voie orale peuvent développer une atteinte rénale accompagnée d' une bactériurie chronique. Seuls les lagomorphes relativement résistants peuvent jouer le rôle de réservoir car les espèces les plus sensibles développent une infection qui leur est rapidement fatale. Les espèces sensibles ne peuvent donc être porteuses qu' en période d' épizootie.

Il est aussi à noter que la contamination des amibes explique, tout du moins partiellement, la survie de *Francisella tularensis* dans l' eau et dans la boue.

5. Conséquences sanitaires. (3, 37, 85, 98, 106, 107)

La plupart des cas de tularémie humaine sont associés à un contact avec un lièvre malade, cependant, dans 20 p.cent, aucun contact de ce type ne peut être mis en évidence. Parmi les vecteurs inhabituels de la tularémie humaine figure le chat qui peut contaminer l' être humain, qu' il présente ou non des symptômes de tularémie. Le chat est une source non négligeable de contamination : les chats se contaminent auprès des rongeurs qu' ils chassent et établissent ainsi un lien entre l' homme et l' un des principaux réservoirs de la bactérie. Ils agissent comme un vecteur passif. Entre 1928 et 1993, 51 cas humains de tularémie ont pu être attribués à une contamination par un chat. Aux Etats-Unis, les chats ont été considérés comme responsables de 2 p.cent des cas humains survenus entre 1981 et 1987. La transmission de la maladie du chat à l' homme se fait généralement par griffure ou par morsure.

L' homme est une des espèces les plus sensibles à *Francisella tularensis*, quelques dizaines de bactéries pouvant suffire à induire une tularémie clinique. Les formes de la maladie sont les mêmes que chez le chat: il existe des formes septicémiques (5 à 10 p.cent des cas lors d' infection par *F. tularensis tularensis*), ulcéro-ganglionnaire (75 à 85 p.cent des cas), ganglionnaire (5 à 10 p.cent des cas), oropharyngée ou angineuse et pulmonaire auxquelles il faut ajouter une forme oculaire consécutive à une inoculation conjonctivale (1 à 2 p.cent des cas) qui n' existe pas chez le chat.

Sans traitement, le taux de mortalité suite à une infection par *F. tularensis paleartica*, l' agent de la tularémie européenne, est de 0,1 p.cent environ. La mort survient généralement lors des formes septicémique ou pulmonaire.

Les populations les plus exposées à la tularémie sont : les garde-chasse, les chasseurs, les forestiers et les vétérinaires (14 fois plus exposés que la population générale). Ces derniers sont les plus susceptibles d' être contaminés par les chats.

6. Conclusion.

Même si la tularémie n' est plus une maladie légalement réputée contagieuse ni une maladie à déclaration obligatoire, il convient de rester vigilant face à cette affection qui peut s' avérer fatale chez l' homme comme chez l' animal. Or, de par ses symptômes non spécifiques et souvent très modérés, cette maladie est certainement sous diagnostiquée chez le chat alors même qu' il est en position privilégiée pour transmettre cette affection du milieu sauvage où elle est endémique à l' être humain. Cette vigilance est d' autant plus intéressante qu' elle permet de mettre en oeuvre des moyens diagnostiques et thérapeutiques efficaces tant pour le chat que pour son propriétaire.

CHAPITRE 5: COXIELLA BURNETII

1.Définition. Historique. (37, 65)

Coxiella burnetii est l' agent de la maladie humaine appelée fièvre Q ou "query fever", ce qui signifie "fièvre point d' interrogation".

1935 : La fièvre Q est décrite pour la première fois en Australie par Derrick, elle atteignait alors des employés d' abattoirs. Par la suite, Burnet fut chargé d'isoler et d'identifier l'agent responsable de cette maladie.

A la même période, aux Etats Unis, Cox, Davis et Dyer travaillaient sur une bactérie alors nommée « Nine-Mile agent » et étudiée à partir de tiques.

1938 : La coopération entre les chercheurs australiens et américains permit de démontrer que l'agent de la fièvre Q était identique au « Nine-Mile agent ». L'agent de la fièvre Q fut alors renommé *Coxiella burnetii* en l'honneur de Cox et Burnet.

2.Données fondamentales.

2.1. Taxonomie. (37)

Coxiella burnetii est, à l' heure actuelle, le seul membre du genre *Coxiella* mais une bactérie décrite chez une écrevisse australienne en juin 2000 pourrait être ajoutée à ce genre.

Coxiella burnetii est classiquement classée au sein de l' ordre des Rickettsiales, dans la famille des *Rickettsiaceae*, dans la tribu des *Rickettsieae*.

Toutefois, les études phylogénétiques basées sur l' analyse de la séquence du gène codant pour la fraction 16S de l' ARNr vont à l' encontre de cette classification : elles montrent que *Coxiella burnetii* appartient à la sous-division gamma des protéobactéries. Les genres les plus proches du genre *Coxiella* sont les genres *Legionella* et *Rickettsiella*.

Six groupes génomiques de *Coxiella burnetii* ont pu être identifiés par analyse de différents profils de restriction de l'ADN de la bactérie.

*Les groupes génomiques I, II et III possèdent un plasmide de 36 kb appelé QpH1. Ces groupes génomiques sont aussi appelés Hamilton, Bacca et Rasche et renferment généralement trois exemplaires de QpH1.

*Le groupe génomique IV possède un plasmide de 39 kb appelé QpRS. Ce groupe génomique est aussi appelé Biotzere. QpRS a un haut degré d'homologie avec QpH1.

*Le groupe génomique V ne possède pas de plasmide libre mais leur chromosome renferme des séquences proches de celles du plasmide QpRS. Ce groupe génomique est aussi appelé Corazon.

*Le groupe génomique VI possède un plasmide de 42 kb appelé QpDG. Les souches de ce groupe génomique n'ont été isolées que chez des rongeurs aux Etats-Unis. Ce groupe génomique est aussi appelé Dod.

2.2. Morphologie. (37, 65)

Il existe 2 formes morphologiques de *Coxiella burnetii* : les variants de petite taille et les variants de grande taille.

*Les variants de petite taille :

Les variants de petite taille sont des bacilles de 0,2 µm de diamètre sur 0,5 µm de longueur environ. Leur matériel nucléaire est condensé. Ces variants possèdent en grande quantité des protéines et des fragments de peptidoglycanes qui pourraient jouer un rôle dans leur résistance dans le milieu extérieur. Ils possèdent aussi en abondance une protéine membranaire de 34 kDa appelée OMP34 qui est quasiment absente dans les variants de grande taille.

*Les variants de grande taille:

Les variants de grande taille sont plus polymorphes et peuvent atteindre 2 µm de long. Leur matériel nucléaire est dispersé et ils possèdent parfois des fibrilles cytoplasmiques. Ils possèdent aussi en abondance une protéine de 29 kDa appelée P1 qui est quasiment absente dans les variants de petite taille. Les variants de grande taille sont les formes intracellulaires métaboliquement actives et capables de se multiplier par fission binaire. Ils sont responsables de la dissémination de la bactérie au sein de l'organisme infecté.

*Passage d' une forme à l' autre :

Les variants de petite taille sont métaboliquement peu actifs, ce sont les formes extracellulaires, très résistantes dans le milieu extérieur, capables d' infecter les cellules eucaryotes. Après leur pénétration dans les cellules, c' est le pH acide des phagolysosomes qui active leur métabolisme et leur permet de se transformer en variants de grande taille.

Au cours de leur multiplication, le cytoplasme des variants de grande taille peut être divisé par un septum en 2 parties de taille inégale. Les 2 compartiments possèdent chacun un matériel nucléaire complet. Certains auteurs avancent que le plus petit de ces compartiments pourrait évoluer en une sorte de spore ou pseudo-spore qui donnerait ultérieurement naissance à un variant de petite taille libéré de la bactérie initiale par lyse cellulaire ou par exocytose. Une souche de *Coxiella burnetii*, la souche Nine-Mile, possède d' ailleurs dans son génome une séquence de 1741 paires de base très proche du gène spoIIIIE qui est impliqué dans la sporulation de *Bacillus subtilis*. D' autres auteurs réfutent l' existence d' un cycle de sporulation chez *Coxiella burnetii* et avancent que le passage des variants de grande taille aux variants de petite taille se fait par simple condensation.

2.3. Caractéristiques culturelles et biochimiques. (19, 37, 65)

La culture de *Coxiella burnetii* n' est possible que sur œufs embryonnés ou sur des lignées cellulaires telles que des lignées macrophagiques, des lignées fibroblastiques, des cellules Vero, ... Après plusieurs passages sur ces milieux de culture, une variation de phase antigénique peut apparaître :

*les bactéries isolées des animaux et de l' homme possèdent un LPS complet et ont un réel pouvoir infectieux, ces bactéries sont dites en phase I,

*les bactéries obtenues après passage sur plusieurs milieux de culture ont un LPS incomplet et sont beaucoup moins infectieuses, ces bactéries sont dites en phase II. En outre, les bactéries de phase II présentent une perte de certaines protéines de leur membrane externe et une délétion chromosomique.

La composition en sucres du LPS diffère aussi d' une phase à l' autre.

La transformation de phase I en phase II est réversible : un seul passage sur un hôte réceptif suffit à ramener une bactérie qui était en phase II à une phase I.

2.4. Physiopathologie

2.4.1 Cellules cibles. (37)

Les cellules cibles de *Coxiella burnetii* sont les monocytes et macrophages. Lors de contamination par voie respiratoire, les macrophages broncho-alvéolaires sont les premiers infectés. Lors de contamination par voie orale, les cellules de Kupffer du foie sont les premières atteintes. Secondairement, de nombreux organes sont touchés, à la suite d' une diffusion par voie hématogène, les principaux étant la rate, l' utérus et les glandes mammaires. Lors des infections chroniques expérimentales, les bactéries peuvent persister dans différents organes :

*chez le cobaye, cette persistance a été mise en évidence dans le foie, la rate, les reins, le cerveau, les testicules et les vésicules séminales ;

*chez le mouton, cette persistance a été mise en évidence dans le foie, la rate, les reins, les nœuds lymphatiques, l' intestin et la moelle osseuse ;

*chez l' homme, cette persistance a été mise en évidence dans les cellules mononucléées du sang, le foie et la moelle osseuse.

Chez les femelles en gestation, l' infection par *Coxiella burnetii* est réactivée, principalement dans le placenta et des glandes mammaires.

