

**UNIVERSITE MOHAMMED V  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

*ANNEE: 2011*

*THESE N°: 33*

**ZOONOSES BACTERIENNES ET VIRALES,  
DUES À DES MORSURES, GRIFFURES ET PIQÛRES ANIMALES.**

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

**Mr. Abdessamad ELBADRAOUI**  
*Né le 11 Mars 1985 à Ouazzane*

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

**MOTS CLES:** Epidémiologie – Diagnostic – Traitement – Prévention.

JURY

**Mr. M. ZOUHDI**

Professeur de Microbiologie

**Mr. Y. SEKHSOKH**

Professeur Agrégé de Microbiologie

**Mr. A. MASRAR**

Professeur Agrégé d'Hématologie Biologique

**Mr. M. MALIH**

Professeur Agrégé de Pédiatrie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّا كُنَّا نُحْكِمُكَ أُنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ**
- 1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ  
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines  
Professeur Mohammed JIDDANE  
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération  
Professeur Ali BENOMAR  
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie  
Professeur Yahia CHERRAH  
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**PROFESSEURS :**

**Février, Septembre, Décembre 1973**

1. Pr. CHKILI Taieb

Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

2. Pr. HASSAR Mohamed

Pharmacologie Clinique

**Mars, Avril et Septembre 1980**

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam  
Pr. MESBAHI Redouane

Neurochirurgie  
Cardiologie

**Mai et Octobre 1981**

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid  
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed  
7. Pr. HAMANI Ahmed\*  
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih  
9. Pr. SBIHI Ahmed  
Pr. TAOBANE Hamid\*

Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie – Réanimation  
Chirurgie Thoracique

**Mai et Novembre 1982**

11. Pr. ABROUQ Ali\*  
12. Pr. BENOMAR M'hamed  
13. Pr. BENSOUA Mohamed  
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif  
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Physiologie

### **Novembre 1983**

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

### **Décembre 1984**

21. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek \*
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

### **Novembre et Décembre 1985**

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSAID Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain \*
31. Pr. IRAQI Ghali
- Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor\*
- Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Neurologie

### **Décembre 1988**

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
45. Pr. DAFIRI Rachida
46. Pr. FAIK Mohamed
47. Pr. HERMAS Mohamed
- Pr. TOLOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

### **Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

49. Pr. ADNAOUI Mohamed
50. Pr. AOUNI Mohamed
51. Pr. BENAMEUR Mohamed\*
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
53. Pr. CHAD Bouziane
54. Pr. CHKOFF Rachid
55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
56. Pr. HACHIM Mohammed\*
57. Pr. HACHIMI Mohamed

Médecine Interne  
Médecine Interne  
Radiologie  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Pédiatrique  
Médecine-Interne  
Urologie

58. Pr. KHARBACH Aïcha  
 59. Pr. MANSOURI Fatima  
 60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda  
 61. Pr. SEDRATI Omar\*  
 62. Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique  
 Anatomie-Pathologique  
 Neurologie  
 Dermatologie  
 Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

63. Pr. AL HAMANY Zaitounia  
 64. Pr. ATMANI Mohamed\*  
 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim  
 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM  
 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif  
 70. Pr. BENSOUA Yahia  
 71. Pr. BERRAHO Amina  
 72. Pr. BEZZAD Rachid  
 73. Pr. CHABRAOUI Layachi  
 74. Pr. CHANA El Houssaine\*  
 75. Pr. CHERRAH Yahia  
 76. Pr. CHOKAIRI Omar  
 77. Pr. FAJRI Ahmed\*  
 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
 79. Pr. KHATTAB Mohamed  
 80. Pr. NEJMI Maati  
 81. Pr. OUAALINE Mohammed\*  
 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH  
 83. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chirurgie Générale  
 Hématologie  
 Chirurgie Générale  
 Pharmacie galénique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Biochimie et Chimie  
 Ophtalmologie  
 Pharmacologie  
 Histologie Embryologie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie-Réanimation  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Pharmacologie  
 Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

84. Pr. AHALLAT Mohamed  
 85. Pr. BENOUDA Amina  
 86. Pr. BENSOUA Adil  
 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
 88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza  
 89. Pr. CHRAIBI Chafiq  
 90. Pr. DAOUDI Rajae  
 91. Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed  
 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
 94. Pr. FELLAT Rokaya  
 95. Pr. GHAFIR Driss\*  
 96. Pr. JIDDANE Mohamed  
 97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
 98. Pr. TAGHY Ahmed  
 99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Gastro-Entérologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Anesthésie Réanimation  
 Neurochirurgie  
 Cardiologie  
 Médecine Interne  
 Anatomie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie

**Mars 1994**

100. Pr. AGNAOU Lahcen  
 101. Pr. AL BAROUDI Saad  
 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie

103. Pr. BENJAAFAR Nouredine  
 104. Pr. BENJELLOUN Samir  
 105. Pr. BEN RAIS Nozha  
 106. Pr. CAOUI Malika  
 107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
 108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT  
 109. Pr. EL AOUDAD Rajae  
 110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
 111. Pr. EL HASSANI My Rachid  
 112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur  
 113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*  
 114. Pr. ERROUGANI Abdelkader  
 115. Pr. ESSAKALI Malika  
 116. Pr. ETTAYEBI Fouad  
 117. Pr. HADRI Larbi\*  
 118. Pr. HASSAM Badredine  
 119. Pr. IFRINE Lahssan  
 120. Pr. JELTHI Ahmed  
 121. Pr. MAHFOUD Mustapha  
 122. Pr. MOUDENE Ahmed\*  
 123. Pr. OULBACHA Said  
 124. Pr. RHRAB Brahim  
 125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR  
 126. Pr. SLAOUI Anas

Radiothérapie  
 Chirurgie Générale  
 Biophysique  
 Biophysique  
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
 Gynécologie Obstétrique  
 Immunologie  
 Traumato-Orthopédie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Chirurgie Cardio- Vasculaire  
 Chirurgie Générale  
 Immunologie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Anatomie Pathologique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Traumatologie- Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie –Obstétrique  
 Dermatologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

#### **Mars 1994**

127. Pr. ABBAR Mohamed\*  
 128. Pr. ABDELHAK M'barek  
 129. Pr. BELAIDI Halima  
 130. Pr. BRAHMI Rida Slimane  
 131. Pr. BENTAHILA Abdelali  
 132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
 133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
 134. Pr. CHAMI Ilham  
 135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
 136. Pr. EL ABBADI Najia  
 137. Pr. HANINE Ahmed\*  
 138. Pr. JALIL Abdelouahed  
 139. Pr. LAKHDAR Amina  
 140. Pr. MOUANE Nezha

Urologie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Neurologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Gynécologie – Obstétrique  
 Traumatologie – Orthopédie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Neurochirurgie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie

#### **Mars 1995**

141. Pr. ABOUQUAL Redouane  
 142. Pr. AMRAOUI Mohamed  
 143. Pr. BAIDADA Abdelaziz  
 144. Pr. BARGACH Samir  
 145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane\*  
 146. Pr. BENZAOUZ Mustapha  
 147. Pr. CHAARI Jilali\*  
 148. Pr. DIMOU M'barek\*  
 149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*

Réanimation Médicale  
 Chirurgie Générale  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gynécologie Obstétrique  
 Urologie  
 Gastro-Entérologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation

150. Pr. EL MESNAOUI Abbas  
 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
 152. Pr. FERHATI Driss  
 153. Pr. HASSOUNI Fadil  
 154. Pr. HDA Abdelhamid\*  
 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa  
 157. Pr. MANSOURI Aziz  
 158. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
 159. Pr. RZIN Abdelkader\*  
 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Chirurgie Générale  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
 Cardiologie  
 Urologie  
 Ophtalmologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Génétique  
 Réanimation Médicale

**Décembre 1996**

162. Pr. AMIL Touriya\*  
 163. Pr. BELKACEM Rachid  
 164. Pr. BELMAHI Amin  
 165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
 168. Pr. GAOUZI Ahmed  
 169. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
 172. Pr. MOULINE Soumaya  
 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed  
 174. Pr. OUZEDDOUN Naima  
 175. Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Radiologie  
 Chirurgie Pédiatrie  
 Chirurgie réparatrice et plastique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Parasitologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie Générale  
 Médecine Interne  
 Pneumo-phtisiologie  
 Traumatologie-Orthopédie  
 Néphrologie  
 Cardiologie

**Novembre 1997**

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
 177. Pr. BEN AMAR Abdeselem  
 178. Pr. BEN SLIMANE Lounis  
 179. Pr. BIROUK Nazha  
 180. Pr. BOULAICH Mohamed  
 181. Pr. CHAOUIR Souad\*  
 182. Pr. DERRAZ Said  
 183. Pr. ERREIMI Naima  
 184. Pr. FELLAT Nadia  
 185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
 186. Pr. HAIMEUR Charki\*  
 187. Pr. KANOUNI NAWAL  
 188. Pr. KOUTANI Abdellatif  
 189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
 191. Pr. NAZI M'barek\*  
 192. Pr. OUAHABI Hamid\*  
 193. Pr. SAFI Lahcen\*  
 194. Pr. TAOUFIQ Jallal  
 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
 Chirurgie Générale  
 Urologie  
 Neurologie  
 O.R.L.  
 Radiologie  
 Neurochirurgie  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Radiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Physiologie  
 Urologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Neurologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Psychiatrie  
 Gynécologie Obstétrique



**Novembre 1998**

196. Pr. AFIFI RAJAA  
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*  
198. Pr. ALOUANE Mohammed\*  
199. Pr. BENOMAR ALI  
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam  
201. Pr. ER RIHANI Hassan  
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima  
203. Pr. KABBAJ Najat  
204. Pr. LAZRAK Khalid ( M)

Gastro-Entérologie  
Pneumo-ptisiologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

**Novembre 1998**

205. Pr. BENKIRANE Majid\*  
206. Pr. KHATOURI ALI\*  
207. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

**Janvier 2000**

208. Pr. ABID Ahmed\*  
209. Pr. AIT OUMAR Hassan  
210. Pr. BENCHERIF My Zahid  
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd  
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
213. Pr. CHAOUI Zineb  
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
216. Pr. EL FTOUH Mustapha  
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
218. Pr. EL OTMANY Azzedine  
219. Pr. GHANNAM Rachid  
220. Pr. HAMMANI Lahcen  
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
222. Pr. ISMAILI Hassane\*  
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
225. Pr. TACHINANTE Rajae  
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumoptisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-ptisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-ptisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

**Novembre 2000**

227. Pr. AIDI Saadia  
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
229. Pr. AJANA Fatima Zohra  
230. Pr. BENAMR Said  
231. Pr. BENCHEKROUN Nabih  
232. Pr. CHERTI Mohammed  
233. Pr. ECH-CHEKRI EL KETTANI Selma  
234. Pr. EL HASSANI Amine  
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
236. Pr. EL KHADER Khalid  
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
239. Pr. HSSAIDA Rachid\*

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation



240. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
241. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
242. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
243. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
245. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
246. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie
<b>Décembre 2001</b>	
247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

**Décembre 2002**

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
294. Pr. AMEUR Ahmed \*  
295. Pr. AMRI Rachida  
296. Pr. AOURARH Aziz\*  
297. Pr. BAMOU Youssef \*  
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
299. Pr. BENBOUAZZA Karima  
300. Pr. BENZEKRI Laila  
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya  
304. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
305. Pr. CHKIRATE Bouchra  
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed  
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila  
309. Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
310. Pr. EL MANSARI Omar\*  
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
313. Pr. HADDOUR Leila  
314. Pr. HAJJI Zakia  
315. Pr. IKEN Ali  
316. Pr. ISMAEL Farid  
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
318. Pr. KRIOULE Yamina  
319. Pr. LAGHMARI Mina  
320. Pr. MABROUK Hfid\*  
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid  
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
325. Pr. OUJILAL Abdelilah  
326. Pr. RACHID Khalid \*  
327. Pr. RAISS Mohamed  
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
329. Pr. RHOU Hakima  
330. Pr. SIAH Samir \*  
331. Pr. THIMOU Amal  
332. Pr. ZENTAR Aziz\*  
333. Pr. ZRARA Ibtisam\*

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Janvier 2004**

334. Pr. ABDELLAH El Hassan  
335. Pr. AMRANI Mariam  
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
337. Pr. BENKIRANE Ahmed\*

Urologie

- Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Rhumatologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Gynécologie Obstétrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

- Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie

338. Pr. BENRAMDANE Larbi\*  
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 340. Pr. BOULAADAS Malik  
 341. Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 342. Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 343. Pr. CHERRADI Nadia  
 344. Pr. EL FENNI Jamal\*  
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI  
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
 348. Pr. HACHI Hafid  
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima  
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed  
 351. Pr. KHABOUZE Samira  
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed  
 353. Pr. LEZREK Mohammed\*  
 354. Pr. MOUGHIL Said  
 355. Pr. NAOUMI Asmae\*  
 356. Pr. SAADI Nozha  
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
 358. Pr. TARIB Abdelilah\*  
 359. Pr. TIJAMI Fouad  
 360. Pr. ZARZUR Jamila

Chimie Analytique  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Pédiatrie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Générale  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Urologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Gastro-Entérologie  
 Pharmacie Clinique  
 Chirurgie Générale  
 Cardiologie

#### **Janvier 2005**

361. Pr. ABBASSI Abdellah  
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
 364. Pr. ALLALI Fadoua  
 365. Pr. AMAR Yamama  
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 367. Pr. AZIZ Noureddine\*  
 368. Pr. BAHIRI Rachid  
 369. Pr. BARKAT Amina  
 370. Pr. BENHALIMA Hanane  
 371. Pr. BENHARBIT Mohamed  
 372. Pr. BENYASS Aatif  
 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
 374. Pr. BOUKLATA Salwa  
 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
 377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
 378. Pr. HAJJI Leila  
 379. Pr. HESSISSEN Leila  
 380. Pr. JIDAL Mohamed\*  
 381. Pr. KARIM Abdelouahed  
 382. Pr. KENDOSSI Mohamed\*  
 383. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed  
 385. Pr. NIAMANE Radouane\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Rhumatologie  
 Néphrologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Pédiatrie  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Biophysique  
 Microbiologie  
 Cardiologie  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Ophtalmologie  
 Cardiologie  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Parasitologie  
 Rhumatologie

386. Pr. RAGALA Abdelhak  
 387. Pr. SBIHI Souad  
 388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam  
 389. Pr. ZERAIDI Najia

**AVRIL 2006**

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
 424. Pr. AFIFI Yasser  
 425. Pr. AKJOUJ Said\*  
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
 427 Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
 428. Pr. BENCHEIKH Razika  
 429 Pr. BIYI Abdelhamid\*  
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
 434. Pr. DOGHMI Nawal  
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa  
 436. Pr. FELLAT Ibtiham  
 437. Pr. FAROUDY Mamoun  
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham  
 440. Pr. HANAFAI Sidi Mohamed\*  
 441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
 442. Pr. JROUNDI Laila  
 443. Pr. KARMOUNI Tariq  
 444. Pr. KILI Amina  
 445. Pr. KISRA Hassan  
 446. Pr. KISRA Mounir  
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz\*  
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
 450. Pr. MANSOURI Hamid\*  
 451. Pr. NAZIH Naoual  
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak  
 453. Pr. SAFI Soumaya\*  
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
 455. Pr. SEFIANI Sana  
 456. Pr. SOUALHI Mouna  
 457. Pr. TELLAL Saida\*  
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila  
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar \*  
 462. Pr. BAITE Abdelouahed \*  
 463. Pr. TOUATI Zakia  
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra \*

Gynécologie Obstétrique  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
 Dermatologie  
 Radiologie  
 Dermatologie  
 Hématologie  
 O.R.L  
 Biophysique  
 Chirurgie - Pédiatrique  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Chirurgie Cardio – Vasculaire  
 Gynécologie Obstétrique  
 Cardiologie  
 Gastro-entérologie  
 Cardiologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Urologie  
 Médecine Interne  
 Anesthésie Réanimation  
 Microbiologie  
 Radiologie  
 Urologie  
 Pédiatrie  
 Psychiatrie  
 Chirurgie – Pédiatrique  
 Médecine Interne  
 Pharmacie Galénique  
 Parasitologie  
 Radiothérapie  
 O.R.L  
 Psychiatrie  
 Endocrinologie  
 Psychiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Pneumo – Phtisiologie  
 Biochimie  
 Pneumo – Phtisiologie

Anatomie pathologique  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésier réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Anesthésie réanimation  
 Cardiologie  
 Biochimie

465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUMI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie
<b><u>Mars 2009</u></b>	
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique
<b>Octobre 2010</b>	
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL

Pr. LEZREK Mounir  
Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. ZOUAIDIA Fouad  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. CHADLI Mariama\*

Ophthalmologie  
Hématologie  
Anatomie pathologique  
Anatomie pathologique  
Physiologie  
Biochimie chimie  
Microbiologie

## **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
Biochimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Applications Pharmaceutiques  
Génétique Humaine  
Microbiologie  
Biochimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Chimie Organique  
  
Biochimie  
Biologie  
Biochimie  
Chimie Organique  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

*\* Enseignants Militaires*





# *DEDICACES*

*Je dédie cette thèse à...*





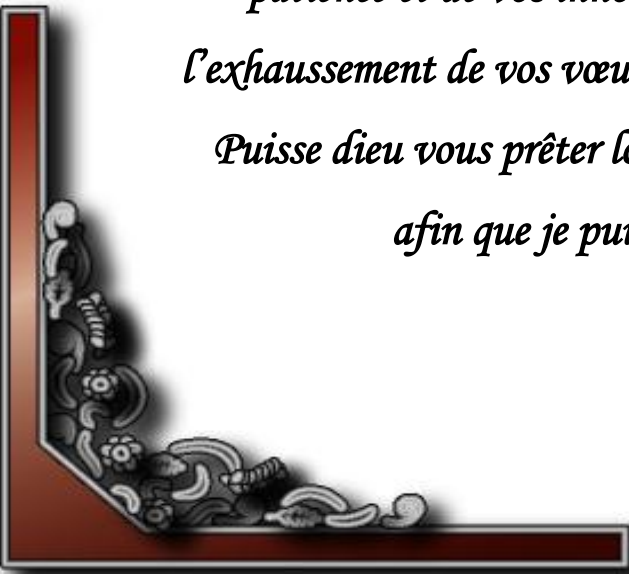
*A mes parents*


*Vous m'avez appris à balbutier mes premières  
paroles, à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.  
Vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation  
et mes études.*

*Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.  
Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection  
et tout l'amour que je vous porte.*

*Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre  
patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il  
l'exhaussement de vos vœux tant formulés et vos prières.*

*Puisse dieu vous prêter longue vie, avec bonne santé,  
afin que je puisse vous combler.*

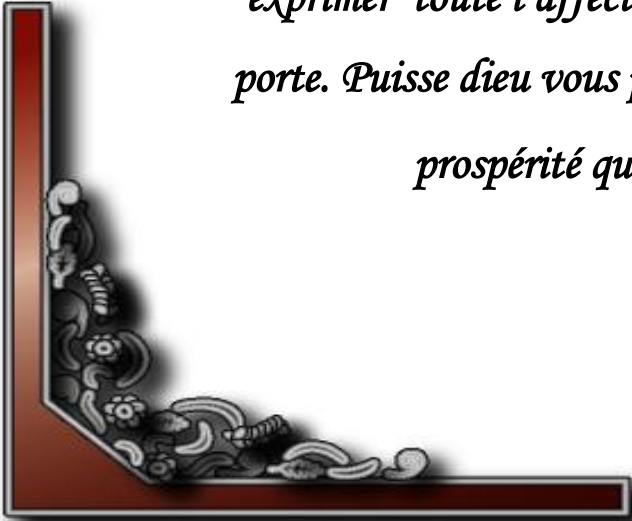




*A mes très Chers Frères ET mes très Chères sœurs  
Saida, Aicha, Charifa, Zahra, Mohamed, Farid, Bahija,  
Karim, Ibtisam, Oualid, Oum Kouloum .*

*A Toute la famille ELBADRAOUI*

*En témoignage des profonds liens fraternels qui  
nous unissent. Ces quelques lignes ne sauront  
exprimer toute l'affection et l'amour que je vous  
porte. Puisse dieu vous procurer santé, bonheur, et  
prospérité que vous méritiez.*