2.4.2. Pathogénie. (37)

La persistance de *Coxiella burnetii* dans différents organes de l' animal infecté trouve 2 explications :

*la structure du LPS des bactéries en phase I pourrait bloquer l' accès des anticorps aux antigènes de surface par encombrement stérique

**Coxiella burnetii* n' infecte jamais toutes les cellules puisque, lors de la division d' une cellule infectée, seule une des 2 cellules filles reçoit toutes les bactéries dans leur vacuole.

Au niveau cellulaire, les modes d' action des souches de *Coxiella burnetii* sont différents selon leur phase antigénique.

Les bactéries en phase I pénètrent passivement dans les cellules par phagocytose après s' être fixées sur des récepteurs proches des intégrines. Après leur pénétration, ces bactéries sont tout d' abord incluses dans les phagosomes puis dans les phagolysosomes qui fusionnent entre eux

pour former une vacuole unique. Le pH à l' intérieur de cette vacuole est de 4,7 à 5,2. Ce pH très acide est nécessaire à la survie et à la multiplication de *Coxiella burnetii*.

Les bactéries en phase II pénètrent dans les cellules après fixation sur les récepteurs CR3 mais sont rapidement détruites par les phagolysosomes, ce qui explique qu' elles ne sont que très faiblement infectieuses.

3.Données cliniques.

3.1. Symptômes. (27, 67, 99)

Expérimentalement, des chats infectés par voie sous-cutanée ont présenté une fièvre, une anorexie et un abattement transitoires. Les symptômes étaient suffisamment importants pour nécessiter une consultation vétérinaire, mais n' ont été exprimés que pendant 3 jours.

En 1989, Daoust rapportait le cas d' une femelle ayant avorté de plusieurs fœtus et d' un de ses chatons mort à l' âge de deux jours.*Coxiella burnetii* est connue pour être à l' origine de troubles de la reproduction dans plusieurs espèces incluant les ruminants domestiques et le chien. La bactérie pourrait être responsable d' avortements et de mortinatalité chez le chat aussi.

3.2. Examens post-mortem. (27, 30, 43)

En 1998, l'autopsie d'un chaton de deux jours, mort des suites d'une infection par *Coxiella burnetii*, a été pratiquée par Daoust au Canada. Ce chaton présentait : une myocardite, une hépatite, une néphrite et une pneumonie granulomateuses.

3.3. Diagnostic. (19, 37, 43, 65, 93, 94, 95, 103)

3.3.1. Culture.

Coxiella burnetii est classée parmi les bactéries présentant un risque infectieux de niveau 3 depuis le 18 juillet 1994. En raison du risque encouru par le personnel de laboratoire, la culture est une technique peu utilisée pour le diagnostic de routine mais sert principalement dans le cadre des études épidémiologiques et de la recherche fondamentale.

L' isolement peut être réalisé sur animal de laboratoire ou sur œufs embryonnés mais c' est l' isolement sur culture cellulaire qui est le plus employé. Les cellules les plus utilisées sont les cellules HEL (fibroblastes embryonnaires humains) parce que ces cellules sont faciles à cultiver et très sensibles à l' infection par *Coxiella burnetii*.

Les prélèvements utilisés pour la culture sont généralement des tissus de biopsie ou la couche leucocytaire obtenue à partir de sang.

Le milieu de culture et le prélèvement doivent être centrifugés ensemble pour favoriser l' attachement et la pénétration des bactéries. L' incubation dure entre 5 et 7 jours à 37°C dans une atmosphère avec 5 p.cent de CO₂.

Les méthodes employées pour la détection de *Coxiella burnetii* sont : la coloration de Gimenez, la PCR, le marquage par sonde radioactive et l' immunofluorescence à l' aide d' anticorps polyclonaux de lapin ou d' anticorps monoclonaux.

3.3.2. Observation au microscope.

Il est possible de colorer différents types de prélèvements : des calques d' enveloppes fœtales, des calques d' organes d' avortons, des frottis vaginaux, ...

Coxiella burnetii possède une paroi proche de celle des bactéries Gram négatif mais est difficile à colorer par la méthode de Gram. Les colorations utilisées sont :

*la coloration de Gimenez : les lames, fixées à la chaleur, sont recouvertes pendant deux minutes d' une solution de carbol fuchsine diluée et filtrée, rincées, recouvertes de vert de malachite pendant dix secondes, rincées à nouveau puis séchées. Les bactéries sont alors colorées en rouge sur fond vert.

*la coloration de Stamp : les lames fixées par la chaleur sont recouvertes de fuchsine phéniquée de Ziehl diluée au 1/15 pendant 10 minutes, rincées, recouvertes d' une solution aqueuse d' acide acétique à 3 p.mille pendant 2 secondes, rincées à nouveau, recouvertes d' une solution aqueuse de bleu de méthylène à 1p.cent pendant 2 à 3 secondes et rincées une dernière fois. Les bactéries sont alors colorées en rouge sur fond bleu.

*la coloration de Macchiavello : les lames fixées par la chaleur sont recouvertes d' une solution de fuchsine basique à 0,25 p.cent pendant 5 minutes, rincées, recouvertes d' acide acétique à 0,5 p.cent jusqu' à ce que la teinte générale de la lame soit rose, rincées, recouvertes de bleu de méthylène à 1p.cent, rincées. Les bactéries sont alors colorées en rouge sur fond bleu. Cette technique a une sensibilité faible et une spécificité médiocre : *Coxiella burnetii* peut être confondue avec des *Brucella sp.* et des *Chlamydomphila sp.*

Le marquage des bactéries par immunofluorescence, immunodétection ou par des sondes radioactives est possible, rend la technique plus fiable et permet d'observer d'autres types de prélèvements.

3.3.3. Méthodes sérologiques.

*Le diagnostic de la fièvre Q repose généralement sur les méthodes sérologiques.

Les anticorps apparaissent en 10 à 15 jours. Les IgM persistent 3 à 6 mois et les IgG plusieurs années.

Les techniques utilisables sont nombreuses : micro-agglutination, agglutination passive, hémolyse indirecte, techniques radio-immunologiques, techniques immuno-enzymatiques, dot blot, Western blot cependant ne sont réellement utilisées que la fixation du complément et l'immunofluorescence indirecte qui sont les deux seules techniques commercialisées en France.

En cas de fièvre Q aiguë, les titres en anticorps anti-phase II sont supérieurs aux titres en anticorps anti-phase I. En cas de fièvre Q chronique, les anticorps dont le titre est le plus élevé sont les anticorps anti-phase I.

Il existe des réactions croisées avec les *Bartonella sp.*, les *Legionella sp.*, certaines espèces du genre *Ehrlichia*, certaines *Chlamydia* et *Rickettsia risticii*.

Les réactions croisées avec *Bartonella* sont connues depuis 1976. Il a depuis été démontré que plus de 50 p.cent des patients humains atteints de fièvre Q chronique présentent des réactions croisées avec *Bartonella henselae* ou *Bartonella quintana*.

La fixation du complément est moins sensible, moins spécifique, plus tardive, plus longue et plus difficile à réaliser que l'immunofluorescence indirecte. Pour toutes ces raisons, la fixation du complément n'est plus utilisée chez l'homme et l'immunofluorescence indirecte est considérée comme la technique de référence. Malgré tout, la fixation du complément est la technique la plus utilisée en médecine vétérinaire.

*Fixation du complément.

Seuls les anticorps anti-phase I sont détectés.

L'antigène doit être préparé à partir de 2 souches, les plus utilisées étant la souche Nine Mile et la souche Henzerling. La technique de préparation la plus employée est la technique de Kolmer à froid.

Le seuil de positivité est de 1/10 ou 1/20.

La fixation du complément est généralement utilisée pour le diagnostic de groupe pour les troupeaux de petits ruminants dans lesquels plusieurs animaux ont avorté : un échantillon de 5 à 10 animaux est testé, si plusieurs d' entre eux ont un titre supérieur à 40 les avortements sont attribués à *Coxiella burnetii*.

*Immunofluorescence indirecte.

Cette technique détecte à la fois les anticorps anti-phase I et les anticorps anti-phase II.

Détecter les anticorps anti-phase II est d' autant plus intéressant que ce sont pratiquement les seuls présents dans les formes aiguës. Les anticorps anti-phase II sont recherchés lorsque l' on suspecte une fièvre Q aiguë et les anticorps anti-phase I lorsque l' on suspecte une fièvre Q chronique.

Le seuil de positivité admis est de 1/40.

L' antigène de phase I est préparé à partir de rates de souris infectées. L' antigène de phase II est préparé à partir de cultures de *Coxiella burnetii* sur cultures cellulaires.

Dans le cas d' infections aiguës, l' ensemble des immunoglobulines dirigées contre un antigène de phase II, toutes classes confondues, sont dans un premier temps recherchées dans les sérums dilués au 1/50. Pour les sérums positifs, les titres en IgM et en IgG dirigés contre l' antigène de phase II sont ensuite mesurés séparément.

Les titres considérés comme significatifs d' une infection récente sont de 200 pour les IgG et de 50 pour les IgM. Toutefois, chez l' homme, ces titres peuvent n' être atteints assez tardivement après l' apparition des symptômes : seuls 10 p.cent des malades atteignent les titres significatifs dans la deuxième semaine de la maladie, 50 p .cent atteignent ces titres dans la troisième semaine, 70 p.cent n' atteignent ces titres que dans la quatrième semaine de la maladie.

La fièvre Q est considérée comme improbable lorsque le titre en IgG est inférieur à 100 et comme impossible si un deuxième titre inférieur à 100 est obtenu plus de 45 jours après l' apparition des symptômes.

Quand des titres intermédiaires sont obtenus, un deuxième prélèvement est testé de la même manière 15 jours plus tard.

Lorsqu' une forme chronique est soupçonnée, les IgG, IgM et IgA dirigées contre l' antigène de phase I sont recherchés. Un titre en IgG anti-phase I supérieur à 800 est considéré comme très significatif et un titre supérieur à 1600 permet un diagnostic de certitude de fièvre Q chronique. Dans ces formes chroniques, les titres en IgA anti-phase I sont généralement supérieurs à 100.

3.3.4. PCR.

La PCR est une technique applicable quasiment à tous les types de prélèvements, incluant les tissus de biopsie, les échantillons congelés, les échantillons inclus dans la paraffine, les poussières, ... les résultats sont toutefois décevants avec le sang, avec lequel on obtient de nombreux faux positifs.

Plusieurs séquences chromosomiques peuvent être amplifiées : le gène codant pour la fraction 16S de l'ARNr, le gène codant pour la superoxyde dismutase, *sodB*, le gène codant pour la citrate synthétase, *glcA*, et une séquence codant pour un polypeptide de 367 acides aminés située à proximité des gènes *htpA* et *htpB*. C'est pour la dernière séquence que la PCR est la plus sensible car elle est présente en plusieurs exemplaires dans le génome de *Coxiella burnetii*.

L'amplification de l'ADN plasmidique a également été proposée. Les séquences plasmidiques conservées au sein de toutes les lignées de *Coxiella burnetii* sont utilisées pour le diagnostic de fièvre Q et les séquences spécifiques à chaque plasmide sont utilisées pour classer les souches nouvellement isolées dans l'un des groupes génomiques, ce qui en fait un outil intéressant pour les recherches épidémiologiques.

3.3.5. Analyse des RFLPs.

La digestion d'ADN par des enzymes de restriction permet d'obtenir des fragments dont la taille varie en fonction de la fréquence des sites de coupure de l'enzyme dans la séquence nucléotidique. Les profils de restriction étant directement liés à la séquence de l'ADN, deux souches bactériennes présentant le même profil de restriction ont donc des séquences très proches, si ce n'est identiques. L'analyse des RFLPs a ainsi permis d'établir une classification des souches encore plus fine que celle établie grâce à l'étude des plasmides : selon l'enzyme utilisée pour la digestion, on a pu identifier jusqu'à neuf groupes différents de *Coxiella burnetii*. Cette méthode a principalement un intérêt épidémiologique. Cependant, s'il était démontré que les souches de *Coxiella burnetii* peuvent être classées dans des groupes de virulence et de pathogénicité homogènes grâce à l'analyse de leur profil de restriction, cette méthode pourrait revêtir un intérêt diagnostique.

3.4. Traitement. (37, 79, 94, 97)

Coxiella burnetii n' étant pas cultivable sur milieux inertes, l' antibiogramme ne peut être réalisé par les méthodes classiques. La sensibilité aux antibiotiques de la bactérie a été évaluée par des méthodes utilisant la culture sur cellules, sur œufs embryonnés et sur animaux de laboratoire.

Les souches de *Coxiella burnetii* isolées d' infections chroniques semblent plus résistantes aux antibiotiques que les souches isolées d' infections aiguës. Des cultures cellulaires infectées depuis moins de 30 jours sont utilisées comme modèles d' infections aiguës et des cultures cellulaires infectées depuis plus de 400 jours sont utilisées comme modèles d' infections chroniques.

*A la suite de sa culture sur œufs embryonnés, *Coxiella burnetii* apparaît comme :

_résistante aux bêta-lactamines, au chloramphénicol, à la clindamycine et à l' érythromycine
_sensible aux tétracyclines, à la rifampicine, à la péfloxacinine et à l' ofloxacinine qui ont une activité bactériostatique.

*Chez le Cobaye, *Coxiella burnetii* apparaît comme résistante à la streptomycine, sauf à des doses très importantes et toxiques pour l' homme et les animaux.

*A la suite de sa culture sur cellules, *Coxiella burnetii* apparaît comme :

_sensible à la tétracycline, à la doxycycline, à la minocycline, à la rifampicine, au cotrimoxazole, au chloramphénicol, à l' ofloxacinine, à la péfloxacinine, à la ciprofloxacine, à la lévofloxacine, à la sparfloxacine, à la ceftriaxone, à la clarithromycine et à l' érythromycine dans le cas des modèles d' infections aiguës.

_résistante à l' amoxicilline et à l' amikacine dans le cas des modèles d' infections aiguës.

_sensible à la doxycycline, à la rifampicine, à la clarithromycine et à la péfloxacinine dans le cas des modèles d' infections chroniques.

L' inefficacité des bêta-lactamines s' explique par le fait que *Coxiella burnetii* est une bactérie intracellulaire et que cette famille d' antibiotiques ne se concentre pas dans les cellules.

Les macrolides sont inactifs parce qu' ils sont inhibés par le pH très acide des phagolysosomes.

Des résistances acquises vis-à-vis des tétracyclines et des quinolones ont été rapportées.

La sensibilité de *Coxiella burnetii* vis-à-vis de la doxycycline, de la ciprofloxacine et de la rifampicine est variable selon les souches de bactéries.

Les antibiotiques considérés comme actifs ont une action bactériostatique qui est suffisante pour traiter la fièvre Q aiguë. Lors de fièvre Q chronique, une activité bactériostatique est insuffisante, il faut donc optimiser l' action de ces mêmes antibiotiques. L' alcalinisation du pH des lysosomes permet de restaurer l' activité bactéricide de certains antibiotiques. Ainsi, associées à un agent lysosomotrope tel que l' hydroxychloriquine, les fluoroquinolones et la doxycycline retrouvent leur activité bactéricide vis-à-vis de *Coxiella burnetii*. Chez l' animal, seules les formes aiguës sont traitées et les tétracyclines sont les molécules les plus utilisées. En cas d' échec du traitement aux tétracyclines ou de contre-indication, la rifampicine ou le chloramphénicol peuvent être utilisés en remplacement.

3.5. Prophylaxie. (19, 34, 37, 99)

3.5.1. Prophylaxie sanitaire.

Aucune législation n'est prévue pour la fièvre Q animale.

De bonnes pratiques d' élevage, notamment concernant l' hygiène dans les troupeaux de bovins, ovins, caprins et félins telles que la mise bas en box isolés, la désinfection de ces box, la destruction des placentas et avortons, ...sont essentielles à la prophylaxie sanitaire.

La lutte contre les tiques participe aussi à la protection du chat.

La stérilisation des animaux de compagnie qui ne sont pas destinés à la reproduction et le contrôle des chats errants pourrait aussi limiter la circulation et la transmission de la maladie, notamment la transmission verticale et la transmission consécutive au marquage urinaire (cf *infra*).

3.5.2. Prophylaxie médicale.

La prophylaxie médicale existe chez les ruminants : elle est basée sur l' emploi d' antibiotiques et d' un vaccin inactivé préparé à partir de souches en phase II. Ces mesures permettent de limiter les avortements mais pas l' excrétion de bactéries.

La vaccination est aussi possible chez l' homme : elle se fait à l' aide d' un vaccin inactivé préparé à partir de souches en phase I.

Aucun vaccin n' existe pour le chat.

4.Epidémiologie.

4.1. Espèces infectées. (37)

Coxiella burnetii infecte de nombreuses espèces animales :

*Mammifères : bovins, ovins, caprins, cervidés, équidés, chameaux, ours, porcs, chiens, renards, chats, marsupiaux, lapins, rongeurs sauvages, ... Chez les bovins, *Coxiella burnetii* est responsable d' infertilité et de naissance de nouveau-nés chétifs. Chez les ovins et caprins, *Coxiella burnetii* semble responsable d' avortements tardifs mais leur fréquence est variable et la bactérie est aussi retrouvée dans le placenta lors de mises bas normales. Il semblerait que les animaux nouvellement infectés soient sujets à l' avortement mais que les gestations ultérieures se déroulent normalement. Chez le chien, *Coxiella burnetii* pourrait être responsable de mortinatalité.

*Oiseaux : pigeons, poules, dindes, oies, canards, cailles, oiseaux sauvages, ...

*Tiques : *Amblyomma sp.*, *Argas sp.*, *Boophilus sp.*, *Dermanyssus sp.*, *Haemaphysalis sp.*, *Hyalomma sp.*, *Ixodes sp.*, *Ornithodoros sp.*, *Otobius sp.*, *Rhipicephalus sp.*, ...

*Poissons, amphibiens et reptiles sont possiblement infectés eux aussi.

Il a été possible d' infecter des amibes expérimentalement par *Coxiella burnetii* et l' infection a pu persister pendant 6 semaines.

4.2. Habitat et résistance. (19, 37)

Les animaux infectés excrètent *Coxiella burnetii* par de nombreuses voies : la salive, les sécrétions nasales, le placenta et les annexes fœtales ainsi que les avortons sont extrêmement contaminés. Le placenta et les annexes fœtales peuvent contenir jusqu' à un milliard de bactéries par gramme.

Dans les cadavres d'animaux, les tissus les plus contaminants sont : le sang, les nœuds lymphatiques, la rate, le foie, les reins, les testicules, la mamelle, l'utérus, la vessie, les intestins.

La survie de *Coxiella burnetii* peut atteindre :

- *plus de 40 mois dans du lait à température ambiante ;
- *plus de 24 mois dans du lait à -20°C ;
- *au moins 19 mois dans des excréments de tique ;
- *7 à 9 mois dans de la laine à 20°C ;
- *6 mois dans du sang de cobaye desséché à température ambiante ;
- *1,5 mois dans les urines ;
- *plus d' 1 mois dans la viande à 4°C ;
- *1 mois dans des crachats ;
- *au moins 7 jours dans l' eau.

Coxiella burnetii est thermostable : elle survit 1 heure à 60°C, 30 minutes à 63°C et 12 secondes à 72°C. Elle survit aussi à de grandes variations de pH, aux rayonnements ultraviolets, aux ultrasons et à de nombreux antiseptiques et désinfectants

Désinfectants auxquels <i>C. burnetii</i> résiste	Désinfectants qui détruisent <i>C. burnetii</i>
*formol à 5 p.cent *phénol à 1 p.cent *hypochlorite à 0,5 p.cent *ammoniums quaternaires	*formol à 10 p.cent *chloroforme à 5 p.cent *éthanol à 70 p.cent *chloramine à 3 p.cent *éther *chaux chlorée à 2 p.cent, en 1 à 5 minutes

Tableau VII : Sensibilité de *Coxiella burnetii* aux désinfectants.

En résumé, *Coxiella burnetii* est une bactérie très résistante, surtout sous la forme des variants de petite taille et qui est excrétée massivement par des animaux souvent asymptomatiques et ce, même lorsqu' ils sont vaccinés. Le milieu extérieur est donc considérablement contaminé.

4.3. Répartition géographique. (37)

Coxiella burnetii a une répartition géographique mondiale : elle est présente partout sauf en Nouvelle Zélande.