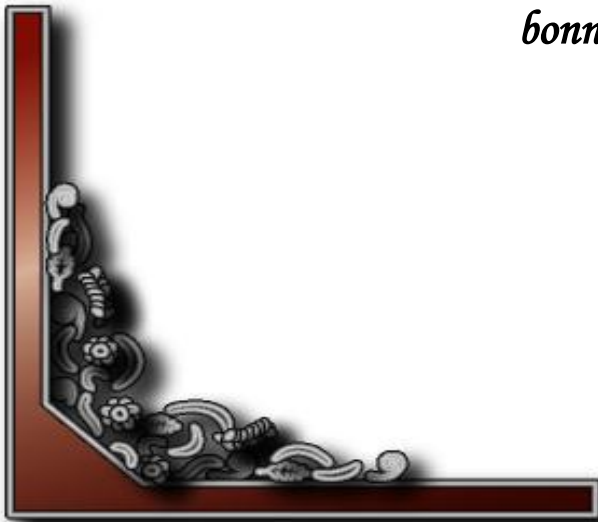


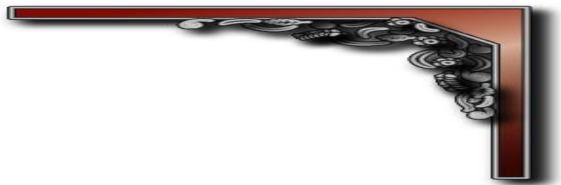


*A tous mes Amis*

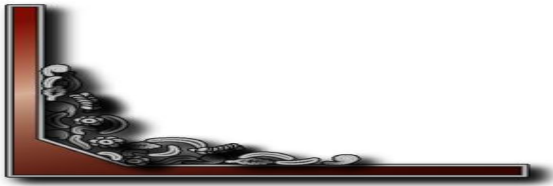
*Anwar A, Abdessamad J, Bilal A, Rachid B,  
Youness T, Ilyas S, Salah W, Hicham F,...*

*En souvenir des moments agréables passés  
ensemble, veuillez trouver dans ce travail l'expression  
de ma tendre affection et mes sentiments les plus  
respectueux avec mes vœux de succès, de bonheur et de  
bonne santé.*





# *REMERCIEMENTS*



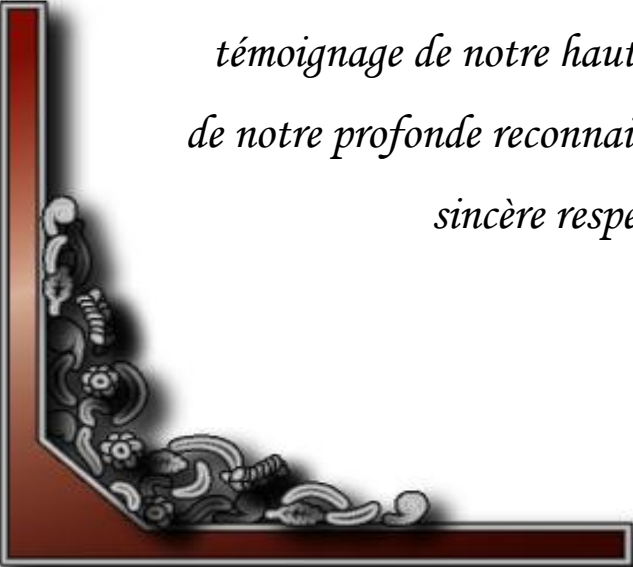


*À NOTRE MAÎTRE PRÉSIDENT  
DE THÈSE  
Monsieur le Professeur M. ZOUHDI  
Professeur de Microbiologie*

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.*

*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération,  
de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.*





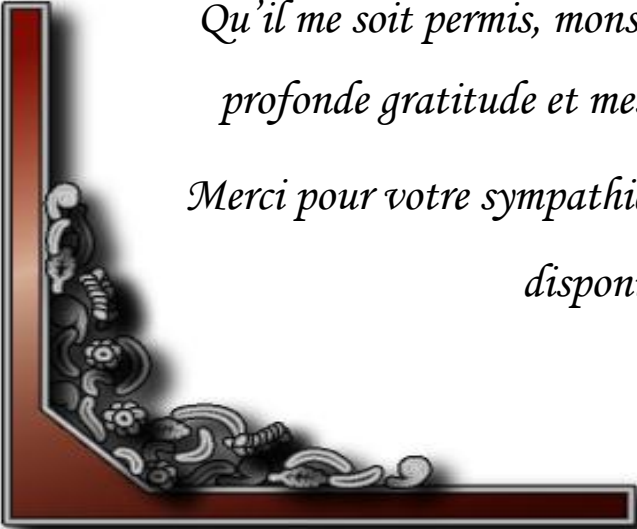
*A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR  
DE THESE*

*Le Professeur Y. SEKHSOKH  
Professeur Agrégé de Microbiologie*

*Je vous remercie de m'avoir si bien aidé à mener à  
bien ce travail, vous n'avez jamais lésiné ni sur votre  
temps ni sur votre savoir tout le long de ce travail.*

*Qu'il me soit permis, monsieur, de vous exprimer ma  
profonde gratitude et mes sincères remerciements.*

*Merci pour votre sympathie, votre gentillesse et votre  
disponibilité.*







*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

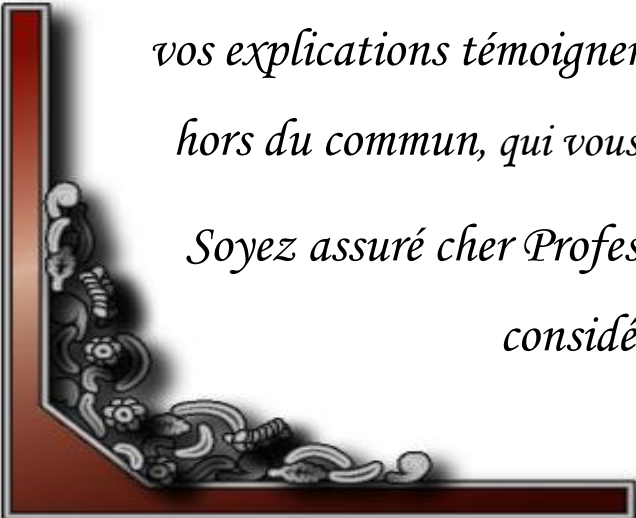
*Le Professeur A. MASRAR*

*Professeur Agrégé d'hématologie biologique*

*C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury, malgré votre emploi de temps combien chargé.*

*La clarté de votre enseignement et la pertinence de vos explications témoignent d'une grandeur d'esprit hors du commun, qui vous vaut l'admiration de tous.*

*Soyez assuré cher Professeur de notre très haute considération.*





*A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE*

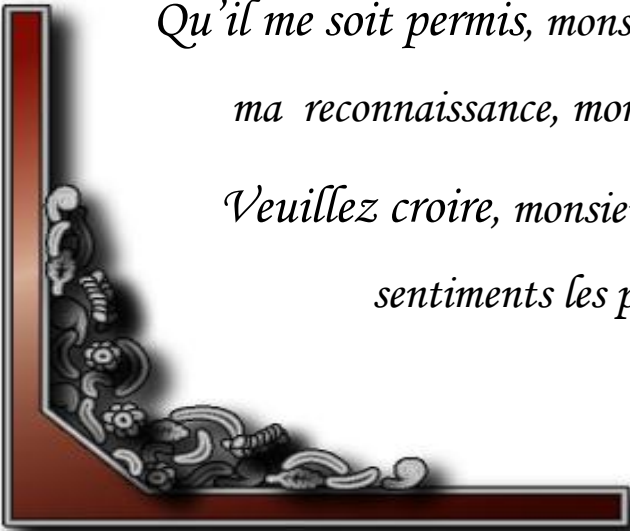
*Le Professeur M. MALIH*

*Professeur Agrégé de Pédiatrie*

*Je vous remercie, monsieur, de m'avoir fait l'honneur  
d'accepter de faire partie de mon jury de thèse.*

*Qu'il me soit permis, monsieur, de vous exprimer toute  
ma reconnaissance, mon respect et mon estime.*

*Veillez croire, monsieur, à l'expression de mes  
sentiments les plus distingués.*



# Sommaire

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>CHAPITRE I: ZOONOSES BACTERIENNES ET VIRALES, DUES AUX MORSURES ET GRIFFURES D'ANIMAUX</b> .....	3
<b>I. RAGE</b> .....	4
I.1. Etiologie.....	4
I.2. Epidémiologie.....	8
I.3. Physiopathologie.....	12
I.4. Etude clinique.....	14
I.5. Diagnostic.....	19
I.6. Traitement.....	23
I.7. Prévention.....	31
<b>II. PASTEURELLOSE</b> .....	36
II.1. Etiologie.....	36
II.2. Epidémiologie.....	39
II.3. Physiopathologie.....	40
II.4. Etude clinique.....	40
II.5. Diagnostic biologique.....	42
II.6. Traitement.....	44
II.7. Prévention.....	45
<b>III. MALADIE DES GRIFFES DU CHAT</b> .....	46
III.1. Etiologie.....	47

III.2. Epidémiologie.....	47
III.3. Physiopathologie.....	48
III.4. Etude clinique.....	50
III.5. Diagnostic.....	53
III.6. Traitement.....	55
III.7. Prévention.....	56
<b>IV. AUTRES INFECTIONS .....</b>	<b>57</b>
IV.1 Leptospiroses.....	57
IV.2 Sodoku.....	58
IV.3 Bactériémies à <i>Haverhillia multiformis</i> et <i>Streptobacillus moniliformis</i> (haverhillose) .....	58
IV.4 Tularémie.....	58
IV.5 Tétanos.....	59
<b>CHAPITRE II : ZOONOSES BACTERIENNES ET VIRALES, DUES AUX PIQUES D'ARTHROPODES.....</b>	<b>68</b>
<b>I. BORRELIOSE DE LYME .....</b>	<b>62</b>
I.1. Etiologie.....	62
I.2. Epidémiologie.....	63
I.3. Physiopathologie.....	68
I.4. Etude clinique.....	68
I.5. Diagnostic biologique.....	75
I.6. Traitement.....	79
I.7. Prévention.....	81
<b>II. LES RICKETTSIOSES.....</b>	<b>84</b>
II.1. Définition d'une Rickettsiose .....	84

II.2. Rickettsioses éruptives .....	84
II.2.1. Etiologie.....	84
II.2.2. Epidémiologie.....	85
II.2.3. Physiopathologie.....	90
II.2.4. Etude clinique des rickettsioses éruptives.....	91
II.2.5. Diagnostic.....	97
II.2.6. Traitement.....	101
II.2.7. Prophylaxie.....	103
II.3. Ehrlichioses et anaplasmoses.....	103
II.3.1. Etiologie.....	104
II.3.2. Épidémiologie générale des <i>Anaplasmataceae</i> .....	106
II.3.3. Anaplasmose granulocytaire humaine.....	108
II.3.3.1. Spécificités bactériologiques d' <i>Anaplasma phagocytophilum</i> .....	108
II.3.3.2. Physiopathologie.....	109
II.3.3.3. Etude clinique.....	110
II.3.3.4. Diagnostic.....	112
II.3.3.5. Sensibilité aux antibiotiques.....	116
II.3.4. Ehrlichiose monocytique humaine.....	116
II.3.4.1. Spécificités bactériologiques.....	116
II.3.4.2. Physiopathologie.....	116
II.3.4.3. Etude clinique.....	117
II.3.4.4. Diagnostic.....	119
II.3.4.5. Sensibilité aux antibiotiques.....	121
II.3.5. Traitement des ehrlichioses et anaplasmoses humaines.....	121

II.3.6. Prévention des ehrlichioses et anaplasmoses humaines.....	122
<b>III. ARBOVIROSES.....</b>	<b>124</b>
III.1. Définition.....	124
III.2. Hétérogénéité virologique et classification des <i>Arbovirus</i> .....	125
III.3. Caractères généraux communs aux <i>Arbovirus</i> .....	126
IV.4. Principales arboviroses humaines.....	128
IV.4.1. Fièvre jaune.....	128
IV.4.1.1. Etiologie.....	128
IV.4.1.2. Epidémiologie.....	128
IV.4.1.3. Physiopathologie.....	129
IV.4.1.4. Etude clinique.....	130
IV.4.1.5. Diagnostic différentiel.....	132
IV.4.1.6. Diagnostic biologique.....	132
IV.4.1.7. Traitement.....	133
IV.4.1.8. Prévention.....	134
IV.4.2. Dengue.....	135
IV.4.2.1. Etiologie.....	135
IV.4.2.2. Epidémiologie.....	136
IV.4.2.3. Physiopathologie.....	137
IV.4.2.4. Etude clinique.....	137
IV.4.2.5. Diagnostic biologique.....	140
IV.4.2.6. Traitement.....	140
IV.4.2.7. Prévention.....	141
IV.4.3. Chikungunya.....	141

IV.4.3.1. Etiologie.....	142
IV.4.3.2. Epidémiologie.....	142
IV.4.3.3. Physiopathologie.....	145
IV.4.3.4. Etude clinique.....	146
IV.4.3.5. Diagnostic biologique.....	148
IV.4.3.6. Traitement.....	149
IV.4.3.7. Prévention.....	149
IV.4.4. Encéphalite virale à tiques.....	150
IV.4.4.1. Etiologie.....	150
IV.4.4.2. Epidémiologie.....	151
IV.4.4.3. Physiopathologie.....	152
IV.4.4.4. Etude clinique.....	152
IV.4.4.5. Diagnostic biologique et imagerie.....	153
IV.4.4.6. Traitement.....	154
IV.4.4.7. Prévention.....	154
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>157</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>159</b>



# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 :</b> Classification des <i>Lyssavirus</i> .....	5
<b>Figure 2 :</b> <b>Figure 2 :</b> Vue en microscopie électronique du virus de la rage.....	6
<b>Figure 3 :</b> Structure du virus de la rage .....	7
<b>Figure 4 :</b> Structure des <i>Lyssavirus</i> . .....	7
<b>Figure 5 :</b> Organisation du génome du virus de la rage.....	8
<b>Figure 6 :</b> Répartition de la rage au monde en 2008. D'après l'OMS.....	8
<b>Figure 7 :</b> Différents cycles de transmission de la rage et leur rapport avec la contamination humaine .....	9
<b>Figure 8 :</b> Cycle cellulaire des lyssavirus .....	12
<b>Figure 9 :</b> Cheminement du virus rabique dans l'organisme.....	14
<b>Figure 10 :</b> Algorithme des principaux diagnostics différentiels infectieux de la rage.....	18
<b>Figure 11 :</b> Mise en évidence par immunofluorescence d'inclusion rabique dans un cerveau infecté.....	21
<b>Figure 12 :</b> Arbres décisionnel. Conduite prophylactique à tenir en fonction des caractéristiques de l'animal.....	29
<b>Figure 13 :</b> Pasteurellose après morsure de chat.....	41
<b>Figure 14 :</b> Historique de la découverte de la maladie des griffes du chat.....	46
<b>Figure 15 :</b> Présence de plusieurs <i>Bartonella tribochorum</i> en situation intarétyrocytaire 2 semaines après l'inoculation chez le rat.....	48
<b>Figure 16 :</b> Adénopathie axillaire gauche, infalamatoire, dans le cadre da MGC.....	50
<b>Figure 17 :</b> Granulome épithélioïde et gigantocellulaire nécrosant : nécrose pyogène entourée d'une palissade de cellules macrophagiques et histiocytaires.....	51
<b>Figure 18 :</b> Granulome épithélioïde et gigantocellulaire nécrosant entouré d'une couronne lymphocytaire .....	51

<b>Figure 19</b> : Répartition géographique de la maladie de lyme.....	63
<b>Figure 20</b> : Stades de développement d' <i>Ixodes ricinus</i> .....	65
<b>Figure 21</b> : Tique fixé sur la peau d'un chien.....	66
<b>Figure 22</b> : Tique fixé sur son hôte humain .....	66
<b>Figure 23</b> : Sites préférentiels de morsure de tiques.....	67
<b>Figure 24</b> : Erythèmes migrants.....	70
<b>Figure 25</b> : Lymphocytes.....	71
<b>Figure 26</b> : Acrodermatite chronique atrophiante d'Herxheimer, touchant la main et les doigts gauches.....	73
<b>Figure 27</b> : Arbre décisionnel. Diagnostic de l'arthrite de lyme.....	79
<b>Figure 28</b> : Principe de fonctionnement du tire-tique.....	82
<b>Figure 29</b> : Escarre d'inoculation dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne.....	92
<b>Figure 30</b> : Eruption de la fièvre boutonneuse méditerranéenne.....	93
<b>Figure 31</b> : Infection à <i>R slovaca</i> . Escarre d'inoculation dans le cuir chevelu.....	93
<b>Figure 32</b> : Pou du corps sur les vêtements.....	95
<b>Figure 33</b> : Frottis sanguin montrant un polynucléaire avec morulae d' <i>Ehrlichia equi</i> .....	103
<b>Figure 34</b> : En blanc, les zones africaine et américaine d'endémie amarile.....	129
<b>Figure 35</b> : Distribution géographique de la dengue.....	136
<b>Figure 36</b> : Évolution de la répartition d' <i>Aedes albopictus</i> .....	143
<b>Figure 37</b> : schéma du cycle viral de chikungunya.....	144
<b>Figure 38</b> : Carte de la distribution du virus de chikungunya.....	145

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> : Protocoles de vaccination antirabique par voie intramusculaire (IM) validé par le comité d'experts de l'OMS en 2005 dans le cadre du traitement postexposition.....	26
<b>Tableau II</b> : Protocoles de traitement antirabique par voie intradermique après exposition validés par le comité d'experts de la rage de l'OMS .....	27
<b>Tableau III</b> : Tableau de l'OMS définissant les différentes catégories d'exposition et de prophylaxie recommandée .....	30
<b>Tableau IV</b> : Conduite de la vaccination avant exposition .....	33
<b>Tableau V</b> : Caractères des trois sous-espèces de <i>P multocida</i> . .....	39
<b>Tableau VI</b> : Indications de vaccination antitétanique .....	59
<b>Tableau VII</b> : Principales espèces de <i>B burgdorferi</i> <i>sl</i> pathogènes chez l'homme .....	64
<b>Tableau VIII</b> : Clinique de la borréliose de Lyme .....	69
<b>Tableau IX</b> : Critères diagnostiques de la maladie de Lyme en Europe. ....	77
<b>Tableau X</b> : Protocoles d'antibiothérapie proposés dans le traitement de la maladie de Lyme selon Stanek et Strle .....	79
<b>Tableau XI</b> : Conduite à tenir devant une morsure de tique .....	81
<b>Tableau XII</b> : Caractéristiques cliniques et épidémiologiques des rickettsioses à tiques du groupe boutonneux.....	88
<b>Tableau XIII</b> : Score pour l'aide au diagnostic de fièvre boutonneuse méditerranéenne .....	98
<b>Tableau XIV</b> : Caractéristiques épidémiologiques des ehrlichioses et anaplasmoses humaines.....	107
<b>Tableau XV</b> : Sensibilité relative des tests diagnostiques pour l'anaplasmosse granulocytaire humaine selon le stade de la maladie.....	113
<b>Tableau XVI</b> : Proposition de définition pour les cas d'anaplasmosse granulocytaire humaine.....	113

## Liste des abréviations

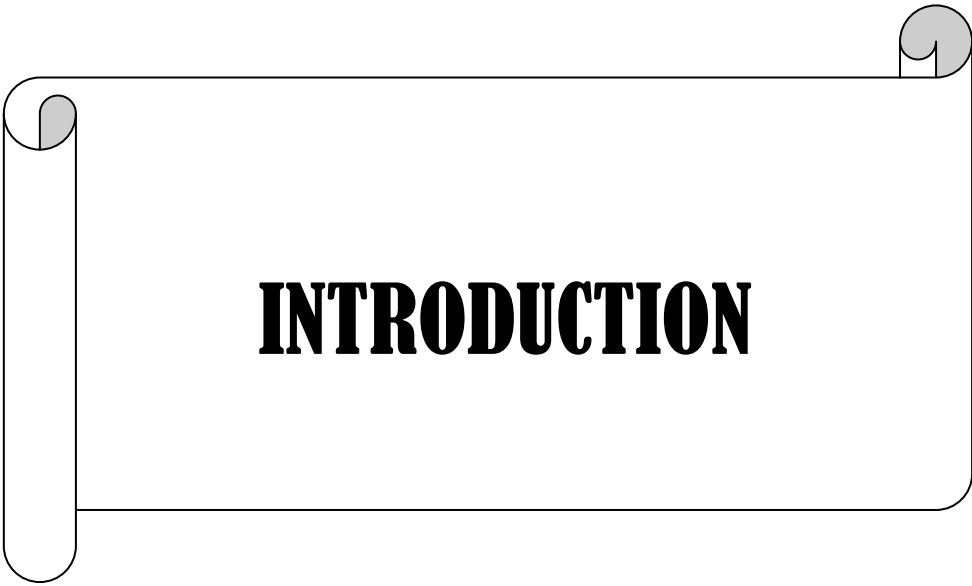
<b>ABL</b>	: <i>Australian Bat Lyssavirus</i>
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>ADP</b>	: Adénopathie
<b>AGH</b>	: Anaplasmose granulocytaire humaine
<b>AINS</b>	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>ARNm</b>	: Acide ribonucléique messagers
<b>BL</b>	: Borréliose de Lyme
<b>CAR</b>	: Centre antirabique
<b>CDC</b>	: Centers for Disease Control and Prevention
<b>CHK</b>	: Chikungunya
<b>CIVD</b>	: Coagulation intravasculaire disséminée
<b>CMI</b>	: Concentration minimale inhibitrice
<b>CMV</b>	: <i>Cytomégalovirus</i>
<b>CNRR</b>	: Centre national de référence de la rage
<b>CPR</b>	: C-reactive protein
<b>DEET</b>	: N N diéthyl-m-toluamid
<b>DC</b>	: Dengue classique
<b>DH</b>	: Dengue hémorragique
<b>DHF</b>	: Formes hémorragiques de dengue
<b>DMARD</b>	: Disease modifying antirheumatic drugs
<b>DSV</b>	: Direction des services vétérinaires
<b>EBL</b>	: <i>European Bat Lyssavirus</i>
<b>EBV</b>	: <i>Epstein-Barr virus</i>