4.4. Prévalence et incidence.(37, 54, 61, 67, 99)

La prévalence et l' incidence réelles de la coxiellose sont inconnues chez le chat. Les seuls cas connus sont ceux découverts suite à l' émergence de cas humains de fièvre Q clinique et pour lesquels a été suspectée une transmission par des chats. Or la prévalence de la fièvre Q est mal connue même chez l' homme, car la maladie est le plus souvent bénigne ou asymptomatique et ne peut être diagnostiquée que par des examens biologiques complémentaires. En France, les seules données disponibles concernent les ruminants, qui sont à l' origine de la plupart des contaminations humaines et vis-à-vis desquels *Coxiella burnetii* peut être à l' origine de pertes économiques.

Des études de séroprévalence ont été menées chez le chat dans d' autres pays :

*au Canada, la séroprévalence de la fièvre Q chez le chat a été évaluée dans plusieurs provinces :

_dans deux secteurs de Mauricie, l' immunofluorescence indirecte a permis de mettre en évidence 23,3 et 32,1 p.cent de chats positifs,

_en Nouvelle Ecosse, la séroprévalence de *Coxiella burnetii* avoisinait les 24 p.cent en 1985,

_au Nouveau Brunswick, la proportion de séropositifs était de 19 p.cent en 1990,

_en Ontario, aucun des 132 chats testés en zone urbaine en 1992 n' a été trouvé séropositif,

_au Japon, aucun des 247 chats testés en 1992 n' a été trouvé positif,

_en 1997, 1 chat sur les 51 testés en Afrique du Sud s' est révélé positif, mais 15 chats sur les 171 testés au Zimbabwe se sont révélés positifs.

4.5. Modes de contamination et facteurs de risque. (34, 37, 99)

4.5.1. Modes de contamination.

Les modes de contamination sont nombreux :

*l' inhalation de poussières contaminées semble être le principal mode de contamination chez toutes les espèces. Du fait de l' excrétion urinaire de *Coxiella burnetii*, le "flehmen" du marquage urinaire des autres chats peut être un mode de contamination dans l' espèce féline.

*l' ingestion d' eau ou d' aliments contaminés semble très importante pour le chat en général, à qui l' on donne traditionnellement du lait cru, et pour les chats de ferme en particulier, surtout lorsqu' on leur laisse manger les annexes fœtales des ruminants ayant mis bas.

Les chatons tétant une mère infectée peuvent aussi se contaminer par cette voie. Le chat est aussi un excellent chasseur qui peut également se contaminer par ingestion de rongeurs sauvages infectés.

*la morsure des tiques est infectante,

*la transmission de la bactérie par voie trans-placentaire est probable,

*les transfusions sanguines peuvent être contaminantes,

*la transmission par voie sexuelle a été démontrée chez la souris, est suspectée chez l' homme, mais n' a pas été étudiée chez le chat,

*la contamination par voie transcutanée a été décrite chez un patient humain.

4.5.2. Facteurs de risque.

Au Canada, il a été montré que les facteurs de risque supposés tels que la vie en zone rurale, les contacts avec des ruminants domestiques ou le vagabondage n' ont en réalité aucune réelle influence sur la séropositivité des chats.

Il existe certainement d' autres facteurs de risque plus importants ...liés à d' autres sources de contamination ?

4.6. Vecteurs. (19, 37)

Le principal vecteur est la poussière infectée. La poussière est porteuse de variants de petite taille. Elle infecte homme et animal par inhalation et peut être facilement disséminée par le vent. La poussière est contaminée par le jetage, les déjections, le lait et surtout les délivrances des animaux infectés.

L' autre vecteur est la tique qui contamine les vertébrés soit par morsure soit par l' intermédiaire de ses déjections. *Coxiella burnetii* se multiplie dans les glandes salivaires, la lumière et la muqueuse du tube digestif de la tique et il existe une transmission trans-ovarienne et trans-stadiale.

Les amibes sont suspectées de faciliter la survie de *Coxiella burnetii* dans l' eau. Si cela était le cas, elles pourraient aussi être considérées comme des vecteurs de la fièvre Q.

4.7. Réservoirs. (19, 37, 65)

Toutes les espèces animales sont des réservoirs potentiels. En Europe, en milieu domestique, les ovins et les bovins qui sont les principaux réservoirs. L'importance relative des espèces sauvages est inconnue.

5. Conséquences sanitaires. (37, 65, 67, 99)

La prévalence de la fièvre Q humaine est mal connue, les données ne sont généralement que sporadiques et très localisées. Par exemple, Maurin et Raoult ont estimé en 1999 l' incidence de la maladie à 50 cas pour 100 000 habitants dans le sud de la France.

La principale source de contamination humaine est constituée par les bovins, ovins et caprins domestiques, ce qui explique que les plus exposés soient les éleveurs, les vétérinaires, les employés d' abattoir, ..ou toute personne ayant une profession ou un loisir impliquant un contact avec ces animaux ou leurs produits.

Toutefois, les sources de contamination sont multiples : les réservoirs sont nombreux, l' environnement est très contaminé, la bactérie est très résistante, facilement disséminée et la voie de contamination principale est l' inhalation de poussières contaminées. De plus, il suffit d' une seule bactérie pour infecter un individu.

Dans ces circonstances, le comportement du chat, ses contacts étroits à la fois avec les animaux domestiques, les animaux sauvages et l' homme en font un acteur non négligeable dans la circulation de la maladie d' un milieu à l' autre et d' une espèce à l' autre.

Au Canada, le contact avec des chatons nouveau-nés et des chattes avant et après le part est d' ailleurs considéré comme un des plus hauts facteurs de risque de contraction de la fièvre Q. Une seule chatte présentant des saignements vaginaux pendant trois semaines après avoir mis bas a été reconnue comme responsable de la contamination de 2,8 p.cent de la population humaine de la ville de Baddeck, en Nouvelle Ecosse (Canada).

En Afrique du Sud, l' hypothèse que le chat serait responsable de plus de cas humains que les ruminants a été évoquée par Matthewman *et al.* en 1997.

De plus, il a été observé que les personnes contaminées par des annexes fœtales félines développent une fièvre Q plus sévère et avec une période d'incubation plus courte que dans le cas d'autres modes de contamination.

Chez l' homme, la fièvre Q aiguë est généralement bénigne voir asymptomatique : seuls 40 p.cent des individus infectés expriment des signes cliniques, l'hospitalisation n' est nécessaire que dans 2 à 4 p.cent des cas et le taux de mortalité n' excède pas 1 p.cent. Toutefois, les conséquences et complications de fièvre Q chronique peuvent être graves : endocardites, hépatites, ostéomyélites, pneumonies, méningo-encéphalites et infections d' anévrisme ou de prothèses vasculaires engendrent un taux de mortalité qui peut atteindre 15 p.cent. Le taux de mortalité des pneumonies dues à *Coxiella burnetii* est de 5 p.cent .

Pour les populations à risque un vaccin est disponible mais il présente des effets secondaires non négligeables, surtout chez les personnes déjà immunisées : érythème, œdème, granulome, induration, abcès au point d' injection, fièvre, frissons et céphalées.

6.Conclusion. (27, 67)

Coxiella burnetii est une bactérie ubiquitaire qui peut infecter un très grand nombre d'espèces animales, dont le chat et l'homme.

L'infection du chat par *Coxiella burnetii* est le plus souvent asymptomatique, seuls de très rares cas d'avortements ou de mortinatalité ont été rapportés.

Cependant, le chat peut transmettre *C. burnetii* à l'homme qui est beaucoup plus sensible à cette infection, l'évolution de la maladie pouvant être fatale. La majorité des cas humains imputés aux chats ont pu être reliés à un contact avec une femelle avant ou après le part ou avec des chatons nouveau-nés. Toutefois, la prévalence de la bactérie au sein de l'espèce féline est méconnue et son rôle épidémiologique dans l'émergence de cas humains de fièvre Q n'est que très peu documenté.

L'étude de l'infection du chat par *Coxiella burnetii* n'a quasiment aucun intérêt vétérinaire, mais a une réelle importance sanitaire qui est cependant encore sous-estimée à l'heure actuelle.

CHAPITRE 6 : LE GENRE RICKETTSIA.

1. Taxonomie.(37, 87)

Le genre *Rickettsia* a été proposé en 1916 par Rocha-Lima. C'est le genre type de la famille des *Rickettsiaceae* et de l'ordre des Rickettsiales.

La famille des *Rickettsiaceae* a beaucoup évolué depuis sa création en 1936 par Pinkerton. Historiquement, la famille des *Rickettsiaceae* comprenait les genres : *Rickettsia*, *Rochalimaea*, *Coxiella*, *Ehrlichia*, *Cowdria*, *Neorickettsia*, *Wolbachia* et *Rickettsiella*. Depuis 1993, la plupart de ces genres ont été exclus de cette famille :

- le genre *Rochalimaea* a été agrégé au genre *Bartonella*, dans la famille des *Bartonellaceae*, qui n'appartient pas à l'ordre des Rickettsiales,
- les genres *Coxiella* et *Rickettsiella* appartiennent en fait à la subdivision gamma des protéobactéries, ils ont donc été exclus de l'ordre des Rickettsiales,
- depuis 2001, les genres *Ehrlichia*, *Cowdria*, *Neorickettsia* et *Wolbachia* ont été regroupés dans la famille des *Anaplasmataceae*.

La famille des *Rickettsiaceae* ne comprend plus aujourd'hui que les espèces qui appartenaient au genre *Rickettsia* en 1936. En 1995, Tamura *et al.* ont proposé la création du genre *Orientia* pour accueillir *Rickettsia tsutsugamushi*, alors renommée *Orientia tsutsugamushi*. Les genres *Rickettsia* et *Orientia* sont donc les seuls composants de la famille des *Rickettsiaceae*.

Le genre *Rickettsia* comprend plus de 20 espèces réparties en deux groupes : le groupe typhus et le groupe boutonneux. Les espèces du groupe typhus présentent une réactivité antigénique croisée avec *Proteus vulgaris* OX 19, sont exclusivement intra-cytoplasmiques, ont une température de croissance optimale de 35°C et leurs vecteurs sont des insectes. Les espèces du groupe boutonneux présentent une réactivité antigénique croisée avec *Proteus vulgaris* OX 2, sont intra-cytoplasmiques ou intra-nucléaires, ont une température de croissance optimale égale ou inférieure à 32°C et leurs vecteurs sont des acariens.

Le chat a été démontré porteur de deux, peut-être trois de ces espèces :

**Rickettsia rickettsii* est qui est la bactérie responsable de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses chez l'homme et pour laquelle certains chats ont été trouvés séropositifs. La répartition géographique de cette bactérie est limitée au continent Nord Américain et très peu de données sont disponibles quant à l'infection féline due à *R. rickettsii*. La partie consacrée à cette bactérie sera, en conséquence, peu développée.

**Rickettsia felis* est une bactérie de découverte récente, pathogène pour l'homme et qui peut infecter le chat. Très peu de données ont été publiées à ce jour au sujet de cette bactérie.

**Rickettsia typhi* est l'agent du typhus murin. De rares cas de séropositivité de chats pour cette bactérie ont été rapportés, toutefois, des réactions sérologiques croisées existent entre *R. typhi* et *R. felis*, il n'est donc pas prouvé que cette bactérie est capable d'infecter le chat.

2. *Rickettsia felis*. (4, 15, 37, 50, 64, 80, 82, 83, 89, 90, 109)

2.1. Historique.

*En 1990, une bactérie est visualisée dans des cellules de l'épithélium intestinal, de la trachée, de l'hypoderme, des muscles, des ovaires et des testicules de puces adultes. Ces puces appartenaient à l'espèce *Ctenocephalides felis* et étaient conservées à l'EL laboratory de Soquel en Californie, la bactérie fut donc nommée ELB agent.

*En 1992, les premières caractéristiques génotypiques et antigéniques de l'ELB agent sont publiées par Azad et *al.* Les auteurs démontrent aussi que la bactérie se transmet d'une génération de puces à l'autre par voie trans-stadiale et trans-ovarienne.

*En 1993, suite à une résurgence de cas humains de typhus murin dans la banlieue de Los Angeles, des chats et des opossums sont testés séropositifs à *R. typhi* mais ne sont pas infectés par le vecteur habituel de cette bactérie, *Xenopsylla cheopis*. Les chats et les opossums sont porteurs de *Ctenocephalides felis*.

*En 1994, il a été montré qu'un patient présentant les symptômes du typhus murin et que l'on supposait infecté par *R. typhi* était en fait infecté par l'ELB agent.

*En 1995, l'ELB agent a été cultivé sur cellules Vero et certaines de ses caractéristiques biologiques ont été explorées.

*En 1996, l'ELB agent est renommé *Rickettsia felis*.

*En 1997, *R. felis* est détectée dans une autre espèce de puces : *Pulex irritans*.

*En 2000, trois cas d'infection humaine par *R. felis* sont décrits dans le Yucatan.

*En 2001, *R. felis* est cultivée sur cellules XTC-2 par Raoult *et al.* Boyer *et al.* publient les caractéristiques moléculaires de *R. felis* et concluent à son appartenance au groupe boutonneux.

*En 2002, *R. felis* est détectée dans des puces espagnoles par Marques *et al.* et Richter *et al.* rapportent les premiers cas européens d'infection humaine par *R. felis*.

2.2. Classification au sein du genre *Rickettsia*.

L'appartenance de *R. felis* au groupe typhus ou au groupe boutonneux a longtemps été discutée. D'abord classée au sein du groupe typhus, elle est maintenant considérée comme appartenant au groupe boutonneux.

**R. felis* a un insecte pour vecteur, ce qui la rapproche du groupe typhus ;

*Les anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine membranaire de 17 kDa de *R. typhi* reconnaissent *R. felis* alors qu'on les pensait spécifiques de *R. typhi*. Or, *R. typhi* appartient au groupe typhus ;

*Sur cellules Vero, les caractéristiques culturales de *R. felis* sont proches de celles des rickettsies du groupe typhus ;

*Sur cellules XTC-2, les caractéristiques culturales de *R. felis* sont proches du groupe boutonneux, avec notamment une croissance optimale à 32°C ;

*Le profil de restriction du gène codant pour la citrate synthétase de *R. felis* est proche de celui des bactéries du groupe boutonneux ;

*La séquence du gène codant pour la fraction 16S de l'ARNr de *R. felis* est proche de celles de *R. akari* et *R. australis* qui appartiennent au groupe boutonneux ;

**R. felis* possède le gène *rompA* (rickettsial outer membrane protein A), qui est caractéristique des espèces du groupe boutonneux ;

*Le séquençage des gènes *metK*, *ftsY*, *polA*, *dnaE* et du gène codant pour la protéine membranaire de 17kDa a permis de confirmer que *R. felis* appartient au groupe boutonneux.

2.3.Caractéristiques morphologiques et culturales.

R. felis est un bacille de 0,25 à 0,45 µm de diamètre pour 1,5µm de long.

R. felis peut être cultivée sur cellules Vero et sur cellules XTC-2 :

- La culture sur cellules Vero se fait à 35°C avec une atmosphère enrichie de 5 p.cent de CO₂. Après 11 jours d'incubation, 90 à 95 p.cent des cellules Vero sont infectées et des zones de lyse des cellules apparaissent. Les zones de lyse s'étendent ensuite de façon concentrique.

- La culture sur cellules XTC-2 se fait à 28°C avec une atmosphère enrichie de 5 p.cent de CO₂. La croissance est alors beaucoup plus rapide que sur cellules Vero.

Quel que soit le milieu de culture, les rickettsies sont intra-cytoplasmiques.

2.4.Données épidémiologiques.

2.4.1.Espèces atteintes.

R. felis a pu être isolée chez l'homme, le chat, l'opossum, le chien et deux espèces de puces : *Ctenocephalides felis* et *Pulex irritans*.

2.4.2.Répartition géographique.

R. felis a été isolée aux USA, au Mexique, au Brésil, en Ethiopie, en Espagne et en France.

2.4.3.Prévalence.

Une étude de séroprévalence menée dans le nord-est des Etats Unis a révélé que 8 p.cent des chats sont séropositifs pour *R. felis*.

Chez l'homme, 6 cas d'infections par *R. felis* ont été diagnostiqués avec certitude. Une étude sérologique menée au Brésil et en France sur 196 personnes atteintes de rickettsioses, 4 avaient un titre en anticorps anti-*R. felis* supérieur à celui de l'autre rickettsie et 5 avaient un titre en anticorps anti-*R. felis* égal à celui de l'autre rickettsie.

2.4.4.Vecteur.

Le seul mode de contamination connu est la contamination par piqûre de puce.

Les puces peuvent transmettre *R. felis* à leur descendance par voie trans-stadiale et trans-ovarienne : alors que seules les puces adultes prennent des repas sanguins, *R. felis* a pu être isolée d'œufs et de larves de *Ctenocephalides felis*.

2.5.Conséquences sanitaires.

Les symptômes relevés chez les cas avérés d'infection par *R. felis* sont les suivants : fièvre, fatigue, perte de poids, exanthème ou rash maculaire, céphalées, photophobie, raideur nucale, douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée, myalgie, arthralgie, conjonctivite, lymphadénite, splénomégalie.

Les analyses sanguines ont révélé une anémie, une thrombocytose, une leucocytose ou une leucopénie, une élévation des taux sériques des enzymes hépatiques.

Le rôle du chat dans l'épidémiologie de la maladie humaine est inconnu.

3.Rickettsia rickettsii. (3, 37, 44, 53, 78, 92)

3.1.Historique.

La fièvre pourprée des Montagnes rocheuses est connue depuis la fin du 19^{ème} siècle : sa description remonte à 1899.

En 1909, H.T. Ricketts démontra la nature infectieuse et le mode de contamination de la maladie.

En 1933, Badger prouva que le chien était sensible à l'infection et développait des signes cliniques.

3.2.Classification au sein du genre Rickettsia.

Malgré l'existence d'une réaction antigénique croisée avec *Proteus vulgaris* OX 19, *Rickettsia rickettsii* est considérée comme une espèce appartenant au groupe boutonneux.

3.3.Caractéristiques morphologiques et culturelles.

R. rickettsii est un petit bacille de 0,3 à 0,5 µm de diamètre sur 0,8 à 2 µm de long.

R. rickettsii est classée parmi les bactéries présentant un risque infectieux de niveau 3, sa culture ne peut être réalisée que par des laboratoires spécialisés.

La culture est possible sur œufs embryonnés et sur culture de monocytes. Les bactéries sont alors intra-cytoplasmiques.

3.4. Données épidémiologiques.

3.4.1. Espèces atteintes.

L'homme et le chien sont les deux espèces pour lesquelles les symptômes causés par *R. rickettsii* sont connus.

Chez le chien, l'infection produit une inflammation des vaisseaux sanguins et de multiples thromboses. Les signes cliniques sont : fièvre, anorexie, abattement, perte de poids, œdème des extrémités suivi de nécrose et de gangrène, pétéchies sur les muqueuses, conjonctivite, hémorragies rétiniennes, diarrhée, vomissements, dyspnée, arythmies cardiaques, arthralgie, myalgie, troubles neurologiques centraux. Sans traitement, le chien meurt en général rapidement.

Les petits mammifères sauvages tels que les écureuils et campagnols sont parfois bactériémiques.

Expérimentalement, le Cobaye est sensible à l'infection.

3.4.2. Répartition géographique.

Rickettsia rickettsii n'est présente que sur le continent Nord-Américain.

3.4.3. Prévalence.

La prévalence chez le chat est inconnue.

Dans les zones endémiques, la contamination des tiques excède rarement 2 p.cent.

3.4.4. Vecteur.

Le principal vecteur est la tique *Dermacentor variabilis* mais de nombreuses autres espèces de tiques peuvent aussi transmettre *R. rickettsii* : *Amblyomma americanum*, *A. cajennense*, *Dermacentor parumapertus*, *D. andersoni*, *D. occidentalis*, *Haemaphysalis leporispalustris*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Otobius lagophilus* et de nombreux ixodes.

Il existe une transmission trans-stadiale et trans-ovarienne de *R. rickettsii*.

3.4.5. Réservoirs.

Les réservoirs de *R. rickettsii* sont les petits mammifères sauvages. Le chat a été suspecté, mais aucune étude n'a été menée pour confirmer ou infirmer cette suspicion.

3.5.Conséquences sanitaires.

Chez l'homme lors de fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses vascularite et thromboses causent fièvre, tremblements, myalgie, nausées, vomissements, photosensibilité et un rash cutané apparaissant aux extrémités et progressant de façon centripète. Sans traitement, la maladie est mortelle dans 20 à 30 p.cent des cas, avec traitement, le taux de mortalité est de 4 p.cent environ..