<b>ECG</b>	: Electrocardiogramme
<b>EEG</b>	: Electroencéphalogramme
<b>ECM</b>	: Erythème chronique migrant
<b>EHV</b>	: Ehrlichiose humaine vénézuélienne
<b>ELISA</b>	: Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>EM</b>	: Erythème migrant
<b>EMH</b>	: Ehrlichiose monocytique humaine
<b>EV</b>	: <i>Entérovirus</i>
<b>FHV</b>	: Fièvre hémorragique virale
<b>Fig</b>	: Figure
<b>FJ</b>	: Fièvre jaune
<b>J</b>	: Jour
<b>JEV</b>	: <i>Japanese encephalitis virus</i>
<b>Hb</b>	: Hémoglobine
<b>HDCV</b>	: Human diploid cell vaccine
<b>HEL</b>	: Human embryonic lung
<b>HGE</b>	: Ehrlichiose granulocytaire humaine
<b>HRIG</b>	: Immunoglobulines antirabiques d'origine humaine
<b>HSV</b>	: Herpes simplex virus
<b>IFD</b>	: Immunofluorescence directe
<b>IFID</b>	: Immunofluorescence indirecte
<b>Ig</b>	: Immunoglobuline
<b>IM</b>	: Intramusculaire
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>IRG</b>	: Immunoglobulines antirabiques
<b>IV</b>	: Intraveineuse

<b>G6PD</b>	: Glucose-6-phosphate déshydrogénase
<b>LCR</b>	: Liquide céphalorachidien
<b>LM</b>	: <i>Leishmania tropica</i>
<b>LPS</b>	: Lipopolysaccharide
<b>MGC</b>	: Maladie des griffes du chat
<b>MGG</b>	: May Grünwald Giemsa
<b>MRSA</b>	: Methicillin resistant <i>Stapylococcus aureus</i>
<b>MSP2</b>	: Major surface protein 2
<b>MU</b>	: Millions d'unités
<b>NCAM</b>	: Neural cell adhesion molecule
<b>NFS</b>	: Numération de la formule sanguine
<b>NIH</b>	: National Institute of Health
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PCECV</b>	: Purified chicken embryo cell vaccine
<b>PCR</b>	: Polymerase chain reaction
<b>PDEV</b>	: Purified duck embryo vaccine
<b>PECAM</b>	: Platelet endothelial cell adhesion molecule
<b>PED</b>	: Pays en développement
<b>P.O</b>	: Per os
<b>PVRV</b>	: Purified vero cell rabies vaccine
<b>RNP</b>	: Ribonucléocapside
<b>RT-PCR</b>	: Reverse transcriptase-polymerase chain reaction
<b>SMBV</b>	: Suckling mouse brain vaccine
<b>Sod A</b>	: Superoxyde dismutase manganèse-dépendante
<b>STARI</b>	: Southern tick-associated rash illness
<b>T</b>	: Tesla

<b>TBE</b>	: <i>Tick-borne encephalitis</i>
<b>TIBOLA</b>	: Tick borne lymphadenopathy
<b>TNF</b>	: Tumor necrosis factor
<b>VAT</b>	: Vaccination antitétanique
<b>VEGF</b>	: Vasculo endothelial growth factor
<b>VIH</b>	: Virus de l'immunosuppression humaine
<b>VLTP</b>	: Variable-length PCR target
<b>VRG</b>	: Vaccins recombinants
<b>VZV</b>	: <i>Varicella zoster virus</i>





## INTRODUCTION

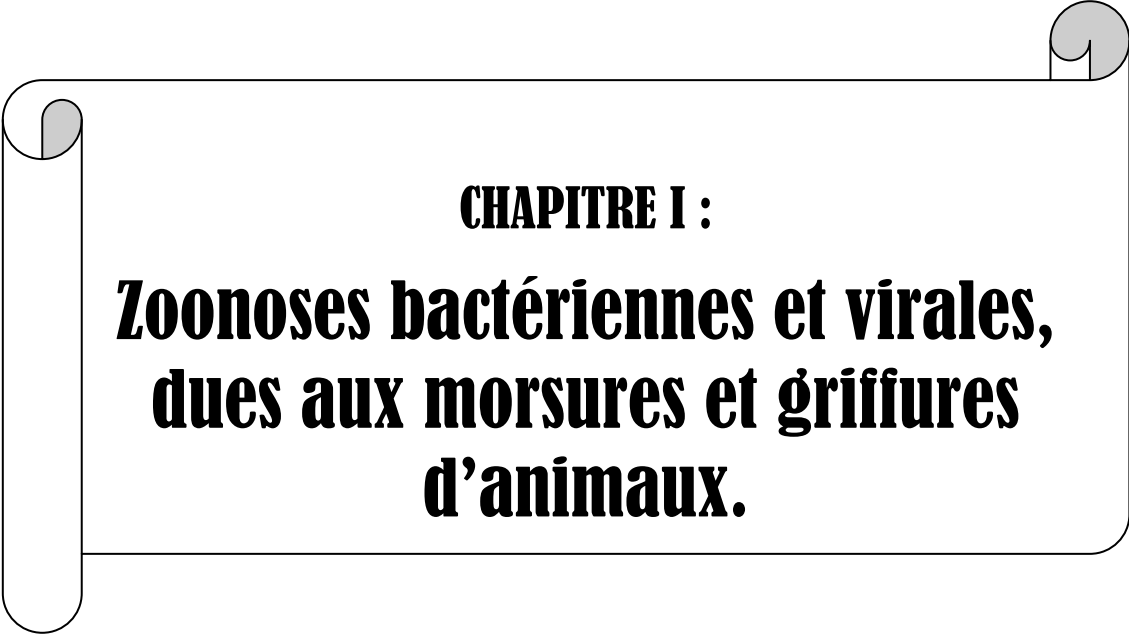
Les zoonoses sont des maladies infectieuses qui se transmettent naturellement des animaux à l'homme. Elles sont dues à des bactéries, virus, parasites, champignons ou prions. Généralement il n'existe pas de transmission interhumaine. Les animaux représentent le réservoir principal tandis que l'homme est un hôte accidentel.

Les zoonoses provoquées suite à des morsures, griffures et piqûres d'animaux, peuvent être des motifs de consultation chez le médecin, comme ils peuvent être un sujet de demande de conseils chez le pharmacien d'officine. D'où le choix de ce sujet de thèse.

L'incidence de ces zoonoses au Maroc dépend de plusieurs facteurs, parmi ces zoonoses la rage survient suite à une morsure par des chiens enragés principalement dans le milieu rural, mais peut aussi se contracter dans les villes par les chiens qui vivent à l'état errant. La présence d'un chien ou d'un chat à la maison constitue un risque de contracter plusieurs maladies infectieuses après morsure ou griffure principalement la pasteurellose et la maladie des griffes du chat. On a rassemblé dans le premier chapitre de ce travail, ces infections sous le titre : **zoonoses bactériennes et virales, dues aux morsures et griffures d'animaux.**

Le deuxième chapitre : **zoonoses bactériennes et virales, dues aux morsures et piqûres d'arthropodes**, rassemble la maladie de Lyme (borréliose de Lyme), due aux morsures des tiques qui n'existe pas au Maroc mais peut être un motif de consultation par un touriste venant de l'Europe ou de l'Amérique ou par un voyageur revenant des zones qui connaissent cette maladie ; les rickettsioses, répartis sur l'ensemble du globe terrestre, sont potentiellement graves, voire mortelles, en absence de diagnostic et de traitement ; les arboviroses peuvent être importé au Maroc par les expatriés, les migrants vivant au Maroc et retournant à leur pays d'origine et les militaires et voyageurs marocains occasionnels en Afrique subsaharienne.

L'objectif de ce travail est de faire une synthèse de ce qui caractérise ces pathologies, leurs épidémiologies, de proposer pour chaque pathologie des démarches diagnostiques, curatives et préventives.



**CHAPITRE I :**  
**Zoonoses bactériennes et virales,  
dus aux morsures et griffures  
d'animaux.**

## **I. LA RAGE**

La rage est une encéphalomyélite liée à un virus neurotrope pathogène pour l'ensemble des mammifères [1]. L'humanité possède un traitement efficace depuis 100 ans et pourtant, elle reste la dixième maladie infectieuse mortelle. Elle constitue un problème de santé publique. C'est une maladie animale pouvant être accidentellement transmise à l'homme suite à une morsure par un animal enragé [2].

Le traitement Pasteurien contre la rage a été appliqué chez l'homme pour la première fois le 6 juillet 1885 sous la direction de Louis Pasteur. Depuis, plusieurs traitements ont été appliqués et ont sauvé des millions de vies humaines. Ainsi cette affection a été contrôlée voire éliminée dans plusieurs régions du globe dont le pourtour méditerranéen. Mais dans notre pays et malgré l'institution du programme National de Lutte contre la Rage depuis 1986, on enregistre encore une forte incidence. En effet celle-ci s'évalue à une vingtaine de cas de rage humaine enregistrés chaque année et ce chiffre est resté stable depuis 1992. 79 % des cas proviennent du milieu rural. La population pédiatrique représente plus que la moitié des cas. Le sexe masculin est touché dans plus de 70 % des cas. L'animal mordeur est représenté principalement par le chien [2].

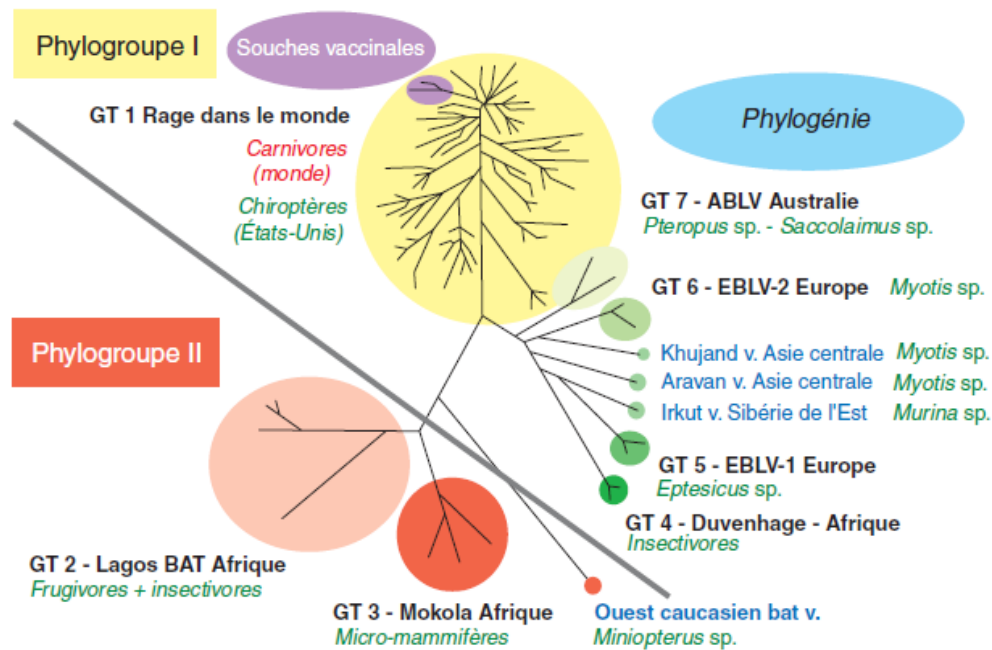
### **I.1. Etiologie**

#### **I.1.1. Description du virus**

Le virus de la rage appartient au genre *Lyssavirus*, de la famille des *Rhabdoviridae*, dans l'ordre des *Mononegavirales*, c'est-à-dire des virus à acide ribonucléique (ARN) négatif non segmenté [3].

##### **I.1.1.1. Famille**

Les méthodes antigéniques ont initialement conduit à distinguer quatre sérotypes, mais ont été impuissantes à classer les isolats les plus récents. Les techniques moléculaires par comparaison de séquence ont permis la division du genre *Lyssavirus* en six génotypes dans un premier temps, auxquels s'est rajouté récemment un septième génotype australien non encore homologué (Fig. 1) [4].

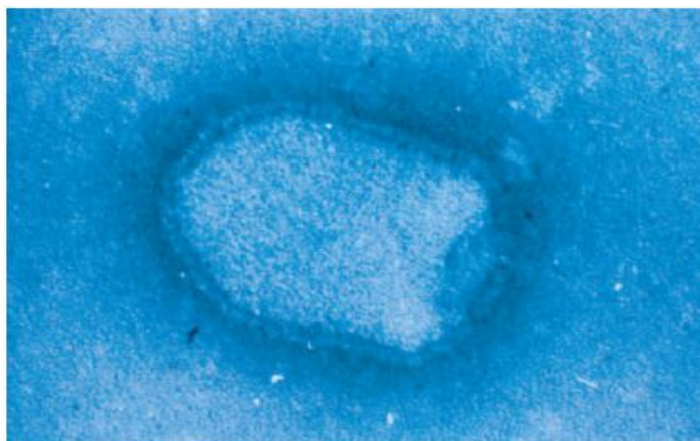


**Figure 1 :** Classification des *Lyssavirus* selon leurs génotypes, distribution géographique et les espèces animales concernées [5].

Les quatre premiers génotypes correspondent aux sérotypes. Le sérogénotype 1 correspond au virus de la rage des carnivores terrestres et des chauves-souris du Nouveau Monde. Les sérogénotypes 2, 3 et 4 sont des virus africains : le virus *Lagos bat*, sérogénotype 2, infecte les chauves-souris frugivores et a été isolé chez le chat ; le virus *Mokola*, sérogénotype 3, infecte les musaraignes et d'autres rongeurs, il a été également isolé chez l'homme, le chien et le chat ; le virus *Duvenhage*, sérogénotype 4, a été isolé chez les chauves-souris insectivores et chez l'homme. Les génotypes 5 et 6 *European Bat Lyssavirus* (EBL), infectent les chauves-souris insectivores européennes. Le génotype 5 (EBL1) est trouvé chez les chauves-souris insectivores du genre *Eptesicus sp* et *Pipistrellus sp*. Le génotype 6 (EBL2) infecte les chauves-souris insectivores du genre *Myotis sp*. Les virus des chauves-souris européennes 1 et 2 ont été isolés chez des sujets atteints d'encéphalites rabiques mortelles. Le virus des chauves-souris australiennes (génotype 7 *Australian Bat Lyssavirus* [ABL]) a été isolé en 1996 chez l'homme et chez des chauves-souris frugivores du genre *Pteropus sp* [4].

### I.1.1.2. Morphologie

Le virus de la rage est décrit comme ayant la forme d'une balle de fusil. Son diamètre de 75 nm est constant, sa longueur variable de 100 à 300 nm. Il a une extrémité plate et l'autre arrondie (Fig. 2) [4].

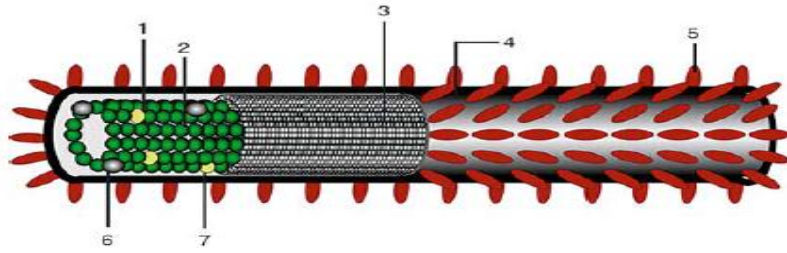


**Figure 2** : Vue en microscopie électronique du virus de la rage [5].

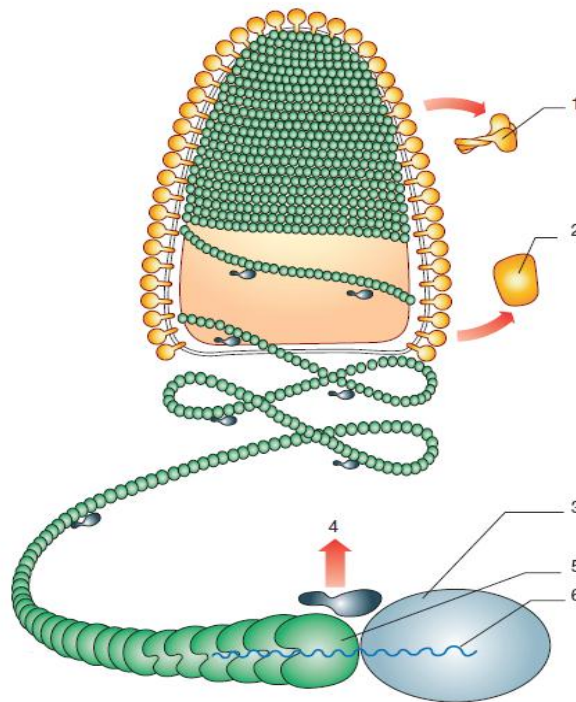
### I.1.1.3. Structure

Il comporte deux unités structurales distinctes : une enveloppe lipidique extérieure fine de 8 nm empruntée à la cellule hôte et hérissée de spicules tous les 5 nm, une ribonucléocapside (RNP) centrale d'aspect dense et de structure hélicoïdale extrêmement compacte. L'analyse biochimique du virion a révélé une molécule d'ARN génomique (12 kb, 1 unité) et cinq polypeptides viraux : la polymérase L de haut poids moléculaire (> 200 kDa, 75 unités), la glycoprotéine G glycosylée et palmitoylée (70 kDa, 1335 unités), la nucléoprotéine N phosphorylée (57 kDa, 1 325 unités), la phosphoprotéine M1 phosphorylée (38,5 kDa, 690 unités) et la protéine de matrice M2 palmitoylée (25 Da, 1150 unités).

Les techniques physicochimiques ont montré que la glycoprotéine était en position transmembranaire. Chaque spicule résulte de l'association de trois ectodomaines glycosylés. L'ossature de la RNP est l'ARN génomique, encapsidé par la nucléoprotéine si étroitement qu'il est insensible aux ribonucléases. La polymérase L et la phosphoprotéine sont liées de façon plus faible. La protéine de matrice occupe une position intermédiaire entre la membrane et la RNP (Fig. 3 et Fig. 4) [4].

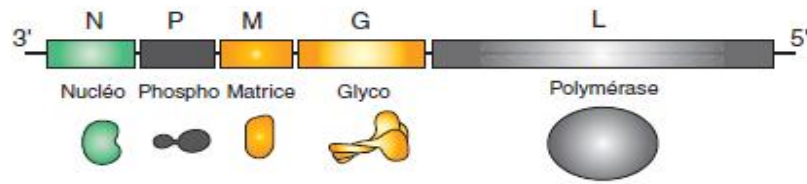


**Figure 3 :** Structure du virus de la rage. 1 : ribonucléoprotéine ; 2 : protéine N ; 3 : protéine (matrice); 4 : enveloppe ; 5 : glycoprotéine G ; 6 : protéine L (polymérase) ; 7 : phosphoprotéine P [3].



**Figure 4 :** Structure des *Lyssavirus* [5]. On distingue, de l'extérieur vers l'intérieur du virus, la glycoprotéine transmembranaire (1), l'enveloppe, la protéine matricielle M (2), la polymérase L (3), la phosphoprotéine P (4), la nucléoprotéine N (5) et l'acide ribonucléique (ARN) viral (6), ces quatre derniers éléments formant la ribonucléocapside.

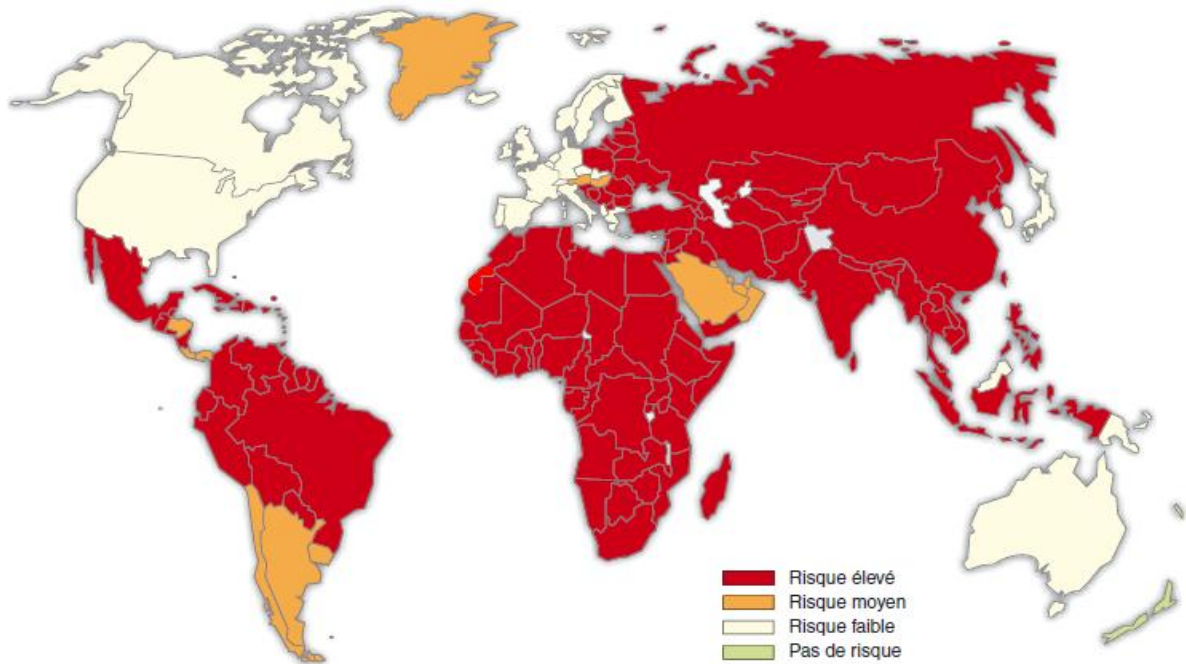
Le génome est un ARN non segmenté, simple brin, de polarité négative. La structure génomique des *Lyssavirus* connus est identique. De 3' en 5', on rencontre successivement les gènes codant pour un court ARN leader (environ 55 b), puis pour les ARN messagers (ARNm) des protéines N, M1, M2, G et L, en fin une région non codante appelée trailer (environ 65 b) (Fig. 5) [4].