4.Conclusion.

Il a été démontré que les chats pouvaient être porteurs de *Rickettsia felis* et de *Rickettsia rickettsii* mais aucune étude d'une éventuelle maladie féline n'a été réalisée. Contrairement à *R. rickettsii* qui est absente sur notre continent, *R. felis* a été isolée dans plusieurs pays européens dont la France mais la découverte de cette bactérie est trop récente et on ne possède encore à ce jour que très peu de connaissances sur cette rickettsie. Les pathologies et rôles épidémiologiques du chat dans les rickettsioses sont donc inconnus.

CONCLUSION

A une exception près, toutes les bactéries hémotropes du chat sont potentiellement à l'origine de zoonoses. Or, en France, en 1998, un quart des foyers possédait au moins un chat et on recensait plus de 8 millions de chats sur l'ensemble du territoire.

L'importance sanitaire des infections du chat par les bactéries hémotropes est encore méconnue tant chez l'homme que pour l'espèce féline, et certainement sous-estimée dans bien des cas. En effet, les connaissances sur les agents infectieux eux-mêmes ainsi que sur les maladies humaines sont en général plus développées que celles sur les pathologies félines. On ne sait ainsi pratiquement rien des coxiellose et rickettsioses félines et on en sait encore peu sur les bartonellose, ehrlichiose et tularémie du chat.

L'infection par *Haemobartonella felis*, seule bactérie ne pouvant infecter l'homme, mais étant la plus pathogène pour le chat, est l'affection est la mieux documentée.

Les nouveaux outils issus de la biologie moléculaire ont déjà permis bien des avancées et permettront certainement dans l'avenir d'éclairer les nombreuses zones d'ombre qui persistent autour des bactéries hémotropes du chat et des maladies qu'elles génèrent.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABBOTT R.C., CHOMEL B.B., KASTEN R.W., FLOYD-HAWKINS K.A., KIKUCHI Y., KOEHLER J.E., PEDERSEN N.C. : Experimental and natural infection with *Bartonella henselae* in domestic cats. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.*, 1997, **20**, 41-51.
2. ALLEMAN A.R., PATE M.G., HARVEY J.W., GASKIN J.M., BARBET A.F. : Western immunoblot analysis of the antigens of *Haemobartonella felis* with sera from experimentally infected cats. *J. Clin. Microbiol.*, 1999, **37**, 1474-1479.
3. AVRIL J.L., DABERNAL H., DENIS F., MONTEIL H.: Bactériologie clinique. 3^{ème} éd. Ellipse Marketing, Paris, 2000, 374-378 et 557-564.
4. AZAD A.F., SACCI J.B., NELSON W.M., DASCH G.A., SCHMIDTMANN E.T., CARL M.: Genetic characterization and transovarial transmission of a typhus-like rickettsia found in cat fleas. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1992, **89**, 43-46.
5. BALDWIN C.J., PANCIERA R.J., MORTON R.J., COWEL A.K., WAURZYNIAK B.J.: Acute tularemia in three domestic cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1991, **199**, 1602-1605.
6. BALDWIN C.J., PANCIERA R.J., COWEL A.K., WAURZYNIAK B.J., MORTON R.: *Francisella tularensis* infection in domestic cats. *J. Vet. Int. Med.*, 1990, **4**, 110.
7. BEAUFILS J.P., MARTIN-GRANELLE J., JUMELLE P.: Infection du chat par une *Ehrlichia sp.*: à propos de trois cas. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1995, **30**, 397-402.
8. BEAUFILS J.P., MARTIN-GRANELLE J., JUMELLE P.: Ehrlichiose féline: à propos de deux cas. *Bull. Acad. Vét. de France*, 1997, **70**, 73-80.
9. BEAUFILS J.P., MARTIN-GRANELLE J., JUMELLE P., BARBAULT-JUMELLE M.: Ehrlichiose probable chez le chat : étude rétrospective sur 21 cas. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1999, **34**, 587-596.

10. BERENT L.M., MESSICK J.B., COOPER S.K.: Detection of *Haemobartonella felis* in cats with experimentally induced acute and chronic infections, using a polymerase chain reaction assay. *Am. J. Vet. Res.*, 1998, **59**, 1215-1220.
11. BERENT L.M., MESSICK J.B., COOPER S.K., CUSICK P.K.: Specific *in situ* hybridization of *Haemobartonella felis* with a DNA probe and tyramide signal amplification. *Vet. Pathol.*, 2000, **37**, 47-53.
12. BJOERSDORFF A., SVENDENIUS L., OWENS J.H., MASSUNG R.F.: Feline granulocytic ehrlichiosis - a report of a new clinical entity and characterisation of the infectious agent. *J. Small. Anim. Pract.*, 1999, **40**, 20-24.
13. BOULOY R.P., LAPPIN M.R., HOLLAND C.H., THRALL M.A., BAKER D., O'NEIL S.: Clinical ehrlichiosis in a cat. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1994, **204**, 1475-1478.
14. BOURRILLON A., LECLAINCHE L.: Maladie des griffes du chat. Formes atypiques. *Presse Méd.*, 1996, **25**, 503-507.
15. BOUYER D.H., CROCQUET-VALDES P., MORON C.G., POPOV V.L., ZAVALA-VELASQUEZ J.E., FOIL L.D. *et al.* : *Rickettsia felis* : molecular characterization of a new member of the spotted fever group. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, 2001, **51**, 339-347.
16. BREITSCHWERDT E.B, KORDICK D.L.: Bartonellosis. *J. Am.Vet. Med. Assoc.*, 1995, **206**, 1828-1931.
17. BREITSCHWERDT E.B.: The rickettsioses. *In*: ETTINGER S.J., FELDMAN E. C. Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and cat volume 1 and 2. ed5. Philadelphia, WB Saunders, 2000, 552-602.
18. BUORO I.B.J., ATWELL R.B., KIPTON J.C., IHIGA M.A.: Feline anemia associated with ehrlichia-like bodies in three domestic short-haired cats. *Vet. Rec.*, 1989, **125**, 434-436.
19. CENTRE NATIONAL DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE:
[<http://www.cnrs.fr/SDV/fievreq.html>]

20. CHANTAL J.: Evaluation du risqué infectieux pour les carnivores domestiques qui reviennent d'Afrique et de l'Océan Indien. *Point Vét.*, 1998, **29**, 703-708.
21. CHOMEL B.B., GURFIELD A.N., BOULOUIS H.J., KASTEN R.W., PIEMONT Y.: Réservoir félin de l' agent de la maladie des griffes du chat *Bartonella henselae*, en région parisienne: résultats préliminaires. *Rec. Méd. Vet.*, 1995, **171**, 841-845.
22. CHOMEL B.B., KASTEN R.W., FLOYD-HAWKINS K., CHI B., YAMAMOTO K., ROBERTS-WILSON J. *et al.*: Experimental transmission of *Bartonella henselae* by the cat flea. *J. Clin. Microbiol.*, 1996, **34**, 1952-1956.
23. CHOMEL B.B., GURFIELD A.N., YAMAMOTO K., KASTEN R.W.: Bartonellosis in humans and in domestic and wild carnivores. *Epidémiol. Santé Anim.*, 1997, n°31-32, 04.02.1-04.02.3.
24. CHOMEL B.B., BOULOUIS H.J., GURFIELD A.N., HELLER R., PIEMONT Y, PILET C.: Maladie des griffes du chat et infections associées. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 1997, **181**, 407-454.
25. DAIGNAULT D., HIGGINS R., MESSIER S.: Mise à jour sur la taxonomie bactérienne: 9. Changements officialisés en 1995. *Méd. Vét. Québec*, 1996, **26**, 149-156.
26. DAIGNAULT D., HIGGINS R., MESSIER S.: Mise à jour sur la taxonomie bactérienne: X. Changements officialisés en 1996. *Méd. Vét. Québec*, 1997, **27**, 113-115.
27. DAOUST P.Y. : Coxiellosis in a kitten. *Can. Vet. J.*, 1989, **30**, 434.
28. DAWSON J.E., ABEYGUNAWARDENA I., HOLLAND C.J., BUESE M.M., RISTIC M.: Susceptibility of cats to infection with *Ehrlichia risticii*, causative agent of equine monocytic ehrlichiosis. *Am. J. Vet. Res.*, 1988, **49**, 2096-2100.
29. DESNOYERS M., HEBERT P., FORGET C.: Quel est votre diagnostic? *Méd. Vét. Québec*, 1996, **26**, 149-156.

30. DEVARIS DU MAYNE J.F., MOLINIE V., PRADALIER A. : Granulomatose hépatique associée à un anticoagulant circulant, révélatrice d'une fièvre Q. *Presse Méd.*, 1997, **26**, 666.
31. DROZ S., CHI B., HORN E., STEIGERWALT A.G., WHITNEY A.M., BRENNER D.J.: *Bartonella kohlerae* sp. nov., isolated from cats. *J. Clin. Microbiol.*, 1999, **37**, 1117-1122.
32. DUFRENE M., VAISSAIRE J.: Les différentes techniques de diagnostic de la tularémie. Etude critique. *Bull. Acad. Vét. De France*, 1995, **68**, 373-378.
33. DUFRENE M., VAISSAIRE J.: Epidémiologie de la tularémie dans le monde. Essai de synthèse bibliographique. *Bull. Acad. Vét. de France*, 1998, **71**, 67-78.
34. DURAND M.P., DURAND J.L. : La fièvre Q. Epidémiologie et prophylaxie humaine et animale. *Bull. Soc. Vet. Prat. De France*, 1993, **77**, 269-297.
35. EHRENBORG C., WESSLEN L., JAKOBSON A., FRIMAN G., HOLMBERG M.: Sequence variation in the *ftsZ* gene of *Bartonella henselae* isolates and clinical samples. *J. Clin. Microbiol.*, 2000, **38**, 682-687.
36. ENG T.R., GILES R.: Ehrlichiosis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1989, **194**, 497-500
37. EUZEBY J.P.: Dictionnaire de bactériologie vétérinaire. [en ligne].
[<http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/garde.htm/>]
38. FOLEY J.E., CHOMEL B., KIKUCHI Y., YAMAMOTO K., PEDERSEN N.C.: Seroprevalence of *Bartonella henselae* in cattery cats: association with cattery hygiene and flea infestation. *Vet. Quart.*, 1998, **20**, 1-5.
39. FOLEY J.E., HARRUS S., POLAND A., CHOMEL B., PEDERSEN N.C.: Molecular, clinical, and pathologic comparison of two distinct strains of *Haemobartonella felis* in domestic cats. *Am. J. Vet. Res.*, 1998, **59**, 1581-1588.