**Figure 5 :** Organisation du génome du virus de la rage [5]. De l'extrémité 3' vers l'extrémité 5', on distingue une séquence leader, puis les gènes codant successivement pour les protéines N, P, M, G et L, et une séquence trailer.

## I.2. Epidémiologie

La rage est au 10<sup>e</sup> rang des maladies infectieuses mortelles selon l'organisation mondiale de la santé (OMS). C'est une zoonose répandue dans le monde entier (Fig. 6) [3].



**Figure 6 :** Répartition de la rage au monde en 2008. D'après l'OMS [3].

### I.2.1. Réservoirs et vecteurs de la rage

On appelle réservoir du virus dans une aire géographique donnée l'espèce qui entretient en son sein la présence du virus. En Europe occidentale, le renard roux est le réservoir de la rage, le chien est le réservoir de la rage en Asie...



Les vecteurs de la rage sont les animaux qui peuvent la transmettre à une autre espèce, y compris l'espèce humaine. Tous les animaux à sang chaud sont plus ou moins sensibles aux virus de la rage. Mais seuls peuvent le transmettre les animaux qui ont des glandes salivaires, ce qui exclut les oiseaux. Les vecteurs sont généralement des mammifères carnivores. Cependant les herbivores peuvent être responsables de chaînes de transmission limitée, comme le kudu, antilope d'Afrique australe, L'espèce humaine représente un cul-de-sac épidémiologique [5].

### I.2.2. Cycles épidémiologiques

On distingue classiquement deux grands cycles épidémiologiques de la rage : la rage des rues et la rage selvatique, au sein de laquelle on individualise la rage des chiroptères ou chauves-souris (Fig. 7).

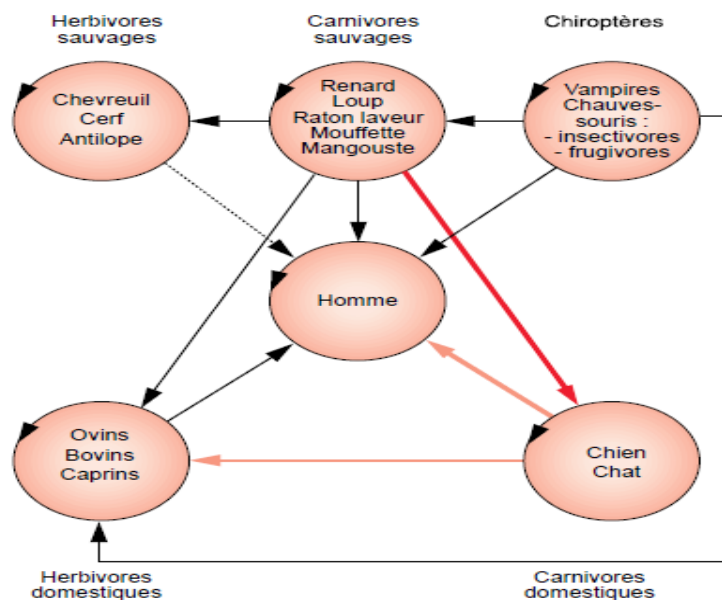


Figure 7 : Différents cycles de transmission de la rage et leur rapport avec la contamination humaine [4].

#### I.2.2.1. Rage canine ou rage des rues (« street rabies »)

La rage canine est responsable de plus de 98 % des cas de rage humaine. Elle sévit principalement en Asie (plus particulièrement dans le sous-continent indien), au Moyen-Orient, et en Afrique. On la retrouve à un moindre degré en Amérique Centrale et du Sud (quelques dizaines de cas par an) et dans le reste du monde (quelques cas par an en Europe et en Amérique du Nord) [3].

### **I.2.2.2. Rage selvatique**

La rage selvatique (due aux animaux sauvages), Son principal réservoir est différent selon les zones géographiques : le renard roux en Europe occidentale, le chien viverrin dans le nord de l'Europe, le raton laveur, le renard et la mouffette en Amérique du Nord, la mangouste et le chacal en Afrique [3].

### **I.2.2.3. Rage des chiroptères**

La rage des chauves-souris semble présente sur la plupart des continents, y compris dans des régions où la rage des animaux terrestres non volants a disparu, comme l'Australie, l'Espagne et la Grande-Bretagne. On distingue les chauves-souris insectivores, présentes dans le monde entier, les chauves-souris frugivores présentes à l'état sauvage dans les régions tropicales, et les chauves-souris hémato-phages ou vampires présentes uniquement en Amérique centrale et du Sud [5].

## **I.2.3. Epidémiologie de la rage humaine**

### **I.2.3.1. Mode de contamination**

Chez l'homme, les contaminations rabiques sont dues à la salive des animaux enrégés. La contamination se fait, le plus souvent, par morsures. Toutefois, le virus peut pénétrer dans l'organisme à la faveur de griffures, d'excoriations cutanées ou de léchages d'une plaie ouverte. Le virus rabique ne pénètre pas les téguments intacts, mais peut franchir les muqueuses saines [4].

Les autres modes de contamination sont exceptionnelles :

- Contamination par voie aérienne, dans des cavernes abritant un grand nombre de chauves-souris excrétrices de virus [4] ;

- Contamination interhumaine après greffe de cornée prélevée chez des personnes mortes d'encéphalite dont l'étiologie rabique n'avait pas été diagnostiquée. Huit cas ont été rapportés : un aux États-Unis (1978), un en France (1979), deux en Thaïlande (1981), deux en Inde (1988) et les deux derniers cas en Iran (1994) [4] ;

- Contamination due au dépeçage de chiens en Asie du Sud-Est [4] ;

- Une contamination interhumaine par morsure d'homme enragé à homme sain est exceptionnelle : un cas a été suspecté à Madagascar en 1996 [4] ;

- La contamination du personnel soignant est possible lors d'une hospitalisation pour encéphalite dans un service de soins intensifs, d'autant que la durée de l'hospitalisation peut être longue. Il en est de même du personnel des laboratoires qui peut être contaminé en particulier par aérosols, mais aussi au niveau d'une plaie ouverte (salive, liquide céphalorachézien [LCR], tissus nerveux d'animaux ou d'hommes infectés) et qui doit prendre des précautions particulières (vêtements protecteurs, hotte de sécurité biologique) et être vacciné avant l'exposition [4].

### **I.2.3.2. La Rage humaine dans le monde**

L'OMS estimait à 55000 le nombre de décès dus à la rage en 2004 (en majorité des hommes, près de 50 % d'enfants et 84 % des cas en zone rurale) [3]. L'Asie et l'Afrique compteraient respectivement 32000 et 23000 morts, la plupart des contaminations étant dues à des chiens. En revanche, en Amérique centrale et du Sud, en Amérique du Nord et en Europe quelques cas sont signalés chaque année. Dans ces régions, les vecteurs sont plus diversifiés. En particulier les contaminations dues à des chauves-souris représentent 70 % des cas de rage humaine survenus aux États-Unis depuis 1990. Au Mexique et au Brésil, les décès dus à des chiroptères sont maintenant plus nombreux que ceux causés par des chiens. Dans la plupart des études, les décès de rage sont plus fréquents dans le sexe masculin [5].

### **I.2.3.3. La rage au Maroc**

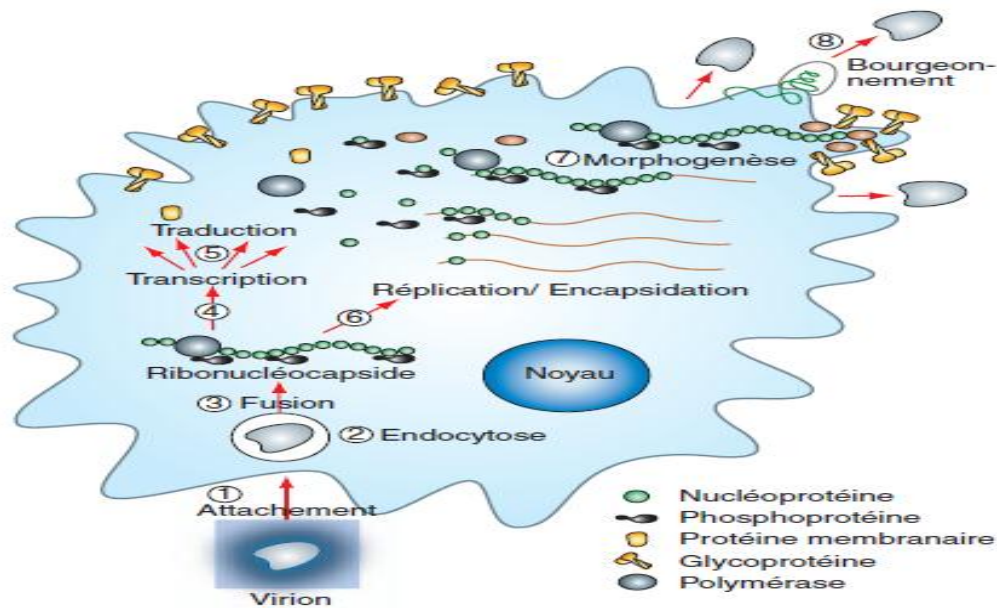
De 2000 à 2008, 202 décès humains ont été recensés, survenant pour la plupart suite à une morsure par des chiens enragés (90 %). La confirmation biologique de la rage a été effectuée pour 80 cas (40 %). 75 % des cas ont été reportés dans le milieu rural, avec une distribution plus élevée dans les régions de Kenitra, Casablanca et El-Jadida. La prédominance est masculine (84 %) et toutes les tranches d'âge sont touchées, en particulier celle des enfants de moins de 14 ans (30 %). 20000 traitements après exposition sont enregistrés annuellement dans les 120 centres de traitement antirabique qui existent au Maroc.

Plus de 3660 cas de rage animale ont été enregistrés durant la période étudiée, l'espèce canine est la plus touchée (49 %), suivie de l'espèce bovine (26 %) et équine (19 %) [6].

### I.3. Physiopathologie

#### I.3.1. Devenir du virus dans la cellule

Le virus pénètre dans la cellule par endocytose, au niveau des récepteurs cellulaires spécifiques (Fig. 8).



**Figure 8 :** Cycle cellulaire des *Lyssavirus*. Ce schéma montre les différentes étapes du cycle cellulaire d'un *lyssavirus* : attachement à la membrane cellulaire, endocytose, fusion avec la paroi des endosomes, libération de la ribonucléocapside dans le cytoplasme, transcription et traduction, puis réplication et encapsidation, morphogenèse et enfin bourgeonnement hors de la cellule [5].

Une modification de la conformation de la glycoprotéine G médiée par le pH permet ensuite la fusion des membranes et la libération de la RNP au sein du cytoplasme cellulaire. Une étape de transcription s'initie à partir du génome viral par le complexe polymérasique associant les protéines P et L, et aboutit à la synthèse d'ARNm. Ces ARNm sont ensuite traduits par la machinerie cellulaire pour produire les cinq protéines virales en quantité suffisante. Une étape de réplication impliquant le complexe polymérasique formé des protéines N, P et L permet alors la synthèse d'ARN antigénomiques (ARN de polarité

positive) qui servent de matrice à la synthèse de nouvelles molécules d'ARN génomiques viraux (ARN de polarité négative). Les nucléocapsides s'amassent dans le cytoplasme sous forme d'inclusions arrondies bien limitées, qualifiées de corps de Negri en histologie. Après assemblage, les particules virales sont libérées de la cellule par bourgeonnement de la membrane cytoplasmique [3].

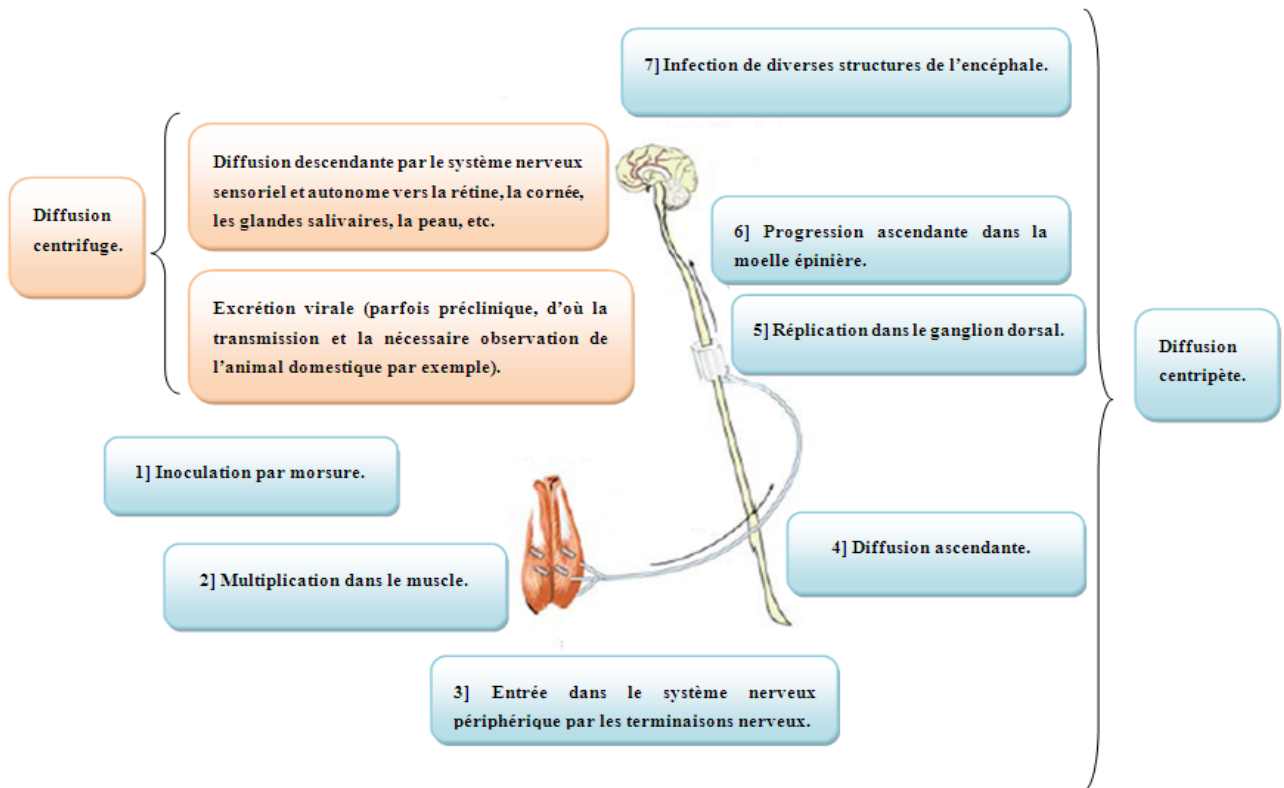
### **I.3.2. Etapes de l'infection rabique**

Le tropisme du virus de la rage est beaucoup plus étroit in vivo puisqu'il utilise la voie nerveuse comme mode de transport et de dissémination (Fig. 9). Une multiplication virale locale est parfois observée au niveau des cellules musculaires du site d'inoculation, le virus rejoignant ensuite le système nerveux après passage de la jonction neuromusculaire. Ce mécanisme pourrait être associé à certaines incubations longues.

Le virus infecte les neurones après attachement à des récepteurs cellulaires partiellement identifiés (neural cell adhesion molecule [NCAM], nAChR, p75NTR). Les neurones périphériques innervant la zone d'inoculation sont les premiers atteints puis l'infection se propage de proche en proche par passage transsynaptique à une vitesse approximative de 0,5 à 1 cm/j jusqu'à atteindre la moelle épinière. Il poursuit alors rapidement son ascension jusqu'au cerveau.

Le virus gagne le système nerveux central par la voie axoplasmique rétrograde centripète pour s'y multiplier, en particulier au niveau de zones spécifiques telles que le tronc cérébral et l'hippocampe. À ce stade, la réplication virale massive rend inefficace toute vaccination. Une fois le système nerveux central atteint, le virus se dissémine dans tout l'organisme par voie axoplasmique antérograde centrifuge, pour se retrouver potentiellement dans les terminaisons ou plexus nerveux de tous les organes innervés. Il a ainsi été détecté dans le tissu nerveux associé aux organes tels que le cœur, le foie, le pancréas, le poumon, le rein, le tractus gastro-intestinal (œsophage, estomac, intestin grêle, gros intestin) et dans les tissus de type artère iliaque et peau. Le virus est également retrouvé au niveau de la salive et des glandes salivaires, de la cornée, éventuellement du LCR ainsi que dans le tissu musculaire, et en particulier le myocarde. Concernant les autres liquides biologiques, le virus

infectieux n'a jamais été retrouvé au niveau du sang et des tissus lymphoïdes, ainsi que dans les urines où seule une excrétion intermittente d'ARN viral a parfois été observée.



**Figure 9 :** Cheminement du virus rabique dans l'organisme.

La multiplication virale ne s'accompagne pas de lyse cellulaire, d'état inflammatoire important ou de lésions macroscopiques visibles qui orienteraient le diagnostic clinique ou permettraient d'expliquer les symptômes cliniques associés à la maladie. Ces derniers sembleraient plutôt associés à un dysfonctionnement neuronal dont les mécanismes physiopathologiques restent méconnus. Chez certaines espèces de chauves-souris, les *lyssavirus* EBL ont développé une relation différente avec l'hôte chez qui l'infection pourrait être asymptomatique, ou du moins non létale [3].

#### **I.4. Etude clinique**

Chez l'animal enragé, après une incubation silencieuse de 3 semaines à 3 mois en moyenne, mais qui peut dépasser 6 mois, et une période prodromique brève de quelques

heures à 1 ou 2 jours caractérisée par un changement du comportement de l'animal qui doit attirer l'attention, la période d'état comprend deux formes cliniques : la rage furieuse, très fréquente chez le chien (qui ne présente pas d'hydrophobie) et quasi-constante chez le chat, la rage paralytique et la mort en 5 à 8 jours. Cette symptomatologie est retrouvée chez l'homme.

#### **I.4.1. Phase préclinique**

##### **I.4.1.1. Incubation**

Elle est totalement silencieuse, de durée variant classiquement de 31 à 90 jours. Mais elle peut être plus courte, inférieure à 7 jours, notamment chez les enfants et/ou en cas de morsures graves ou intéressant les zones richement innervées (tête, extrémités, organes génitaux). À l'inverse, des cas d'incubation particulièrement prolongée, supérieure à 1 an et jusqu'à 6 ans, ont été rapportés. Ceci justifie la mise en place d'un traitement, même si le patient consulte longtemps après la contamination [4].

##### **I.4.1.2. Phase de contagiosité**

Elle commence à la fin de la phase d'incubation et se poursuit pendant la phase clinique. Elle correspond à la période d'excrétion salivaire du virus qui ne survient qu'à un stade tardif, par migration du virus dans les glandes salivaires alors que le système nerveux central est déjà envahi. Elle débute au maximum 10 jours avant le début des signes cliniques et se poursuit jusqu'à la mort qui survient en quelques jours (en général moins de 4 jours) chez le chien, le chat et le furet. L'OMS recommande donc une surveillance de 10 jours des chiens et chats mordeurs, griffeurs ou suspects (la France a étendu cette période à 15 jours par précaution). Chez le renard, la période d'excrétion salivaire est de 28 jours dans des conditions expérimentales et elle est inconnue dans la plupart des autres espèces conduisant à une période de surveillance vétérinaire de 30 jours pour les mammifères autres que le chien, le chat ou le furet. La prophylaxie postexposition est en conséquence mise immédiatement en place en cas d'exposition à risque à un animal suspect de rage, qui n'est ni un chat, ni un chien, ni un furet.

Les cadavres d'animaux morts de la rage sont potentiellement contaminants car le virus survit plus longtemps que l'animal. In situ, sur un cadavre, le virus reste vivant plus de 15

jours à température ambiante et de façon beaucoup plus prolongée en cas de congélation ou de maintien au froid (exemple des conditions hivernales) [3].

#### **I.4.2. Phase clinique**

Le pronostic de la rage une fois le tableau clinique déclaré est toujours fatal (à de rarissimes exceptions).

##### **I.4.2.1. Phase prodromique**

Brève, de l'ordre de 2 à 10 jours, elle débute brutalement par des douleurs ou des paresthésies (sensation de brûlure, de froid, d'engourdissement, de fourmillements) au niveau de la région mordue. Ce sont les signes les plus évocateurs. Ils sont parfois limités à un prurit au niveau de la morsure.

Une atteinte de l'état général, avec une fièvre qui est inconstante, mais qui peut atteindre 38-39 °C, une asthénie, un état de malaise, des signes respiratoires à type de toux, dyspnée, des signes digestifs à type d'anorexie, de nausées, de vomissements, de diarrhée, des signes neurologiques à type de céphalées, de sensations vertigineuses n'ont rien de spécifique. En revanche, une sensation insolite d'anxiété, une tristesse sans raison évidente, une irritabilité, une insomnie, des cauchemars peuvent faire évoquer une encéphalite débutante [4].

##### **I.4.2.2. Phase d'état**

La rage réalise un tableau d'encéphalomyélite progressive aiguë avec deux formes cliniques principales.

- **Forme spastique (ou encéphalique ou furieuse)**

C'est la forme classique observée dans 70 % des cas. Elle se manifeste par des troubles du comportement, une hyperactivité et des hallucinations.

L'hydrophobie est déclenchée par toute tentative de boire et par le moindre stimulus sensoriel, tactile, auditif ou oculaire. En effet, les patients, agités et fébriles (la fièvre peut rapidement atteindre 41 - 42°C) ont une soif intense, mais la moindre déglutition, la vue d'un verre d'eau ou le bruit d'un robinet ouvert provoquent des spasmes des voies aérodigestives supérieures extrêmement douloureux, bloquant la respiration. L'hydrophobie s'accompagne



d'une aérophobie, d'une dysphagie et d'une salivation abondante. La dysphagie explique que de nombreux patients soient traités au début pour une angine. Des manoeuvres simples permettent de mettre en évidence l'hydrophobie et l'aérophobie : présentation d'un verre d'eau, souffle d'air au niveau du visage.

Des périodes d'agitation ou d'obnubilation alternent avec des périodes de normalité.

La phase aiguë dure 2 à 7 jours, puis le malade présente un coma et meurt par paralysie du système cardiorespiratoire au bout d'une semaine.

Cette forme réalise un tableau assez spécifique. Néanmoins, lorsque la notion de morsure antérieure ne peut être affirmée, il faut éviter la confusion avec un tétanos, un accès pernicieux palustre, un delirium tremens,... [4].

- **Forme paralytique (ou silencieuse)**

Dite rage muette ou tranquille, elle est vue dans 30 % des cas. Elle n'entraîne une hydrophobie et une aérophobie que dans un cas sur deux. Des paresthésies au niveau de la région mordue précèdent une paralysie flasque avec aréflexie, puis une paraplégie ou une quadriplégie, voire un tableau clinique de myélite transverse ou de paralysie ascendante à type de syndrome de Guillain-Barré. La mort se produit par paralysie respiratoire en moins de 14 jours.

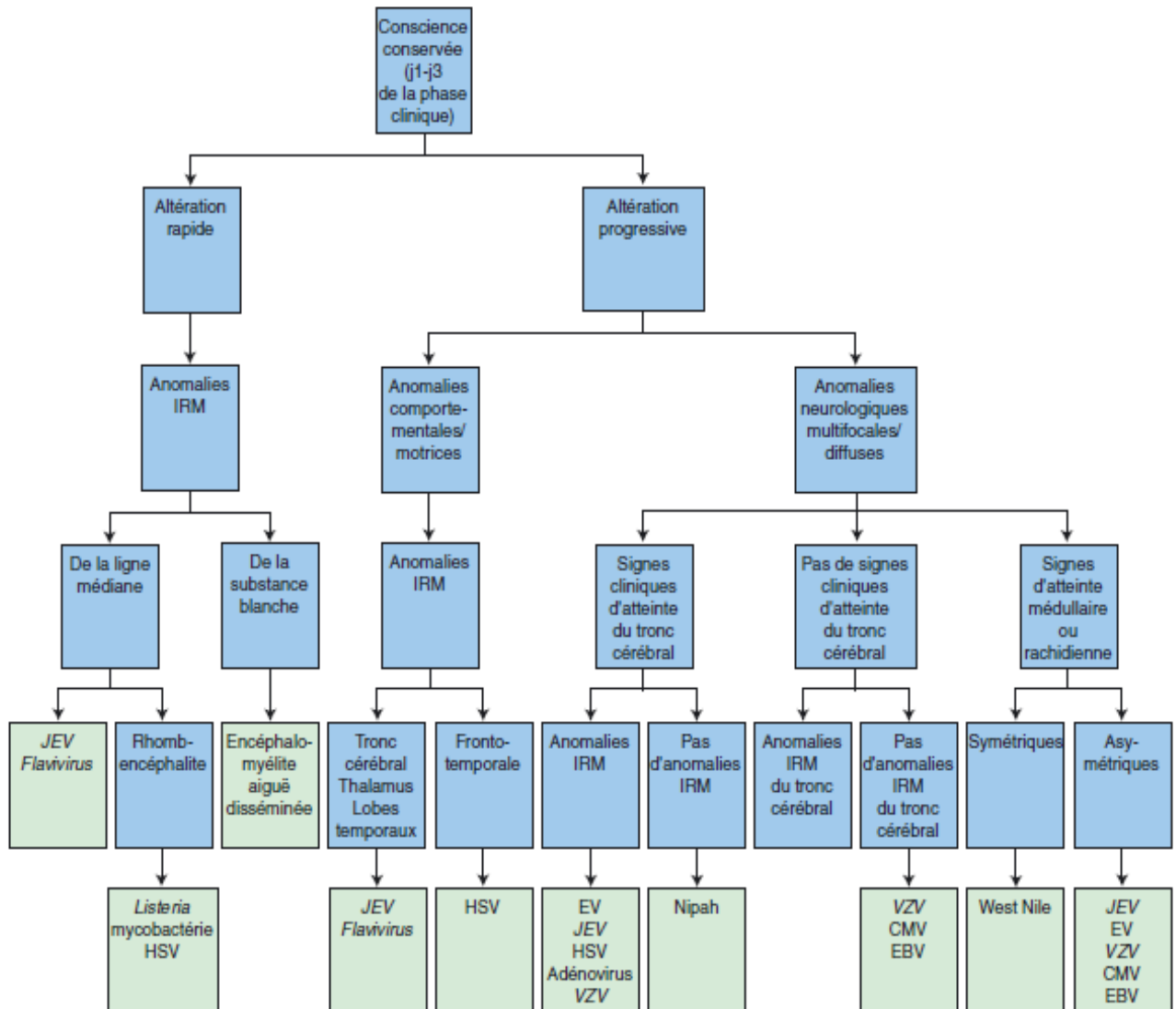
Une confusion avec une poliomyélite ou un botulisme doit être évitée en l'absence de notion de morsure.

La rage transmise par les chauves-souris est le plus souvent une rage paralytique. On note des troubles neurologiques focalisés : mydriase, ptôsis bilatéral, diplopie, paralysie faciale....Il n'y a pas de trace de morsure et il est rare de trouver un antécédent de contact avec une chauve-souris [4].

### **I.4.3. Diagnostic différentiel**

Parmi les diagnostics différentiels de la rage, on évoque : le syndrome de Guillain-Barré et ses différentes étiologies dont le virus de l'immunosuppression humaine (VIH) ; les autres encéphalites infectieuses : virales en premier lieu (*arbovirus* et *entérovirus* entre autres),

bactériennes (notamment *Listeria monocytogenes* et *Mycobacterium tuberculosis*) et fongiques (à *cryptocoques*), et les étiologies non infectieuses d'encéphalite ou de coma comme les syndromes métaboliques, les intoxications (d'origine toxicomanique ou non) ou les vascularites cérébrales. Un arbre décisionnel (Fig. 10) a été proposé pour évoquer une grande partie des diagnostics différentiels d'origine infectieuse [3].



**Figure 10 :** Algorithme des principaux diagnostics différentiels infectieux de la rage. JEV: *japanese encephalitisvirus*, LM : *Listeria monocytogenes*, HSV : *herpes simplex virus*, EV : *entérovirus*, VZV : *varicella zoster virus*, CMV : *cytomégalo virus*, EBV : *Epstein-Barr virus*, IRM : imagerie par résonance magnétique [3].

## **I.5. Diagnostic**

La clinique et l'anamnèse sont parfois, mais pas toujours, très évocatrices de la rage. C'est pourquoi seuls les examens de laboratoire permettent d'obtenir un diagnostic de certitude.

### **I.5.1. Examens biologiques non spécifiques**

Il n'y a pas d'anomalie spécifique de la numération de la formule sanguine (NFS) et de la C-reactive protein (CRP).

Le LCR, dont les anomalies sont inconstantes, présente classiquement un liquide clair, une hyperprotéinorachie modérée, inférieure à 1 g/l, une normoglycorachie et une légère pléïocytose lymphocytaire (5-30 leucocytes/ $\mu$ l) [3].

### **I.5.2. Examens radiologiques**

Les signes radiologiques sont inconstants, aspécifiques et ne montrent pas de différence entre les formes furieuses et paralytiques. On peut retrouver, en imagerie par résonance magnétique (IRM) en T2 (tesla), des images d'hyperintensité au niveau du tronc cérébral, de l'hippocampe, de l'hypothalamus, du thalamus, de la substance blanche sous-corticale et profonde, et de la substance grise corticale et profonde. Une hyperintensité du plexus brachial a été décrite au niveau du bras mordu d'un patient dont le tableau débutait et qui ne présentait que des douleurs neurogènes localisées. Chez les patients en phase de coma, on observe régulièrement une prise de contraste au gadolinium de l'hypothalamus, du tronc cérébral, de la substance grise médullaire et au niveau des racines nerveuses cervicales en intradural. La prise de contraste des lésions au gadolinium observée uniquement au stade de coma suggère que la barrière hématoencéphalique reste intacte jusqu'au stade préterminal [3].

### **I.5.3. Examens biologiques spécifiques**

#### **I.5.3.1. Prélèvements**

En France les prélèvements potentiellement infectieux d'origine humaine (collectés sur tubes secs) doivent être conservés à  $-20^{\circ}\text{C}$  et expédiés au Centre national de référence de la rage (CNRR) selon la réglementation en vigueur en matière de risque infectieux, en

l'occurrence dans un triple emballage et par un transporteur habilité. Ils doivent être accompagnés de renseignements cliniques et biologiques.

En ce qui concerne les animaux, la tête ou l'animal entier doivent être conservés à 4°C avant et pendant le transport. Il faut éviter de fixer les prélèvements au formol qui altère la qualité de l'examen en immunofluorescence et en biologie moléculaire, ce qui empêche d'avoir un diagnostic d'exclusion de la rage fiable [3].

- **Chez l'homme**

En pratique, en cas de suspicion de rage humaine, il faut contacter le CNRR et lui adresser dans un premier temps une biopsie de nuque et trois échantillons (ou trois écouvillons) de salive. Le prélèvement de choix pour le diagnostic intra vitam de la rage humaine est la biopsie cutanée au niveau d'une zone richement innervée (préférentiellement à la base de la nuque dans une zone avec follicules pileux). Elle peut être réalisée à l'aide d'un instrument de type biopsy punch (diamètre de 4mm).

La salive, second prélèvement à utiliser, est collectée de façon séquentielle, si possible sur plusieurs jours (par exemple toutes les 12-24 h), par écouvillonnage ou par recueil direct (à préférer). L'excrétion intermittente du virus dans la salive nécessite de multiplier le nombre d'échantillons et d'espacer leur recueil d'au moins 3 heures. Un minimum de trois prélèvements est demandé. Des prélèvements d'urine, de LCR et de sérum peuvent être également réalisés, bien que leur sensibilité diagnostique soit plus faible. Les empreintes de cornées réalisées du vivant sont à proscrire, de par leur faible sensibilité diagnostique mais surtout en raison du risque de détérioration oculaire qu'elles induisent chez les patients (préjudiciable en cas de diagnostic négatif).

Après le décès du patient, des prélèvements cérébraux (biopsies de cortex cérébral, d'hippocampe ou de bulbe rachidien) sont réalisés, conservés et expédiés congelés, selon les règles de transport définies. Des techniques rapides de prélèvement d'échantillons cérébraux par voie occipitale ou rétro-orbitaires sont conseillées [3].

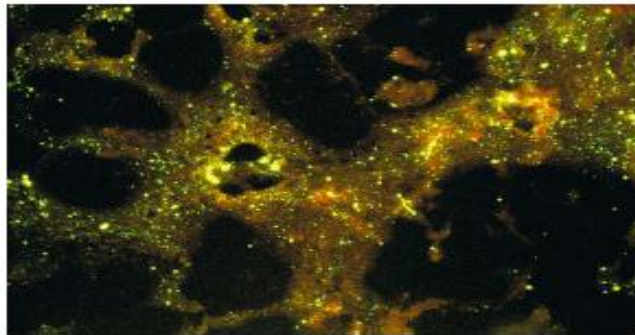
- **Chez l'animal suspect d'avoir contaminé un homme**

Le diagnostic est réalisé sur l'animal mort à partir de prélèvements cérébraux au niveau du tronc cérébral et de l'hippocampe, voire du cortex cérébral ou du bulbe rachidien. Généralement, la tête entière de l'animal est expédiée au centre de référence qui se charge de l'autopsie [3].

### **I.5.3.2. Techniques de diagnostic**

- **Détection des antigènes rabiques par immunofluorescence sur biopsie cérébrale**

La mise en évidence d'antigènes rabiques dans les prélèvements cérébraux (hippocampe, bulbe rachidien, cortex cérébral ou cervelet) représente la méthode de référence. Elle est très rapide (moins de 2 heures) et est réalisée par immunofluorescence direct (IFD) sur appositions ou frottis cérébraux (fixés préalablement à l'acétone) à l'aide d'anticorps (mono ou polyclonaux) antinucléocapsides couplés à la fluorescéine. Sous microscope à fluorescence, les antigènes rabiques sont observés sous forme de particules vertes et brillantes, irrégulières en taille et en forme, et correspondant à des amas intracellulaires de nucléocapsides viraux (Fig. 11).



**Figure 11** : Mise en évidence par immunofluorescence d'inclusion rabique dans un cerveau infecté [3].

La recherche des antigènes rabiques peut également être réalisée à partir de broyats cérébraux par immunocapture des nucléocapsides (Enzyme-linked immunosorbent assay [Elisa]). Cette technique ne nécessite qu'un équipement réduit et peut se révéler plus sensible avec les prélèvements putréfiés ou dégradés [3].

- **Isolement du virus rabique**

Cette technique est réalisée sur culture cellulaire (cellules de type neuroblastome murin) à partir de broyats cérébraux, parfois de salive. Elle est rapide (moins de 24 heures) et très sensible, à condition que le virus ait conservé son pouvoir infectieux dans l'échantillon. La révélation se fait par IFD comme précédemment décrite. Ce test remplace l'isolement viral sur l'animal (souriceaux nouveau-nés), bien que ce dernier soit encore pratiqué pour la conservation des souches virales [3].

- **Détection des ARN viraux et typage des souches virales**

Cette détection est réalisée par Reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) à partir de salive, d'urine, de LCR ou de prélèvements de peau pour le diagnostic intra vitam de la rage. Elle est réalisée sur prélèvement cérébral ou biopsie de peau chez le patient décédé. La sensibilité de la polymérase chain reaction (PCR) salivaire est de l'ordre de 75 % (et jusqu'à 100 % lorsque trois échantillons successifs sont analysés). La sensibilité de la RT-PCR sur biopsie de peau est supérieure à 98 % avec une spécificité de 100 %.

En cas de positivité, l'identification et le typage du *lyssavirus* sont systématiquement réalisés par séquençage et analyse phylogénique de différents gènes viraux (gène de la nucléoprotéine, de la polymérase, de la glycoprotéine, voire génome complet). Cette analyse est essentielle pour déterminer le génotype, l'origine géographique, l'espèce animale à laquelle l'isolat est préférentiellement adapté, et mettre en évidence de nouveaux variants. En France les résultats sont pris en compte par les autorités sanitaires dans le cadre de la prophylaxie sanitaire et médicale [3].

- **Détection des anticorps antirabiques**

En pratique, la sérologie ne présente pas d'intérêt pour le diagnostic clinique car la séroconversion est très tardive et inconstante (plus d'une semaine après le début des signes cliniques). La sérologie antirabique est surtout utile pour le suivi de l'efficacité vaccinale, et dans une moindre mesure en épidémiologie.

La recherche et le titrage des anticorps spécifiques de la rage peuvent se faire à partir du sérum ou du LCR. La méthode de référence est la technique de séroneutralisation virale en

culture cellulaire (réduction des foyers de fluorescence). Ce titrage peut aussi être réalisé par technique Elisa (de réalisation plus facile et plus rapide) en dosant les immunoglobulines IgG antirabiques. La sérologie peut se positiver dans le LCR de façon plus tardive que dans le sérum. Chez les individus préalablement vaccinés, un taux d'anticorps antirabiques dans le LCR quatre fois supérieur au taux sérique est en faveur d'une rage [3].

#### **I.5.4. Examens anatomopathologiques**

L'autopsie révèle, en anatomopathologie, des images spécifiques, les corps de Negri (corpuscules viraux acidophiles), dans les cellules de la corne d'Ammon, ainsi que des lésions encéphalitiques non spécifiques [3].

### **I.6. Traitement**

Le traitement après exposition, tel qu'il a été mis au point par Pasteur, est basé sur l'induction par des antigènes d'une immunité active après la contamination. Le succès de cette méthode, et sa limite, sont dus à la durée de l'incubation suffisamment longue de la maladie dans la plupart des cas. Celle-ci permet la mise en place d'une immunité avant que le virus soit dans le système nerveux où l'on considère qu'il est à l'abri du système immunitaire. Le traitement après exposition se limite donc à ce que l'on a appelé une course de vitesse entre le virus et le système immunitaire.

#### **I.6.1. Moyens thérapeutiques**

##### **I.6.1.1. Vaccins antirabiques**

Il existe plusieurs types de vaccins à usage humain.

###### **I.6.1.1.1. Anciens vaccins**

- **Vaccins préparés à partir de tissu cérébral d'animaux adultes**

Il s'agit le plus souvent de cerveau de mouton ou d'agneau mais aussi de chèvre.

Ces vaccins ne doivent plus être utilisés. En effet, ils sont d'une part responsables d'accidents neurologiques sévères (1,5 cas sur 1000 traitements), et d'autre part leur taux d'échec est très élevé (1 sur 1000 traitements) [5].

- **Vaccins préparés à partir de tissu cérébral d'animaux nouveau-nés**

Il s'agit d'un vaccin préparé sur cerveau de souriceau nouveau-né (suckling mouse brain vaccine [SMBV] ou vaccin Fuenzalida). L'utilisation de ce vaccin, peu cher, de qualité et d'efficacité médiocres, est fortement déconseillée par l'OMS, même s'il a rendu de grands services par le passé dans de nombreux pays d'enzootie rabique. Les injections, dont le nombre varie selon les protocoles proposés, sont faites par voie sous-cutanée, généralement dans la paroi abdominale avec des rappels pratiqués par voie intradermique [5].

#### **I.6.1.1.2. Vaccins « modernes »**

- **Vaccins préparés à partir d'embryon de canard**

Selon les recommandations de l'OMS, seuls les vaccins préparés sur embryon de canard dont le titre en anticorps est égal ou supérieur à 2,5 UI/dose (test de National Institute of Health [NIH]) peuvent être utilisés chez l'homme.

Ce vaccin (purified duck embryo vaccine [PDEV]) s'utilise selon les mêmes protocoles que les vaccins fabriqués sur cultures cellulaires. Bien que son efficacité et son innocuité soient identiques à celles des vaccins cellulaires, le PDEV n'est pratiquement plus produit [5].

- **Vaccins préparés en cultures cellulaires**

- Vaccins préparés en cultures cellulaires primaires. Les cellules primaires utilisées sont des fibroblastes d'embryon de poulet utilisés pour la production du purified chicken embryo cell vaccine (PCECV).

- Vaccins préparés en cultures de cellules de lignée.

- Vaccins préparés en cellules diploïdes humaines adultes à durée de vie limitée. Human diploid cell vaccine (HDCV). Ce vaccin très immunogène a un coût très élevé car les cellules utilisées produisent peu de virus. Il contient des traces d'albumine.

- Vaccins préparés en cellules hétéroïdes à durée de vie illimitée. Le vaccin le plus utilisé en France est produit sur cellules Vero (purified vero cell rabies vaccine ou [PVRV]). Tous ces vaccins de dernière génération (PDEV, PCECV, PVRV) sont extrêmement purifiés. Leur efficacité, leur tolérance et leur innocuité sont remarquables [5].



- **Vaccins préparés par génie génétique**

Vaccins recombinants (VRG). La glycoprotéine de virus a été exprimée sous forme recombinante dans un virus de type vaccine. Le vaccin résultant est actuellement utilisé pour la vaccination par voie orale des renards. Un vaccin recombinant canarypox-glycoprotéine de la rage à usage humain a été mis au point, mais il n'est pas commercialisé.

Des vaccins acide désoxyribonucléique (ADN) ont été testés avec succès chez des animaux. Ces vaccins présentent des avantages : leur coût est peu élevé et ils peuvent être conservés à température ambiante, ce qui facilite leur utilisation [5].