40. FREELAND R.L., SCHOLL D.T., ROHDE K.R., SHELTON L.J., O'REILLY K.L.: Identification of *Bartonella*-specific immunodominant antigens recognized by the feline humoral immune system. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1999, **6**, 558-566.
41. GANIERE J.P., RUVOEN N., L' HOTIS M., ANDREFONTAINE G.: Les zoonoses infectieuses. *Prat. Méd. Chir. Anim. Comp.*, 1999, **34**, 463-472.
42. GLIATTO J.M., RAE J.F., Mc DONOUGH L., DASBACH J.J.: Feline tularemia on Nantucket island, Massachusetts. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1994, **6**, 102-105.
43. GRAHAM J.V., BADEN L., TSIODRAS S., KARCHMER A.W.: Q fever endocarditis associated with extensive serological cross-reactivity. *Clin. Infect. Dis.*, 2000, **30**, 609-610.
44. GREENE C.E., PHILIP R.N.: Rocky Mountain spotted fever. In: GREENE C.E. Clinical microbiology and infectious diseases of the dog and cat. Philadelphia, WB Saunders, 1984, 562-587.
45. GRINDEM C.B., CORBETT W.T., TOMKINS M.T.: Risk factors for *Haemobartonella felis* infection in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1990, **196**, 96-99.
46. GUPTIL L., SLATER L., CHING-CHING W., TSANG-LONG L., GLICKMAN L.T., WELCH D.F., HOGENESCH H.: Experimental infection of young specific pathogen-free cats with *Bartonella henselae*. *J. Infect. Dis.*, 1997, **176**, 206-216.
47. GUPTIL L., SLATER L., WU C.C., LIN T.L., GLICKMAN L.T., WELCH D.F., TOBOLSKI J., HOGENESCH H.: Evidence of reproductive failure and lack of perinatal transmission of *Bartonella henselae* in experimentally infected cats. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1998, **65**, 177-189.
48. GUPTIL L., SLATER L., WU C.C., GLICKMAN L.T., LIN T.L., WELCH D.F., TOBOLSKI J., HOGENESCH H.: Immune response of neonatal specific pathogen-free cats to experimental infection with *Bartonella henselae*. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1999, **71**, 233-243.

49. GURFIELD N., BOULOUIS H.J., CHOMEL B., HELLER R., KASTEN W., YAMAMOTO K., PIEMONT Y.: Epidemiology of *Bartonella* infection in domestic french cats. *Epidémiol. Santé Anim.*, 1997, n°31-32, 04.03.1-04.03.3.
50. HIGGINS J.A., RADULOVIC S., SCHRIEFER M.E., AZAD A.F.: *Rickettsia felis*: a new species of pathogenic *Rickettsia* isolated from cat fleas. *J. Clin. Microbiol.* 1996, **34**, 671-674.
51. HIGGINS R., DAIGNAULT D., MESSIER S.: Mise à jour sur la taxonomie bactérienne: changements officialisés en 1998. *Méd. Vét. Québec*, 1998, **28**, 189-192.
52. HIGGINS R., MESSIER S.: Mise à jour sur la taxonomie bactérienne: changements officialisés en 1999. *Méd. Vét. Québec*, 1999, **29**, 213-218.
53. HOSKINS J.D. : Tick-borne zoonoses : Lyme disease, Ehrlichiosis, and Rocky Mountain spotted fever. *Seminars in Veterinary Medicine and Surgery (Small Animal)*, 1991, **6**, 236-243.
54. HTWE K.K., AMANO K., SUGIYAMA Y., YAGAMI K., MINAMOTO N., HASHIMOTO A., *et al.*: Seroepidemiology of *Coxiella burnetii* in domestic and companion animals in Japan. *Vet. Rec.*, 1992, **131**, 490.
55. JAIN N.C., KEETON K.S.: Scanning electron microscopic features of *Haemobartonella felis*. *Am. J. Vet. Res.*, 1973, **34**, 697-701.
56. JENSEN W.A., FALL M.Z., ROONEY J., KORDICK D.L., BREITSCHWERDT E.B.: Rapid identification and differentiation of *Bartonella* species using a single-step PCR assay. *J. Clin. Microbiol.*, 2000, **38**, 1717-1722.
57. KELLY P.J., MATTHEWMAN L.A., HAYTER D., DOMNEY S., WRAY K., BRYSON N.R., RAOULT D.: *Bartonella (Rochalimaea) henselae* in Southern Africa – evidence for infections in domestic cats and implications for veterinarians. *J. South Afr. Vet. Assoc.*, 1996, **67**, 182-187.

58. KORDICK D.L., BREITSCHWERDT E.B.: Relapsing bacteremia after blood transmission of *Bartonella henselae* to cats. *Am. J. Vet. Res.*, 1997, **58**, 492-497.
59. KORDICK D.L., PAPICH M.G., BREITSCHWERDT E.B.: Efficacy of enrofloxacin or doxycycline for treatment of *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997, **41**, 2448-2455.
60. KORDICK D.L., BROWN T.T., SHIN K.O., BREITSCHWERDT E.B.: Clinical and pathologic evaluation of chronic *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. *J. Clin. Microbiol.*, 1999, **37**, 1536-1547.
61. LANG H.G.: Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* and *Chlamydia spp.* in cats in Ontario. *Can. Vet. J.*, 1992, **33**, 134.
62. LAWS T.: Peripheral blood parasites and inclusions. *Vet. Tech.*, 1989, **10**, 182-184.
63. MAC WILLIAMS P.S.: Erythrocytic *Rickettsia* and *Protozoa* of the dog and cat. *Vet. Clin. North Amer.: Small Anim. Pract.*, 1987, **17**, 1443-1461.
64. MARQUES F.J., MUNIAIN M.A., PEREZ J., PACHON J. : Presence of *Rickettsia felis* in the cat flea from Southwestern Europe. *Emerg. Infect. Dis.*, 2002, **8**, 89-91.
65. MARRIE T.J.: *Coxiella burnetii* (Q fever) pneumonia. *Clin. Infect. Dis.*, 1995, **21**:suppl3, S253-S264.
66. MATTHEWMAN L., KELLY P., WRAY K., BRYSON N., RYCROFT A., RAOULT D., MAHAN S.M.: Antibodies in cat sera from southern Africa react with antigens of *Ehrlichia canis*. *Vet. Rec.*, 1996, **138**, 364-365.
67. MATTHEWMAN L., KELLY P., HAYTER D., DOWNIE S., WRAY K., BRYSON N., RYCROFT A., RAOULT D.: Exposure of cats in Southern Africa to *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever. *Eur. J. Epidemiol.*, 1997, **13**, 477-479.

68. MAURIN M., RAOULT D. : Isolation in endothelial cell cultures of *Chlamydia trachomatis* LGV (serovar L2) from a lymph node of a patient with suspected cat scratch disease. *J. Clin. Microbiol.*, 2000, **38**, 2062-2064.
69. MEHOC J.R., GREENE C.E., GHERARDINI C., HAHN T.W., KRAUSE D.C.: *Bartonella henselae* invasion of feline erythrocytes in vitro. *Infect. Immun.*, 1998, **66**, 3462-3466.
70. MESSICK J.B., BERENT L.M., COOPER S.K.: Developpement and evaluation of a PCR-based assay for detection of *Haemobartonella felis* in cats and differentiation of *H. felis* from related bacteria by restriction fragment length polymorphism analysis. *J. Clin. Microbiol.*, 1998, **36**, 462-466.
71. MIKOLAJCZYK M.C., O'REILLY K. : Clinical disease in kittens inoculated with a pathogenic strain of *Bartonella henselae*. *Am. J. Vet. Res.*, 2000, **61**, 375-379.
72. MINODIER P., CHANUT-DELHOMME I., PINCEMAILLE O., POUJOL A., GIRE C., GARNIER J.M.: Difficultés diagnostiques et thérapeutiques des formes atypiques de maladie des griffes du chat. *Ann. Pédiatrie*, 1999, **46**, 404-408.
73. NASH A.S., BOBADE P.A.: *Haemobartonella felis* infection in cats from the Glasgow area. *Vet. Rec.*, 1986, **119**, 373-375.
74. PEAVY G.M., HOLLAND C.J., DUTTA S.K., SMITH G., MOORE A., RICH L.J., LAPPIN M.R., RICHTER K.: Suspected ehrlichial infection in five cats from a household. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1997, **210**, 231-234.
75. PERRY B.D., SCHMIDTMANN E.T., RICE R.M., HANSEN J.W., FLETCHER M., TURNER E.C. *et al.* : Epidemiology of Potomac horse fever : A investigation into the possible role of non-equine mammals. *Vet. Rec.*, 1989, **125**, 83-86.
76. PIEMONT Y., HELLER R.: Infections à Bartonella. *Ann. Dermatol. Venerol.*, 1996, **123**, 757-765.

77. PRETORIOUS A.M., KELLY P.J., BIRTLES R.J., RAOULT D.: Isolation of *Bartonella henselae* from serologically negative cat in Bloemfontein, South Africa. *J. South Afr. Vet. Assoc.*, 1999, **70**, 154-155.
78. QUINN P.J., DONELLY W.J.C., CARTER M.E. *et al.*: Microbial and parasitic diseases of the dog and the cat. WB SAUNDERS, Philadelphia, 1997, 227-242.
79. RABAUD C., MAY T., TISSOT DUPONT H., CANTON P.:Aspects de pneumopathies à fièvre Q. *Méd. Mal. Infect.*, 1995, **25**, 955-957.
80. RADULOVIC S., HIGGINS J.A., JAWORSKI D.C., DASH G.A., AZAD F. : Isolation, cultivation, and partial characterization of the ELB agent associated with cat fleas. *Infect. Immun.*, 1995, **63**, 4826-4829.
81. RAOULT D.: Infections humaines à *Bartonella*. *Presse Méd.*, 1999, **28**, 429-434.
82. RAOULT D., LA SCOLA B., ENEA M., FOURNIER P.E., ROUX V., FENOLLAR F. *et al.* : A flea-associated *Rickettsia* pathogenic for humans. *Emerg. Infect. Dis.*, 2001, **7**, 73-81.
83. RICHTER J., FOURNIER P.E., PETRIDOU J., HAUSSINGER D., RAOULT D.: *Rickettsia felis* infection acquired in Europe and documented by Polymerase Chain Reaction. *Emerg. Infect. Dis.*, 2002, **8**, 207-208.
84. REGNERY R.L., ROONEY J.A., JOHNSON A.M., NESBY S.L., MANZEWITSCH P., BEAVER K., OLSON G.: Experimentally induced *Bartonella henselae* infections followed by challenge exposure and antimicrobial therapy in cats. *Am. J. Vet. Res.*, 1996, **57**, 1714-1719.
85. RODON P., LEVALLOIS D., AKLI J., LEAUTE E., FRIOCOURT P. : Tularémie après griffure de chat. *Méd. Mal. Infect.*, 1998, **28**, 223-224.