### **I.6.1.2. Sérum et immunoglobulines antirabiques (IRG)**

#### **I.6.1.2.1. Immunoglobulines antirabiques d'origine équine (ERIG)**

Elles sont fabriquées à partir de chevaux hyperimmunisés contre la rage. La plupart de ces immunoglobulines sont maintenant purifiées, ce qui a permis de diminuer considérablement leurs effets secondaires sévères dont le taux est passé de 40 % à 1-2 % (rapport OMS 2005). Leur faible coût est un élément important pour leur utilisation dans de nombreux pays. Elles sont utilisées à la posologie de 40 UI/kg [5].

#### **I.6.1.2.2. Immunoglobulines antirabiques d'origine humaine (HRIG)**

Les immunoglobulines d'origine humaine sont préparées à partir d'un pool de donneurs humains sélectionnés et vaccinés contre la rage. Leur mode de fabrication élimine pratiquement tout risque de réaction allergique ou de maladie sérique. En France, leur utilisation fait l'objet d'un suivi très rigoureux. Malheureusement, ce produit est rare et cher donc très peu disponible dans de nombreux pays d'endémie rabique. Elles sont utilisées à la dose de 20 UI/kg [5].

### **I.6.2. Protocoles thérapeutiques**

Le traitement après exposition ou curatif est défini comme l'ensemble des méthodes thérapeutiques mises en oeuvre après suspicion de contamination, c'est-à-dire le plus souvent après morsures, griffures ou léchage sur la peau excoriée ou sur muqueuse par un animal suspect.

Le traitement après exposition comprend une série d'injections de vaccin antirabique associé dans certains cas à une sérothérapie. Ce traitement doit être appliqué le plus tôt possible après la suspicion de contamination.

Il doit être précédé, dans tous les cas, du traitement local de la plaie. Le savon de Marseille est réputé virucide sur le virus de la rage. Un nettoyage à l'aide de savon, un rinçage minutieux et abondant et l'application d'un antiseptique, ammonium quaternaire ou solution iodée, constituent la première étape du traitement destiné à tuer le virus au niveau du site d'inoculation.

### **I.6.2.1. Vaccination**

#### **I.6.2.1.1. Vaccination du sujet sans antécédent de vaccination contre la rage**

Deux protocoles de vaccination intramusculaire sont validés et recommandés par l'OMS (Tableau I) :

**Tableau I** : protocoles de vaccination antirabique par voie intramusculaire (IM) validé par le comité d'experts de l'OMS en 2005 dans le cadre du traitement postexposition [7].

Protocoles IM	Doses unitaires en sites distincts						
	J0	J3	J7	J14	J21	J28	J91
« Essen 5 injection » dose IM	1	1	1	1		1	
« Zagreb 2-1-1 » dose IM	2		1		1		

Le protocole d'Essen (1-1-1-1-1) : cinq injections réalisées respectivement à j0, j3, j7, j14 et enfin j28. Ce protocole en cinq injections était autrefois complété par un rappel à j90 mais cela n'est plus recommandé ;

Le protocole de Zagreb (2-1-1) : deux injections à j0 (une dans chaque bras), une injection à j7 et une à j21.

Des protocoles de vaccination intradermique sont également validés et recommandés par l’OMS (principalement pour des raisons économiques). Pour les deux protocoles ci-dessous, la dose de vaccin utilisée pour chaque injection intradermique est de 0,1 ml de vaccin reconstitué (Tableau II) :

**Tableau II** : protocoles de traitement antirabique par voie intradermique après exposition validés par le comité d’experts de la rage de l’OMS [4].

Protocoles ID	Doses unitaires en sites distincts						
	J0	J3	J7	J14	J21	J28	J90
<b>-8-4-1-1<sup>(1)</sup></b>	8		4			1	1
<b>-2-2-2-2<sup>(2)</sup></b>	2	2	2	-	-	2	-

<sup>(1)</sup> :0,1 ml/dose prélevée dans un flacon de 1ml des vaccins HDCV et PCEV pour usage IM

<sup>(2)</sup> :0,1 ml/dose prélevée dans un flacon du vaccin PVRV ou 0,2 ml/dose prélevée dans un flacon de 1ml des vaccins PCECV ou PDEV pour usage IM.

Le protocole d’Oxford (8-4-1-1) : validé avec les vaccins HDCV et PCECV. À j0 (le premier jour des immunoglobulines), le patient reçoit huit injections en huit sites différents (les deux deltoïdes, les régions sus-scapulaires, les cuisses et les flancs). À j7, il reçoit quatre injections (une dans chaque bras, une dans chaque cuisse). À j28 et j90, il reçoit une seule dose ;

Le protocole de la Croix rouge thaïlandaise (2-2-2-2) : validé avec les vaccins PVRV ou PCECV. À j0, j3, j7 et j28, le patient reçoit deux doses en deux sites différents (une dans chaque bras) [3].

#### **I.6.2.1.2. Vaccination du sujet préalablement vacciné contre la rage**

Elle comporte deux injections intramusculaires : une à j0 et une à j3.

## **I.6.2.2. Immunoglobulines**

### **I.6.2.2.1. Indications**

Les immunoglobulines sont indiquées dans les morsures de type III (et également de type II s'il s'agit d'un patient immunodéprimé ou d'un contact avec une chauve-souris suspecte de rage).

Elles doivent être administrées sans limite de temps après le contact, si possible le même jour que la première injection antirabique ou dans tous les cas dans un délai de 7 jours suivant celle-ci. Elles ne doivent pas être données en cas d'antécédents de vaccination pour la rage (que ce soit une vaccination prophylactique même si le patient n'est pas à jour de ses rappels ou que ce soit une vaccination pour l'épisode de morsure en cours de traitement si la première injection de vaccin date de plus de 7 jours). Pour les patients ayant reçu à l'étranger un vaccin d'origine inconnue ou non validé par l'OMS, un avis spécialisé doit être demandé pour décision en fonction du délai depuis la première injection et de la nature du produit. En cas d'antécédent de vaccination, les immunoglobulines (responsables d'une immunisation passive de courte durée) peuvent être facteur d'efficacité insuffisante en empêchant la montée rapide des anticorps antirabiques secondaires au rappel vaccinal. Il n'y a donc pas lieu de refaire des immunoglobulines lors d'un nouvel épisode de morsure potentiellement contaminant, même plusieurs années après une première vaccination [5].

### **I.6.2.2.2. Modalités d'administration**

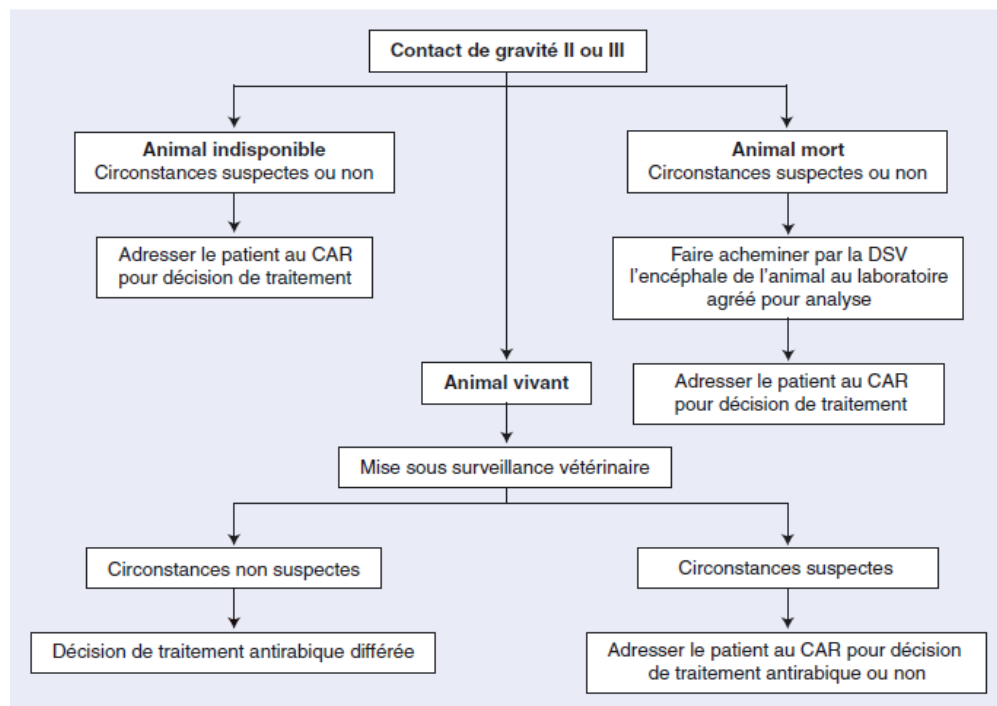
Les immunoglobulines doivent être administrées, à la dose de 40 UI/kg pour les immunoglobulines d'origine équine et 20 UI/ kg pour celles d'origine humaine, en infiltration dans les berges et au sein de la plaie. S'il est impossible, pour des raisons techniques, d'injecter toute la dose dans cette zone contaminée, on injecte le reste de la dose en intramusculaire dans la zone la plus proche possible de la plaie mais à distance du point d'injection du vaccin. Il ne faut pas faire une dose de vaccin dans le même membre que celui utilisé pour l'injection des immunoglobulines (l'immunisation passive pourrait alors diminuer la réponse vaccinale). Avant d'injecter le produit, il faut tirer légèrement le piston de la seringue en arrière pour être certain que l'aiguille ne se trouve pas dans un vaisseau sanguin. En ce qui concerne les enfants avec de petites masses musculaires, il est parfois nécessaire

d'utiliser différents points d'injection intramusculaire pour la fraction de la dose qui n'a pu être délivrée dans la plaie. Dans certaines zones (par exemple les doigts), il faut prendre garde à la quantité de produit administrée en un même point pour éviter un syndrome de loge.

En cas de zone de contact non précisée (cas des chauves-souris retrouvées dans la chambre à coucher), on injecte la dose en intramusculaire (par exemple dans le deltoïde ou le quadriceps) [5].

### I.6.3. Indications du traitement antirabique postexposition

Le traitement postexposition comporte toujours les soins locaux et la vaccination. Les immunoglobulines trouvent leur indication en fonction des caractéristiques de l'animal (Fig. 12) et en cas de contact de gravité III (Tableau III).



**Figure 12 :** Arbres décisionnel. Conduite prophylactique à tenir en fonction des caractéristiques de l'animal. DSV : direction des services vétérinaires ; CAR : centre antirabique [7].

Les recommandations de l'OMS concernant le traitement antirabique postexposition sont les suivantes :

- Dans le cas d'une contamination de catégorie I : il s'agit de contact ou de léchage sur peau saine, non excoriée, ou le fait de nourrir un animal. Dans cette situation qui est rarement retrouvée, il n'y a pas d'indication de traitement si l'anamnèse est fiable.

- Dans le cas d'une contamination de catégorie II en zone d'endémie rabique : la contamination de catégorie II regroupe le léchage sur peau excoriée, les griffures bénignes et les morsures superficielles sans saignement. Le protocole vaccinal simple est indispensable.

- Dans le cas d'une contamination de catégorie III en zone d'endémie rabique : la contamination de catégorie III regroupe les morsures et les griffures qui ont traversé la peau ainsi que tout léchage ayant entraîné la contamination des muqueuses par la salive. Le protocole vaccinal utilisé associe immunoglobulines et vaccins dès que possible.

Dans les cas où la surveillance vétérinaire est effective, ou si le diagnostic biologique pratiqué à l'autopsie de l'animal est négatif, le traitement postexposition peut être abandonné [5].

**Tableau III** : Tableau de l'OMS définissant les différentes catégories d'exposition et de prophylaxie recommandée [5].

Catégorie	Type de contact avec un animal domestique ou sauvage <sup>a</sup> suspect de rage ou enragé ou un animal non disponible pour le diagnostic	Type d'exposition	Prophylaxie après exposition recommandée
<b>I</b>	Toucher ou nourrir l'animal  Léchage sur peau intacte	Aucun	Aucun, si l'anamnèse est fiable
<b>II</b>	Mordillage sur peau découverte  Griffures minimales ou abrasions sans saignement	Faible	Administrer le vaccin immédiatement <sup>b</sup> , Arrêter le traitement si l'animal reste en bonne santé pendant la période d'observation de 10 jours <sup>c</sup> ou si le diagnostic de laboratoire par des techniques fiables est négatif
<b>III</b>	Morsures ou griffures transdermiques unique ou multiples ou léchage sur peau lésée contamination des muqueuses avec la salive (léchage)  Exposition à des chauves-souris <sup>d</sup>	Sévère	Administrer les immunoglobulines antirabiques et le vaccin immédiatement. Arrêter le traitement si l'animal reste en bonne santé pendant la période d'observation de 10 jours ou si le diagnostic de laboratoire par des techniques fiables est négatif

a : L'exposition à des rongeurs, lapins et lièvres, ne requiert qu'exceptionnellement un traitement antirabique après exposition.

b : Si un chien ou un chat en bonne santé apparente dans ou en provenance d'une zone à faible risque est placé en observation, on peut attendre pour commencer le traitement, si nécessaire.

c : Cette période d'observation s'applique seulement aux chiens et aux chats. En dehors des espèces menacées ou en danger, les autres animaux domestiques ou sauvages suspectés de rage doivent être euthanasiés humainement et leurs tissus examinés à la recherche de l'antigène rabique par les techniques de laboratoire appropriées.

d : Le traitement après exposition doit être envisagé quand il y a eu contact entre un humain et une chauve-souris, sauf si la personne exposée peut exclure une morsure ou une griffure, ou l'exposition à une muqueuse.

## **I.7. Prévention**

### **I.7.1. Lutte contre la rage des animaux**

#### **I.7.1.1. Lutte contre la rage des animaux sauvages ou errants**

L'abattage des animaux sauvages ou errants n'a pas résolu le problème de la rage. Les essais de vaccination par voie orale des renards entrepris sur le terrain ont été positifs, et à partir de cette période, la prophylaxie de la rage selvatique s'est orientée vers la vaccination d'animaux sauvages par distribution d'appâts.

Depuis la fin des années 1980, la rage vulpine n'a cessé de reculer en Europe. Cette vaccination est proposée pour les autres animaux sauvages (par exemple les rats laveurs). Pour les chiens errants, la vaccination doit être préférée à l'abattage, au ramassage et à la mise en fourrière. Ainsi, dans les pays en développement (PED) où les chiens vivent dans les villages sous la responsabilité de la communauté, ou vivent à l'état errant dans les villes, il faut sans doute poursuivre l'abattage des animaux errants, mais la solution la plus pratique et la moins onéreuse pourrait être la vaccination par voie orale, comme ceci a fait ses preuves dans la lutte contre la rage des renards [4].

#### **I.7.1.2. Lutte contre la rage des animaux domestiques**

Les difficultés de la lutte contre la rage des animaux domestiques sont tout à fait différentes selon que la maladie sévit dans les pays développés ou dans les PED.

Dans les PED, les chiens n'appartiennent pas dans leur majorité à des propriétaires et ne sont pas pour la plupart vaccinés. La vaccination des chiens domestiques protégerait peu à peu les chiens errants, qui sont presque tous issus de la population canine domestique.

Dans les pays développés, la prophylaxie est basée sur la vaccination des chiens qui appartiennent dans la très grande majorité des cas à un propriétaire [4].

### **I.7.1.3. Mesures de contrôle aux frontières**

Les transferts d'animaux domestiques ou sauvages doivent être réglementés. Les mesures de contrôle aux frontières, basées sur un certificat de vaccination des carnivores domestiques, et pour certains pays sur une sérologie antirabique positive, sont appliquées pour le transfert d'un pays européen à un autre, y compris pour la Grande-Bretagne, qui a abandonné la quarantaine de six mois exigée à l'entrée de son territoire des chiens et des chats. L'importation illégale d'animaux sauvages est un danger véritable pour la santé publique humaine et vétérinaire [4].

## **I.7.2. Prophylaxie préexposition (Tableau IV)**

### **I.7.2.1. Indications**

- **Voyageurs**

Différents éléments doivent entrer en ligne de compte pour évaluer la nécessité de vacciner un voyageur : enzootie rabique dans le pays, objet du voyage et conditions de vies (contacts prévus avec les animaux), voyages répétés ou de longue durée, disponibilité des vaccins et des immunoglobulines antirabiques humaines ou équines purifiées et impossibilité d'accès en moins de 48 heures à un centre disposant de vaccins efficaces (préparés sur culture tissulaire ou aviaire). La vaccination préventive est conseillée aux personnes résidant ou voyageant dans des zones d'enzootie pour une longue durée ou y effectuant des séjours répétés, surtout si elles risquent de se retrouver dans une zone éloignée d'un accès au vaccin antirabique. Le risque de morsure chez les enfants est 4 fois plus élevé que chez les adultes et les morsures chez les enfants sont plus souvent graves et au visage. En cas de séjour en zone d'enzootie rabique, la vaccination des enfants dès l'âge de la marche est donc particulièrement recommandée [3].

- **Professionnels**

Les professionnels concernés par la prophylaxie de la rage sont de plusieurs catégories : les personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris



(chiroptérologues) ; les personnels des centres de soins de la faune sauvage, des animaleries de vente, des parcs zoologiques et animaliers (ayant des chiroptères ou d'autres animaux vecteurs de la rage) ; les vétérinaires praticiens ; les spéléologues ; les scientifiques, universitaires chercheurs, travaillant sur les *lyssavirus* ou les chauves-souris. Les personnels des laboratoires de référence de la rage [3].

**Tableau IV** : conduite de la vaccination avant exposition [4].

<b>Exposition</b>	<b>Risques</b>	<b>Populations</b>	<b>Prophylaxie</b>
<b>Continue</b>	Risque permanent par contact avec des matières virulentes par profession	Professionnels des laboratoires de recherche, de diagnostic, de production dans le domaine de la rage	- Vaccination avant exposition - contrôle sérologique indispensable
<b>Discontinue</b>	Risque fréquent par contact avec des animaux sensibles en région enzootique par profession, voyage ou loisir	- Vétérinaires, éleveurs, forestiers, gardes - chasseurs, personnels des refuges, d'animaleries, d'abattoirs, de capture - voyageurs, expatriés - taxidermistes, chasseurs, spéléologues	- vaccination avant exposition  - contrôle sérologique facultatif
<b>Occasionnelle</b>	Risque égal ou inférieur à celui d'une population générale en région enzootique	Autres situations	- Pas de vaccination avant exposition - Vaccination après exposition - immunoglobulines associées ou non - contrôle sérologique en cas particulier

### **I.7.2.2. Protocoles**

Les injections se font classiquement dans le deltoïde pour les adultes et dans le quadriceps pour les enfants et les nourrissons (jamais en intramusculaire dans la fesse pour cause d'efficacité insuffisante). Le j0 correspond au 1er jour du traitement.

Le protocole de prophylaxie préexposition français répond au schéma suivant : trois injections pour la primovaccination, une à j0, une à j7 et une à j21 ou j28. Le premier rappel se fait à 1 an, puis un rappel est nécessaire tous les 5 ans.

En cas de non-respect du schéma vaccinal (consultations plus espacées que ne le voudrait le schéma ci-dessus), on reprend le schéma vaccinal là où il a été interrompu. Si le cas est litigieux, il faut faire une sérologie pour évaluer le titre d'anticorps antirabiques et adapter la poursuite de la prise en charge.

La vaccination préexposition même complète ne dispense pas d'un traitement antirabique postexposition [3].

### **I.7.3. Prise en charge globale d'une morsure, d'une griffure, ou d'un léchage sur peau lésée ou sur muqueuse**

- Prélèvements microbiologiques en cas de plaie septique.

- Dans un premier temps : nettoyer abondamment la plaie à l'eau et au savon de Marseille pendant plusieurs minutes. L'intérêt du lavage de la plaie observé chez l'homme a été confirmé par des études chez l'animal chez lequel il a permis de baisser jusqu'à 90 % le risque de rage.

- Dans un deuxième temps : rincer, sécher puis appliquer un antiseptique de type iodé ou chloré. Les ammoniums quaternaires ne sont pas plus efficaces qu'une solution de savon à 20 % alors qu'ils ont déjà été associés à des infections nosocomiales. Ils ne sont donc pas spécialement recommandés pour la prise en charge des plaies à risque de rage.

- En cas de plaie :

- Parer soigneusement ;

- Ne pas suturer la plaie d'emblée sauf en cas de risque de préjudice esthétique ou fonctionnel. Si des immunoglobulines antirabiques sont nécessaires, infiltrer les berges de la plaie avant de suturer ;
- Explorer chirurgicalement selon la gravité de la morsure (recherche de lésions tendineuses, nerveuses ou vasculaires) ;
- Mettre en place si besoin un drainage pour éviter un hématome (crin de Florence) ;
- Vérifier ou mettre à jour la prophylaxie antitétanique ;
- Une antibiothérapie est recommandée de façon quasi systématique après morsure pour éviter entre autres une pasteurellose. La durée de traitement varie selon le contexte et l'évolution de 5 à 10 jours (voire plus dans certains cas particuliers). On utilise classiquement chez l'adulte en l'absence de contre-indication : amoxicilline-acide clavulanique, doxycycline ou fluoroquinolones; chez l'enfant : ampicilline associée ou non à l'acide clavulanique, voire un macrolide si allergie aux pénicillines ;
- Discuter la nécessité d'une sérovaccination antirabique (contacter le centre antirabique le plus proche) ;
- Faire rechercher et examiner l'animal mordeur [3].

## II. LA PASTEURELLOSE

La pasteurellose est l'infection la plus fréquente des morsures et blessures animales. Elle est due à des bactéries du genre *Pasteurella*, naturellement présente dans la cavité buccale de l'animal. Elle dispose de divers facteurs de virulence et parmi eux, la capsule joue un rôle essentiel dans la physiopathologie des infections qu'elle provoque. Chez l'homme, la forme principale est la pasteurellose par inoculation, que ce soit par morsure, léchage d'une plaie ou griffure par un animal de compagnie. Quatre espèces sont principalement en cause : *Pasteurella multocida*, *Pasteurella dagmatis*, *Pasteurella canis* et *Pasteurella stomatis*. La pasteurellose par inoculation peut se compliquer de septicémies et d'infections ostéoarticulaires de proximité. L'identification des pasteurelles est parfois difficile et le diagnostic d'espèce repose alors sur les techniques de biologie moléculaire. Les bêta-lactamines, les cyclines et les fluoroquinolones ont prouvé leur efficacité dans le traitement de pasteurellose, associés à des soins locaux pour les formes d'inoculation.

### II.1. Etiologie

#### II.1.1. Agent causal

La pasteurellose est transmise par une bactérie du genre *Pasteurella*.

##### II.1.1.1. Famille des « *Pasteurellaceae* »

La famille des *Pasteurellaceae* est un ensemble hétérogène d'espèces bactériennes. Le développement de la biologie moléculaire, notamment du séquençage de l'ARN 16S et du gène qui l'encode, a permis de préciser les relations taxonomiques entre les différents groupes qui constituent cette famille, permettant même la proposition de nouveaux genres rassemblant des espèces partageant des homologies de séquences importantes [8].

Ainsi, entre 1995 et 2005, les genres *Lopinella*, *Mannheimia*, *Volucribacter*, *Gallibacterium*, *Avibacterium*, *Nicoletella*, *Phocoenobacter* et *Histophilus* sont venus s'ajouter aux genres *Pasteurella*, *Haemophilus* et *Actinobacillus* rassemblés au sein de la famille depuis 1981. D'autres gènes sont séquencés dans un objectif taxonomique et permettront peut-être de progresser plus avant dans la classification de cette famille, il s'agit

de gènes dit « de ménage » comme ceux encodant le facteur 2 d'initiation de la traduction (infB), ou la superoxyde dismutase manganèse-dépendante (sodA) [9].

### II.1.1.2. Genre

Selon Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, vingt espèces constituent le genre *Pasteurella*. Il semble exister une liaison entre les relations taxonomiques des espèces et leurs hôtes naturels :

- *Pasteurella pneumotropica*, commensale du tractus respiratoire des rongeurs, partage de grandes homologies de séquence 16S avec d'autres *Pasteurellaceae* isolées chez ces petits mammifères ;

- Il en va de même pour *Pasteurella mairii* et *Pasteurella aerogenes* isolées du porc;

- Les pasteurelles aviaires : *Pasteurella gallinarum*, *Pasteurella volantium* et *Pasteurella avium* (d'où la proposition du genre *Avibacterium* pour rassembler ces trois espèces au côté de *Haemophilus paragallinarum*).

Le genre *Pasteurella stricto sensu* regroupe :

- Les pasteurelles des carnivores : *P dagmatis*, *P stomatis*, *P canis* et *P multocida* ;

- Les trois sous-espèces de *P multocida* dont deux retrouvées à l'état commensal chez les mammifères et les oiseaux : *P multocida subsp multocida*, *P multocida subsp septica*, alors que la troisième concerne plus particulièrement la volaille : *P multocida subsp gallicida*.

Les autres pasteurelles, comme *Pasteurella bettyae*, *Pasteurella trehalosi* ou *Pasteurella caballi*, sont probablement des entités taxonomiques indépendantes qui seront peut-être reclassées ultérieurement [9].

### II.1.1.3. Caractères bactériologiques

#### II.1.1.3.1. Morphologie

Les *Pasteurella* sont des coccobacilles ovoïdes ou en forme de courts bâtonnets de 0,3 à 0,4 µm de diamètre et de 1 à 2 µm de long. Les corps bactériens apparaissent isolés, par paires et parfois forment des courtes chaînettes. La coloration de Gram est négative et une

coloration bipolaire est habituelle. Ces bactéries sont immobiles ; il n'y a pas de formation d'endospore.

L'examen d'une culture de *P multocida* à l'état frais, en contraste de phase avec de l'encre de Chine, montre une capsule dont l'épaisseur varie selon le sérotype. Cette capsule est aussi souvent visible dans les frottis d'exsudats pathologiques [9].

#### **II.1.1.3.2. Caractères cultureux**

La température de croissance est comprise entre 22 et 44 °C avec un optimum à 37 °C. La bactérie ne survit que quelques jours à +4 °C, elle est détruite par un chauffage à 56 °C. Aéro-anaérobies facultatives, les *Pasteurella* attaquent le glucose par métabolisme fermentatif généralement sans production de gaz.

Les *Pasteurella* ne poussent pas sur milieu au citrate de Simmons et généralement pas sur gélose de MacConkey. Sur gélose chocolat, les colonies atteignent en 48 heures un diamètre de 2 mm. Elles ont un aspect lisse et une coloration grisâtre ou jaunâtre. Les colonies des souches capsulées de *P multocida* ont un aspect muqueux. Sur gélose au sang, il n'y a pas d'hémolyse [9].

#### **II.1.1.3.3. Caractères biochimiques**

La recherche d'une oxydase est toujours positive (à l'exception de *P bettyae*) sous réserve d'utiliser comme réactif le tétraméthyl-p-phénylène diamine.

Les pasteurelles produisent toutes une catalase, une nitrate-réductase et une phosphatase alcaline (à l'exception de *P bettyae*).

L'étude de la fermentation des glucides donne les résultats suivants :

- Fréquemment positif : glucose, galactose, fructose, mannose et saccharose ;
- Rarement positif : sorbose, rhamnose, inositol et adonitol.

Il n'y a pas d'hydrolyse de l'amidon, de l'esculine, ni de la salicine. Les *Pasteurella* ne possèdent ni lysine-décarboxylase, ni arginine-dihydrolase, ni gélatinase. La sensibilité au composé vibriostatique 0/129 (2,4 diamino-6,7 diisopropyl-ptéridine) peut être déterminée par la méthode des disques. Cette sensibilité est commune aux genres *Pasteurella* et *Actinobacillus*.

Outre des caractères communs à toutes les *Pasteurella*, les souches de *P multocida* acidifient le mannitol et possèdent une ornithine décarboxylase.

La production d'indole est habituelle. Sa mise en évidence peut être facilitée par l'emploi d'une eau peptonée enrichie.

Trois sous-espèces de *P multocida* peuvent être différenciées par la fermentation du sorbitol et du dulcitol. Leurs caractères sont indiqués ci-dessus (Tableau V) [9].

**Tableau V** : Caractères des trois sous-espèces de *P multocida*. [9].

	<b>Sorbitol</b>	<b>Dulcitol</b>
<i>P multocida subsp multocida</i>	+	-
<i>P multocida subsp septica</i>	-	-
<i>P multocida subsp gallicida</i>	+	+

## **II.2. Epidémiologie**

Les *Pasteurella* sont des micro-organismes commensaux des muqueuses du tractus respiratoire supérieur et du tube digestif des mammifères (rarement l'homme) et des oiseaux. Parasites obligatoires des animaux, le mode de transmission habituel des souches d'un individu à l'autre se fait par simple contact avec les sécrétions rhinopharyngées et la salive. Cependant, la survie dans le milieu extérieur est possible après élimination avec les déjections ou même sous forme d'aérosols. Le rôle de réservoir du milieu extérieur contaminé est cependant limité dans le temps, les *Pasteurella* étant sensibles à la dessiccation et au froid [9].

La majorité des cas de pasteurelloses humaines sont des formes d'inoculation dues à des blessures d'origine animale, par morsure (85 %), griffure (5 %), mais aussi léchage (1 %), et par blessures à partir d'épines végétales ou d'objets souillés (moins de 1%). Les animaux incriminés sont le chien (55 % des cas), le chat (20 %) et les autres (chevaux, porcs, sangliers, félins, rongeurs...) [10].

Le second mode de contamination est l'inhalation de sécrétions nasopharyngées d'origine animale, qui colonisent les voies aériennes humaines et peuvent être à l'origine de bactériémies et de manifestations systémiques, essentiellement chez les immunodéprimés [10].

### **II.3. Physiopathologie**

Une activité antiphagocytaire de la capsule a été mise en évidence chez différentes espèces animales. Le caractère invasif serait à relier à la production de neuraminidase ou de hyaluronidase.

L'acquisition du fer est d'une importance capitale pour l'expression de la virulence de *P multocida*. Les mécanismes de captation mettent en jeu des sidérophores ainsi que des protéines fixant la transferrine.

Le facteur de pathogénicité le plus étudié dans le cadre des pasteurelloses animales à *P multocida* est la toxine dermonécrotique produite par certaines souches isolées chez le porc. Cette toxine entraîne l'apparition d'une affection appelée rhinite atrophique touchant les cornets nasaux et se traduisant par une disparition du cartilage, une ostéolyse et une hyperplasie épithéliale. L'effet dermonécrotique résulte des dommages causés par la toxine aux cellules de l'endothélium vasculaire. Son rôle en pathologie humaine est indéterminé. Cette toxine n'est pas produite par les souches isolées de blessures d'origine animale, mais existe chez environ un tiers des souches isolées du tractus respiratoire chez des individus professionnellement exposés.

La production de protéases clivant les IgA et les IgG a pu être mise en évidence chez des souches isolées de l'appareil respiratoire de l'homme [9].

### **II.4. Etude clinique**

#### **II.4.1. Forme aiguë**

Elle se développe principalement au membre supérieur. La brièveté de l'incubation qui n'est généralement que de quelques heures est caractéristique. La plaie devient inflammatoire et œdématisée (Fig. 13), provoquant des douleurs très vives qui irradient le long du membre et entravent le sommeil.





**Figure 13** : Pasteurellose après morsure de chat [11,12].

Le deuxième jour, les signes locaux s'étendent et s'accompagnent d'une impotence fonctionnelle. Des traînées de lymphangite apparaissent, éventuellement accompagnées d'une adénopathie douloureuse. La fièvre est inconstante. Par la plaie peut apparaître une exsudation sérosanglante qui, recueillie à la seringue « à tuberculine », permet d'isoler une souche de *Pasteurella* éventuellement associée à des pyogènes. La précocité du prélèvement augmente les chances d'isoler la souche de *Pasteurella*.

Des complications locales peuvent survenir : arthrites aiguës suppuratives ou ostéites. En l'absence de traitement, l'infection peut guérir spontanément en une dizaine de jours ou évoluer vers une forme subaiguë [9].

#### **II.4.2. Forme subaiguë**

Survenant quelques semaines après l'inoculation, elle est caractérisée par des manifestations articulaires. La plaie d'inoculation étant souvent cicatrisée, il se développe alors une ténosynovite pouvant toucher les extenseurs des doigts ou une arthrite inflammatoire réactionnelle atteignant l'articulation la plus proche. En 4 à 6 semaines peut s'installer un syndrome algodystrophique rebelle. Les doigts et le poignet restent gonflés, douloureux et impotents avec des troubles vasomoteurs, une atrophie cutanée et une rétraction tendineuse. Les risques de séquelles fonctionnelles sont importants, notamment pour les infections de la main et du poignet.

Il peut arriver que cette pasteurellose subaiguë se déclare alors que l'inoculation initiale est passée inaperçue. La notion de morsure ou de griffure est essentielle à retrouver pour conduire au diagnostic [9].

### **II.4.3. Pasteurellose disséminée**

Ce sont des septicémies gravissimes, avec souvent une Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et l'installation rapide d'une défaillance multiviscérale. Dans les formes d'évolution moins foudroyante, des localisations secondaires peuvent être individualisées : pulmonaire, articulaire, cardiaque. La mortalité de ces septicémies à pasteurelles est de plus de 50 %. Elles surviennent en règle chez des patients immunodéprimés (cirrhose et éthyliste chronique, infection par le VIH avec grande immunodépression, corticothérapie au long cours, diabète...). La survenue d'une blessure animale chez de tels patients les expose à cette septicémie et justifie des mesures préventives spéciales [13].

### **II.4.4. Algodystrophie chronique**

Il s'agit de séquelle focale consécutive à une pasteurellose aiguë. Après disparition de la suppuration, il persiste des douleurs sourdes, aggravées par tout contact, entraînant une impotence permanente et des troubles trophiques (gonflement, rougeur) avec limitation fonctionnelle. Les radiographies peuvent montrer une déminéralisation diffuse témoignant d'une algodystrophie [13].

## **II.5. Diagnostic biologique**

### **II.5.1. Prélèvements**

#### **II.5.1.1. Formes locales ou locorégionales**

Au stade initial, le prélèvement est réalisé à l'écouvillon, ou mieux à l'aiguille fine, puis placé dans un milieu de transport assurant la survie des bactéries fragiles si l'examen bactériologique doit être différé. Il est indispensable de recueillir la sérosité de la plaie en exerçant une légère pression si nécessaire.

Au stade subaigu, ces formes ne justifient aucun prélèvement, les lésions étant classiquement stérilisées [9].

#### **II.5.1.2. Formes systémiques**

Le diagnostic est souvent une découverte de l'examen bactériologique du LCR, du liquide pleural, du brossage bronchique ou d'hémocultures [9].

### II.5.2. Isolement

Deux notions sont à connaître lors de l'ensemencement des milieux de culture :

- Les *Pasteurella* peuvent croître sur milieux usuels mais leur isolement est facilité par l'utilisation de milieux enrichis ;

- Le polymicrobisme des morsures est de règle. Outre les *Pasteurella* peuvent être inoculées de multiples espèces bactériennes : des bacilles à Gram négatif (*Neisseria weaveri*, *Bergeyella zoohelcum*, *Eikenella corrodens*, *Capnocytophaga canimorsus*, entérobactéries), des cocci à Gram positif (*streptocoques* du groupe *Milleri*, *streptocoques* pyogènes des groupes A, C et G, *streptocoques viridans*, *staphylocoques* à coagulase positive : *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus intermedius*, et à coagulase négative : *Staphylococcus epidermidis* ), ainsi que de nombreuses espèces de bactéries anaérobies ( *Peptostreptococcus*, *Clostridium bacteroides*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* ).

Il est donc indispensable d'ensemencer deux types de milieux enrichis : une gélose au sang cuit incubée 72 à 96 heures dans une atmosphère contenant 5% de CO<sub>2</sub> et une gélose au sang pour culture des espèces anaérobies exigeantes est incubée au moins 48 heures à 37 °C dans des conditions d'anaérobiose stricte [9].

### II.5.3. Identification

Le diagnostic peut être orienté par un contexte épidémiologique souvent très évocateur. Parmi les espèces de *Pasteurella* (*P multocida*, *P dagmatis*, *P canis* et *P stomatis*) sont les plus fréquemment isolées d'infections humaines. *P canis*, *P dagmatis* et *P stomatis* le sont pratiquement exclusivement de morsures (de chien le plus souvent) où elles peuvent être associées entre elles ou avec *P multocida*. *P aerogenes* est isolée de morsures de porc et de sanglier.

Certaines circonstances peuvent justifier le recours aux techniques de biologie moléculaire afin de parvenir à un diagnostic d'espèce sans équivoque. Le séquençage du gène encodant l'ARN 16S peut alors se révéler d'une grande utilité lors de pasteurelloses invasives impliquant une espèce rare ou fastidieuse difficile à identifier par méthodes phénotypiques. Le séquençage du gène du superoxyde dismutase manganèse-dépendante a également été proposé dans un but diagnostique [9].

## **II.5.4. Diagnostic sérologique**

Le diagnostic sérologique repose sur la mise en évidence d'anticorps dirigés contre la capsule et le lipopolysaccharide (LPS). En médecine humaine, son intérêt est avant tout épidémiologique. Une forte prévalence d'anticorps est retrouvée chez les individus professionnellement exposés ou possédant un animal familier. Son utilisation diagnostique est en revanche sujette à caution : si le niveau de la réponse anticorps est satisfaisant pour le type capsulaire A, la faible immunogénicité du type D rend le test peu sensible.

Un sérodiagnostic négatif n'exclut pas une pasteurellose, et inversement la présence d'anticorps peut n'être que le témoin d'une immunisation au contact d'animaux, et cela sans conséquence pathologique [9].

## **II.6. Traitement**

### **II.6.1. Pasteurelloses d'inoculation**

Les soins locaux devant une plaie d'origine animale sont essentiels : exploration, lavage, utilisation d'antiseptiques, débridement des tissus devitalisés et éventuellement chirurgie spécialisée de la main ou du visage.

Pour toute plaie consécutive à une morsure ou griffure, il y a lieu de tenir compte du risque de pasteurellose mais aussi du risque de co-infection par des germes banals et/ou des anaérobies. Un traitement antibiotique préventif se discute en fonction de l'aspect de la plaie et de l'existence ou non de signes inflammatoires. L'amoxicilline, à la dose de  $50 \text{ mg kg}^{-1}\text{j}^{-1}$  pendant 5 jours, associée à l'acide clavulanique, est le meilleur traitement de première intention. Outre les soins locaux, il y a lieu de procéder à une prophylaxie du tétanos si nécessaire et à une évaluation du risque de transmission de la rage par l'animal mordeur. Cependant, le meilleur antibiotique ne saurait remplacer un acte chirurgical destiné à évacuer une collection purulente lorsque cela est nécessaire.

En cas d'allergie aux bêta-lactamines, la doxycycline à la dose de  $200 \text{ mg j}^{-1}$  pendant 10 jours peut être utilisée sauf chez l'enfant chez lequel un macrolide comme l'azithromycine peut être utilisé. Au stade subaigu, les antibiotiques sont inefficaces et le traitement est alors symptomatique. La pasteurelline autrefois utilisée n'est plus disponible [9].

## **II.6.2. Pasteurelloses systémiques**

Ces formes survenant souvent sur un terrain déficient justifient un traitement rapidement bactéricide. L'amoxicilline ou une céphalosporine de troisième génération sont les antibiotiques de choix. Néanmoins, leur bonne activité doit être vérifiée par un antibiogramme. En raison de leur bonne activité bactéricide et de leur bonne diffusion, les fluoroquinolones sont des molécules intéressantes [9].

## **II.7. Prévention**

En cas de morsure ou griffure, il est nécessaire de :

- Laver, savonner et rincer la plaie ;
- Désinfecter et surveiller la plaie [14] ;

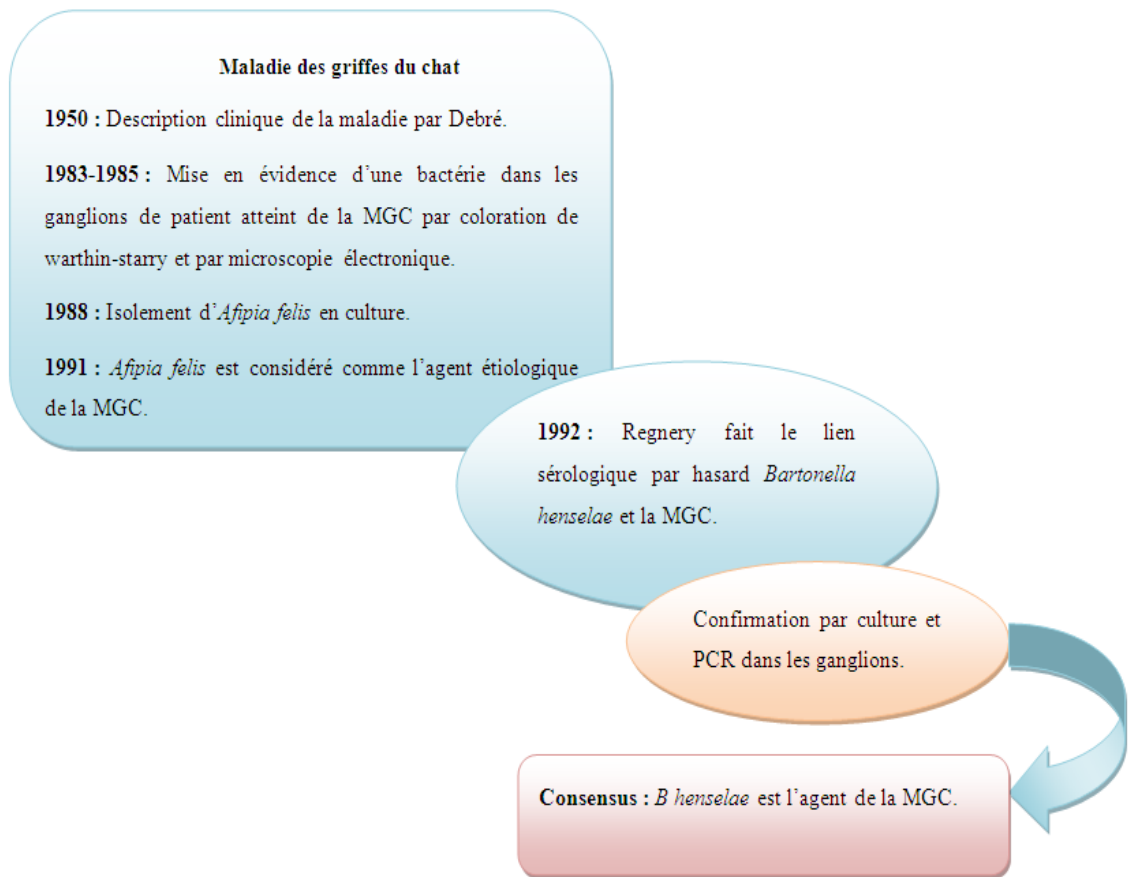
- Consulter un médecin en cas d'apparition d'un oedème chaud et douloureux au niveau de la lésion [14] ; L'antibioprophylaxie n'est pas nécessaire pour les plaies traitées dans les 6 heures, propres, non dévitalisées, de siège anodin, en terrain sain [15]. Dans les autres cas (prise en charge plus de 24 heures après la morsure [16], ou régions dévitalisées ou oedémateuses, ou de siège particulier : face, main, aire génitale, suspicion d'atteinte osseuse ou articulaire, proximité d'une prothèse articulaire [15]), une antibioprophylaxie de 5 jours est possible. Cette prophylaxie repose essentiellement sur une administration d'antibiotique la plus précoce possible (amoxicilline ou doxycycline ou fluoroquinolone [16]) : le traitement des plaies par morsures de carnivores doit être rapide et efficace avant que l'abcédation ne devienne évidente [15].