86. RODRIGUEZ-BARRADAS, M.C., HAMILL R.J., HOUSTON E.D., GEORGHIOU P.R., CLARRIDGE J.E., REGNER Y R.L., KOEHLER J.E. : Genomic fingerprinting of *Bartonella* species by repetitive element PCR for distinguishing species and isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 1995, **33**, 1089-1093.
87. ROUX V., RAOULT D.: Etude phylogénétique et identification des bactéries du genre *Rickettsia*. *Méd. Mal. Infect.*, 1998, **28**, 376-379.
88. SANDER A., RUESS M., BERESWILL S., SCHUPPLER M., and STEINBRUECKNER B.: Comparison of different DANN fingerprinting techniques for molecular typing of *Bartonella henselae* isolates. *J. Clin. Microbiol.*, 1998, **36**, 2973-2981.
89. SCHRIEFER M.E., SACCI J.B., DUMLER J.S., BULLEN M.G., AZAD A.F.: Identification of a novel rickettsial infection in a patient diagnosed with murine typhus. *J. Clin. Microbiol.*, 1994, **32**, 949-954.
90. SORVILLO F.J., GONDO B., EMMONS R., RYAN P., WATERMAN S.H., TILZER A. *et al.*: A suburban focus of endemic typhus in Los Angeles county: association with seropositive domestic cats and opossums. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1993, **48**, 269-273.
91. STUBBS C.J., HOLLAND C.J., REIF J.S., WHEELER S., LAPPIN M.R. : Feline ehrlichiosis. *Compendium On Continuing Education*, 2000, **22**, 307-318.
92. SWANGO L.J., BANKEMPE K.W., KONG L.I.: Bacterial, rickettsial, protozoal and miscellaneous infections. *In: Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and cat volume 1 and 2.* Philadelphia, WB Saunders, 1989, 265-297.
93. TAILLE C., FOURNIER P.E., BISSUEL F., LONGUET P., LEPORTE C., VILDE J.L. : Méningo-encéphalite au cours d'une fièvre Q. *Méd. Mal. Infect.*, 1999, **29**, 775-778.
94. THIBAUDIN D., CARRIACAJO A., THIBAUDIN L., ALAMARTINE E., BERTHOUX F., AUBERT G.: Infection chronique d'un anévrisme de l'aorte abdominale par *Coxiella burnetii*. *Méd. Mal. Infect.*, 1999, **29**, 195-199.

95. THIELE D., WILLEMS H., KOPF G., KRAUSS H.: Polymorphism in DANN restriction patterns of *Coxiella burnetii* isolates investigated by pulsed field gel electrophoresis and image analysis. *Eur. J. Epidemiol.*, 1993, **9**, 419-425.
96. TOBIAS E.J., NOONE K.E., GARVEY M.S. : Managing *Bartonella henselae* infection in cats. *Vet. Med.*, 1998, **93**, 745-749.
97. TSELENTIS Y., GIKAS A., KOFTERIDIS D., KYRIAKAKIS E., LYDATAKI N., BOUROS D. , TSAPARAS N. : Q fever in Greek island of Crete : Epidemiologic, clinical, and therapeutic data from 98 cases. *Clin. Infect. Dis.*, 1995, **20**, 1311-1316.
98. VAISSAIRE J., LE DOUJET C., DUFRENE M.: Antibiotypie des souches de *Francisella tularensis*. *Bull. Acad. Vét. de France*, 1997, **70**, 287-294.
99. VALLIERES A., GOYETTE M., BIGRAS-POULIN M., MORIER E., ARTSOB H., POIRIER A., BOUCHARD J. : Séroprévalence de *Coxiella burnetii* au sein d'une population de chats domestiques au Québec. *Epidémiol. Santé Anim.*, 1996, **29**, 43-49.
100. VANLEMMENS P., ESTAVOYER J.M., LEROY J., COLIN P.: Localisations hépatiques et spléniques de la maladie des griffes du chat. A propos de trois observations. *Méd. Mal. Infect.*, 1995, **25**, 577-583.
101. VAN STEENHOUSE J.L., MILLARD J.R., TABOADA J. : Feline hemobartonellosis. *Compendium on Continuing Education*, 1993, **15**, 535-545.
102. VAN STEENHOUSE J.L., TABOADA J., DORFMAN M.I.: *Hemobartonella felis* infection with atypical hematological abnormalities. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1995, **31**, 165-169.
103. WILLEMS H., THIELE D., KRAUSS H.: Plasmid based differentiation and detection of *Coxiella burnetii* in clinical samples. *Eur. J. Epidemiol.*, 1993, **9**, 411-418.
104. WINTER R.B.: Using quinolones to treat hemobartonellosis. *Vet. Med.*, 1993, **88**, 306-308.

105. WONG M.T., THORNTON D.C., KENNEDY R.C., DOLAN M.J.: A chemically defined liquid medium that supports primary isolation of *Rochalimaea (Bartonella) henselae* from blood and tissue specimen. *J. Clin. Microbiol.*, 1995, **33**, 742-744.
106. WOODS J.P., PANCIERA R.J., MORTON R.J., LEHENBAUER T. W.: Feline tularemia. *Compendium on Continuing Education*, 1998, **20**, 442-457.
107. WOODS J.P., CRYSTAL M.A., MORTON R.J., PANCIERA R.J.: Tularemia in two cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1998, **212**, 81-83.
108. YAMAMOTO K., CHOMEL B.B., KASTEN R.W., CHANG C.C., TSEGGAI T., DECKER P.R. et al. : Homologous protection but lack of heterologous protection by various species and types of *Bartonella* in specific pathogen-free cats. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1998, **65**, 191-204.
109. ZAVALA-VELAZQUEZ J.E., RUIZ-SOSA J.A., SANCHEZ-ELIAS R.A., BECERRA-CARMONA G., WALKER D.H.: *Rickettsia felis* rickettsiosis in Yucatan. *Lancet*, 2000, **356**, 1079-1080.
110. ZBINDEN R., HOCHLI M., NADAL D.: Intracellular location of *Bartonella henselae* cocultivated with Vero cells and used for an indirect fluorescent-antibody test. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1995, **2**, 693-695.

LES BACTERIES HEMOTROPES CHEZ LE CHAT

NOM et Prénom : HERBEUVAL Diane

RESUME :

Les bactéries hémotropes du chat sont *Haemobartonella felis*, *Coxiella burnetii*, *Francisella tularensis* et certaines bactéries des genres *Bartonella*, *Ehrlichia* et *Rickettsia*. L' infection par *Haemobartonella felis* est la seule à avoir des répercussions cliniques reconnues chez le chat. Cependant, l' étude approfondie des bartonellose, ehrlichiose, tulerémie et coxiellose félines a révélé que le chat est aussi, dans une moindre mesure, sensible à ces infections. Le mode de contamination de ces bactéries est souvent vectoriel : les puces sont impliquées dans la transmission d'*Haemobartonella felis*, *Bartonella henselae* et *Rickettsia felis*. *Coxiella burnetii* est essentiellement contractée par inhalation de poussières. *Francisella tularensis* peut être transmise de multiples façons. Le mode de transmission de l' ehrlichiose féline est inconnu. Un traitement par une tétracycline est généralement efficace. Les bartonelles sont responsables d' infections humaines fréquentes et le plus souvent bénignes, connues sous le nom de "maladie des griffes du chat". *Francisella tularensis*, *Coxiella burnetii* et *Rickettsia felis* sont, quant à elles, à l' origine de zoonoses beaucoup plus rares mais qui peuvent être graves.

Mots-clés : Chat. Bactéries. Hémotropes. *Haemobartonella*. *Bartonella*. *Ehrlichia*. *Coxiella*. *Francisella*.

JURY :

Président : M.

Directeur : Pr H.J. BOULOUIS

Assesseur : Pr V. CHETBOUL

Adresse de l' auteur

Melle HERBEUVAL Diane

257 rue de Charenton

75 012 PARIS

HEMOTROPIC BACTERIA IN CATS

SURNAME : HERBEUVAL

Given Name : Diane

SUMMARY :

In cats, the hemotropic bacteria are *Haemobartonella felis*, *Coxiella burnetii*, *Francisella tularensis* and some bacteria of the genera *Bartonella*, *Ehrlichia* and *Rickettsia*.

Haemobartonellosis is the only infection having acknowledged clinical repercussions in cats. However, the extensive study of feline bartonellosis, ehrlichiosis, tularemia and coxiellosis showed that cats are also, to a smaller extent, susceptible to these infections. The means of contamination of the bacteria are often vectorial: cat fleas are involved in the transmission of *Haemobartonella felis*, *Bartonella henselae* and *Rickettsia felis*. *Coxiella burnetii* is acquired mainly by inhalation of dust. *Francisella tularensis* can be conveyed through many ways. The way of transmission of the feline ehrlichiosis is unknown. An antibiotic treatment with a tetracycline is generally efficient. *Bartonella* are at the origin of usual and often benign human infections called "cat scratch disease". *Francisella tularensis*, *Coxiella burnetii* and *Rickettsia felis* are at the origin of much rarer zoonosis but these can be far more severe.

KEY WORDS : Cat. Hemotropic. Bacteria. Haemobartonella. Bartonella. Ehrlichia. Coxiella. Francisella.

JURY :

President :

Director : Pr H.J. BOULOUIS

Assessor : Pr V. CHETBOUL

Author' s Address

Miss HERBEUVAL Diane

257 rue de Charenton

75 012 PARIS