- Vérifier si les vaccinations antitétaniques sont à jour [14].

### III. LA MALADIE DES GRIFFES DU CHAT

*Bartonella henselae* est l'agent de la maladie des griffes du chat (MGC), infection humaine bénigne se manifestant le plus souvent par une adénopathie. L'aspect clinique de la MGC a été décrit en 1950 par Debré qui a été le premier à établir un lien entre la maladie et les félinés. En effet, la transmission à l'homme se fait principalement par griffures et/ou morsures de félins.

L'histoire de la découverte de l'agent de la MGC, *B. henselae*, a été longue et complexe (Fig. 14).



**Figure 14** : Historique de la découverte de la maladie des griffes du chat.

Assez précocement, des études de microscopie électronique, puis la coloration de Warthin-Starry ont mis en évidence la présence d'une bactérie dans les ganglions de patients atteints de MGC. En 1988-1991, une bactérie a été isolée de ganglions de patients atteints de

cette maladie ; elle a été nommée *Afipia felis* et a été considérée comme l'agent étiologique de la MGC. La culture d'une bactérie nouvelle découverte chez un patient fébrile permet d'isoler pour la première fois *Rochalimeae henselae* (devenu *B henselae*) de manière intéressante. Lors d'un test sérologique réalisé pour évaluer la séroprévalence de cet agent chez les patients atteints de sida, Regnery au Centers for Disease Control and Prevention (CDC) a eu la surprise de voir que le groupe témoin constitué de patients souffrant de la MGC présentait plus d'anticorps que ceux du groupe testé. C'est le premier lien qui a été établi entre *B henselae* et la MGC. Cela a depuis été largement confirmé par l'amplification commune des gènes de *B henselae* dans les ganglions de patients atteints de la MGC. Le consensus, actuellement, fait que l'agent de la MGC est bien *B henselae* [17].

### **III.1. Etiologie**

La MGC est due à *B henselae*. Il faut cependant noter que quelques observations de MGC à *B clarridgeiae* ont été rapportées [18].

Les *Bartonella* sont des petites bacilles (*B henselae* est de 0,5 µm d'épaisseur, et de 1 à 2 µm de longueur [18]) ne prenant pas la coloration de Gram, appartenant au groupe des α-2-protéobactéries. L'isolement de *Bartonella* se fait habituellement sur des milieux gélosés au sang enrichi d'hémine, incubés à 37 °C en présence de CO<sub>2</sub>. *Bartonella* peut être visualisé chez son hôte par l'analyse d'un frottis sanguin après coloration par le May-Grunwald-Giemsa (MGG), dans lequel on identifie les bactéries intraérythrocytaires [19].

### **III.2. Epidémiologie**

*B henselae* est la plus fréquemment rencontrée chez l'homme, mais son réservoir est constitué par le chat (surtout les jeunes chats). Un pourcentage élevé de chats (près de la moitié, selon leur âge et leur caractère errant ou non) vont être au moins une fois, au cours de leur existence, infectés par *B henselae*, avec une bactériémie asymptomatique prolongée pendant plusieurs mois. C'est à l'occasion d'une griffure ou moins souvent d'une morsure de chat que la bactérie va être inoculée à l'homme. La puce (*Ctenocephalides felis*) joue le rôle de vecteur chez le chat. *B henselae* a aussi pu être isolée de tique (*Ixodes ricinus*), qui constitue un vecteur potentiel de transmission à l'homme [19].

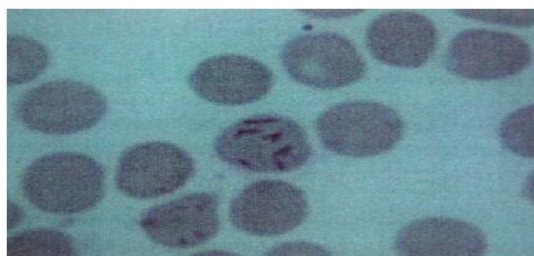
La MGC est actuellement la bartonellose la plus fréquente. Son incidence aux États-Unis est de 0,3/10000 patients ambulatoires. Elle touche principalement les enfants et les adultes jeunes. Des pics de fréquence saisonniers (août, octobre) sont observés. La séroprévalence de *B henselae* dans la population générale varie, suggérant un caractère asymptomatique de nombreuses primo-infections [18].

### III.3. Physiopathologie

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

Les manifestations cliniques qui résultent des infections à *Bartonella* peuvent être étonnamment variables par leur sévérité : bactériémies asymptomatiques, atteintes de divers organes (en particulier des tissus hématopoïétiques), atteintes systémiques mettant en jeu le pronostic vital. Le système immunitaire joue probablement un rôle important dans les formes cliniques de ces infections. En effet chez l'homme, *B henselae* peut se comporter comme une bactérie opportuniste, provoquant certaines manifestations comme l'angiomatose bacillaire principalement chez les patients immunodéprimés, alors que chez l'immunocompétent, la même bactérie provoque la MGC, dont l'expression clinique est très différente.

Les modèles animaux, ont permis de connaître la cinétique des bactériémies à *Bartonella*. Chez le rat, après l'inoculation, *Bartonella tribocorum* disparaît pendant quelques jours de la circulation, avant de réapparaître en situation intraérythrocytaire (Fig. 15).



**Figure 15** : Présence de plusieurs *B tribocorum* en situation intrarétythrocytaire 2 semaines après l'inoculation chez le rat [19].



On présume que les bactéries sont localisées initialement dans des sites protégés, par exemple des progéniteurs hématopoïétiques (cellules CD 35+), comme cela a été montré pour *B henselae*. Elles vont dans un second temps, pouvoir diffuser dans le système circulatoire en se fixant puis en pénétrant à l'intérieur des érythrocytes où elles restent pendant toute leur durée de vie. La pénétration intraérythrocytaire des *Bartonella* fait appel à des phénomènes de fixation membranaire suivis de mécanismes d'endocytose, aboutissant à l'internalisation au sein d'une grande vacuole contenant les bactéries. Les érythrocytes ne sont pas altérés par la présence des bactéries. *Bartonella* persiste ainsi dans la circulation pour des durées de 8 à 10 semaines, puis disparaît probablement sous l'effet de la réponse immune de l'hôte.

Les *Bartonella* humaines sont en outre capables d'interagir avec les cellules endothéliales, en provoquant leur prolifération soit directement, soit par l'intermédiaire de la stimulation des cellules macrophagiques. In vitro, *Bartonella* adhère à la surface des cellules endothéliales en se fixant à des protéines de la matrice extracellulaire par l'intermédiaire d'une adhésine et de récepteurs spécifiques. Ensuite, elle pénètre, sous forme d'agrégats bactériens, dans une structure intracellulaire nommée « invasome ». À l'intérieur des cellules endothéliales et des macrophages, *Bartonella* est capable d'empêcher son endocytose, grâce en partie à un système de sécrétion type IV (proche de ceux utilisés par d'autres bacilles à Gram négatif) permettant la translocation de protéines bactériennes qui vont modifier le métabolisme des cellules hôtes. *B quintana* et *B henselae* sont aussi capables de sécréter une protéine inhibant l'apoptose des cellules endothéliales, contribuant ainsi à leur prolifération de même que la sécrétion de vasculo endothelial growth factor (VEGF) et l'activation du gène d'une protéine chémoattractive des cellules monomacrophagiques. Les interactions entre *Bartonella* et les cellules endothéliales vont provoquer une réaction inflammatoire secondaire à la stimulation de facteur NF-Kb ayant pour conséquence des mécanismes contribuant à provoquer une extravasation des polynucléaires. L'interleukine 8 pourrait avoir un rôle central dans le déterminisme de ces phénomènes induits par *B henselae*.

La formation du granulome est un autre élément central de l'infection induite chez l'homme par *B henselae*. Il s'agit d'un granulome pyogène dont la formation est sous la dépendance des cellules dendritiques activées par *Bartonella*, et qui sécrètent de grandes

quantités de chimiokines dont CXCR13, capables de stimuler les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes B.

D'autres facteurs bactériens peuvent intervenir comme facteur de virulence : Gro EL comme facteur angiogénique, la déformine, le flagelle, une endotoxine, le pili, etc [19].

### **III.4. Etude clinique**

#### **III.4.1. Forme locorégionale de MGC**

Chez l'immunocompétent, la MGC entraîne une infection limitée, d'expression purement locorégionale. Au point d'inoculation se développe une lésion érythématopapuleuse inflammatoire (3 à 10 jours après l'inoculation). D'abord érythémateuse, puis papulovésiculeuse, voire pustuleuse, la lésion évolue vers une croûte de quelques millimètres qui peut persister entre 1 et 3 semaines. Cette lésion cutanée initiale peut être douloureuse, ou peu symptomatique, et peut de ce fait passer inaperçue. Elle régresse spontanément en 15 jours, en laissant persister une discrète cicatrice. L'analyse anatomopathologique montre la présence d'un infiltrat inflammatoire dermique polymorphe diffus, associant des polynucléaires neutrophiles et des histiocytes, ainsi que des éosinophiles et des plasmocytes. L'épiderme peut être hyperplasique. La coloration argentique de Warthin-Starry peut mettre en évidence des bacilles au sein de ces microabcès. Des manifestations cutanées plus atypiques ont été rapportées plus rarement : exanthèmes morbilliformes, urticaire, érythème noueux, érythème polymorphe [18].



**Figure 16 :** Adénopathie axillaire gauche, inflammatoire, dans le cadre da MGC [19].

L'adénopathie se développe en 1 à 2 semaines (Fig. 16) après la lésion cutanée, dans le territoire de drainage, sans lymphangite. L'adénopathie est unique dans la plupart des cas, mais l'existence de plusieurs ganglions est possible. L'adénopathie persiste pendant 2 à 3 mois puis régresse lentement. Chez l'immunocompétent, il n'y a généralement pas de bactériémie, l'état général est conservé et le patient est apyrétique [19]. Le diagnostic peut être confirmé par l'analyse du ganglion. La ponction permet de mettre en évidence *B henselae* par amplification génique. À l'histologie, il existe une réaction granulomateuse avec nécrose pyogène (Fig. 17, 18), classiquement sous forme des microabcédations. En début d'évolution, on ne constate parfois qu'une réaction lymphocytaire sans spécificité, ce qui ne permet pas d'écarter le diagnostic. La coloration de Warthin Starry permet de visualiser les *Bartonella*, mais avec une faible sensibilité. La culture n'est pas rentable par manque de sensibilité [19].

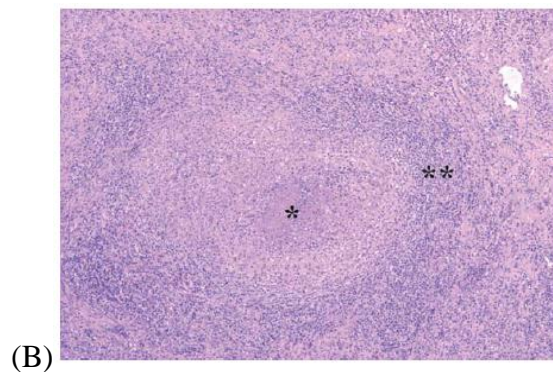
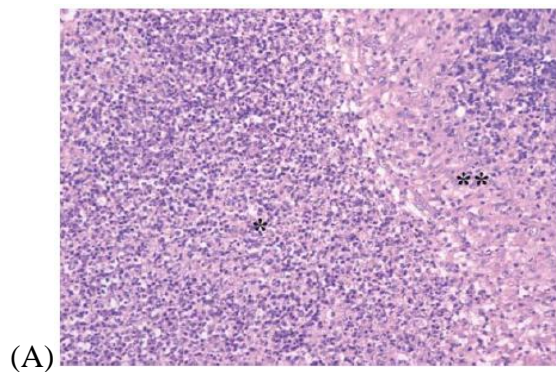


Figure 17 : Granulome épithélioïde et géantocellulaire nécrosant : nécrose pyogène (astérisque) entourée d'une palissade de cellules macrophagiques et histiocytaires (double astérisque) (hématoéine-éosine [HE]  $\times 10$ ) [19].

Figure 18 : Granulome épithélioïde et géantocellulaire nécrosant (astérisque) entouré d'une couronne lymphocytaire (double astérisque) (hématoéine-éosine [HE]  $\times 4$ ) [19].

Chez le sujet âgé de plus de 60 ans, la MGC peut avoir une présentation atypique avec notamment l'absence d'adénopathie dans 25 % des cas (versus 6 % seulement chez les sujets jeunes). De ce fait, le diagnostic peut être fait avec retard, ouvrant la voie à d'éventuelles complications systémiques sur ces terrains. L'état général est plus altéré. La présentation peut être celle d'une fièvre isolée dans 7,7 % des cas [18].

### **III.4.2. Forme systémique sévère**

Les formes systémiques de MGC s'observent dans 5% à 14% des cas selon les auteurs. Elles compliquent des MGC chez des patients immunodéprimés dans la plupart des cas. L'état général est altéré, avec fièvre, asthénie, amaigrissement. Les signes fonctionnels associent des myalgies, des arthralgies. Les localisations systémiques sont variées : encéphalopathies, neurorétinite, avec risque d'œdème du disque optique et d'exsudats de la macula, névrite optique, vasculites rétiniennes, phlébites rétiniennes, choroïdites, pleurésie, pneumopathie, hépatite granulomateuse et ostéomyélite. Giladi observe, sur une série de 841 patients présentant une MGC, une arthropathie séronégative dans 2,9 % des cas. Cette arthropathie est en règle générale sévère et invalidante. Les facteurs de risque en analyse multivariée montrent que cette arthropathie touche préférentiellement les femmes et les adultes. L'association à un érythème noueux est mise en avant. Les articulations les plus touchées sont les articulations des genoux, des poignets, des coudes et des chevilles. Dans 20 % des cas, une arthropathie chronique se développe. Un cas d'endocardite à *B henselae* consécutive à une MGC contractée 6 mois plus tôt a été rapporté chez un homme de 43 ans. Les auteurs suggèrent donc de pratiquer une sérologie, une hémoculture et une analyse sanguine en PCR à la recherche d'une bactériémie à *B henselae* chez des patients porteurs d'une valvulopathie et contractant une MGC, la positivité de cette recherche devant conduire à un traitement afin d'éviter tout risque d'endocardite. L'ADN circulant de *B henselae* a été mis en évidence par PCR chez un enfant 4 mois après la griffure d'un chat [18].

### **III.4.3. Syndrome oculoganglionnaire de Parinaud**

Le syndrome oculoglandulaire de Parinaud représente la forme oculaire et associe une conjonctivite unilatérale avec adéno-pathie(s) préauriculaire(s) homolatérale(s) spontanément régressive(s) en plusieurs semaines [18]. Ce syndrome n'est pas spécifique de la MGC et peut s'observer également au cours de la tularémie et de la brucellose. L'inoculation est probablement indirecte, et la lésion d'inoculation une papule rouge jaunâtre de quelques millimètres sur la semi-muqueuse palpébrale. Ces formes représentent 5% des MGC [18].

#### **III.4.4. Complications neurologiques**

La fréquence de l'atteinte du système nerveux est estimée de 0,2 à 2 % des cas. Elle s'observe chez les enfants plus âgés (âge scolaire), les adolescents et les adultes. La fièvre et les autres signes ne sont pas plus fréquemment associés.

Cette atteinte survient brusquement quelques jours à 2 mois après l'apparition de l'adénopathie. Elle est à type d'encéphalopathie ou de radiculomyélite (atteinte des paires crâniennes ou radiculaires). Des convulsions sont observées dans 46 % des cas, des troubles du comportement (attitude belliqueuse), des céphalées, une confusion, un coma, rarement des atteintes déficitaires centrales. Le LCR est normal dans 69 % des cas, ou montre une pléiocytose à prédominance lymphocytaire. Protéïnorachie et glycorachie sont le plus souvent normales. Il n'y a pas d'hyperleucocytose sanguine le plus souvent, mais la vitesse de sédimentation peut être élevée. L'imagerie (scanner, IRM) n'est pas contributive et l'électroencéphalogramme (EEG) montre un tracé ralenti dans 80 % des cas, se normalisant secondairement. La guérison est totale à an (78 % en 1 à 3 mois). Le mécanisme de cette atteinte reste discuté.

Une neurorétinite, avec rétinopathie maculaire en étoile, se traduisant par une brusque perte de la vision unilatérale le plus souvent, indolore, avec aspect caractéristique au fond d'oeil, entièrement régressive en 1 à 3 mois, survient dans 13 % des cas de MGC avec complications neurologiques, mais peut être aussi isolée. Le diagnostic étiologique est méconnu car le plus souvent il n'y a pas d'adénopathie [20].

#### **III.4.5. Diagnostic différentiel**

Le diagnostic différentiel de la MGC se pose avec les adénopathies d'origine infectieuse (mycobactéries, sporotrichose, lymphogranulomatose vénérienne), les adénopathies lymphomateuses, la sarcoïdose, les adénopathies métastatiques. Le contexte et l'anatomopathologie du ganglion permettent dans la plupart des cas d'établir le diagnostic [18].

#### **III.5. Diagnostic**

Au cours de la MGC, le diagnostic repose en pratique courante sur un ensemble de critères associant la sérologie, la recherche de fragment de génome bactérien par amplification

génique et des critères histologiques. Aucun critère microbiologique pris isolément, n'est actuellement suffisant pour permettre avec un degré important de certitude, le diagnostic de la MGC [19].

Il faut citer les critères diagnostiques « historiques » de Carithers et Margileth, basés sur la coexistence de trois des quatre critères suivants : contact avec un chat ou identification d'une griffure ou d'une atteinte oculaire ; négativité des autres examens recherchant d'autres causes de lymphadénopathies ; tests cutanés d'hypersensibilité (utilisant le filtrat de ganglions de patients atteints) ; lésions histologiques granulomateuses nécrotiques associées à des microabcès de la périphérie du ganglion étudié. Le risque infectieux des tests et le caractère invasif de la biopsie ganglionnaire soulignent l'apport majeur des techniques récentes non invasives dans la démarche diagnostique au cours de la MGC [21].

### **III.5.1. Diagnostic microbiologique direct**

#### **III.5.1.1. Culture**

La détection des *Bartonella* sur des milieux de culture automatisés conventionnels est très difficile. Les bactéries se développent au sein de milieux de culture humides, à 37 °C, enrichis de 5% de CO<sub>2</sub>. Elles peuvent également croître dans du sérum de veau fœtal. La gélose doit être renforcée en sang (sang de lapin ou de cheval plutôt que sang de mouton). En culture sur gélose au sang, des colonies polymorphes généralement petites, de couleur blanchâtre, souvent rugueuses et incrustées dans la gélose peuvent être observées après 12 à 14 jours. Cependant, des durées d'incubation plus longues (jusqu'à 45 jours) peuvent être nécessaires. Des systèmes de culture cellulaire permettent de raccourcir significativement les délais de mise en évidence (15 jours) : cellules endothéliales (considérées comme le meilleur support) [18].

#### **III.5.1.2. Amplification génique**

L'amplification génique est actuellement devenue une technique de référence pour la recherche de *Bartonella* dans différents tissus, chez l'homme comme chez l'animal. Elle peut être réalisée sur du pus issu d'une simple ponction ganglionnaire, voire sur une biopsie. Les gènes cibles les plus souvent utilisés sont ceux du citrate synthase et de la sous-unité 16 S

de l'ARN ribosomal. L'ADN de *Bartonella* peut ainsi être identifié dans des prélèvements ganglionnaires, hépatiques, ou sur des valves cardiaques. La PCR en temps réel permet de détecter *Bartonella* dans les tissus humains (amplification du gène *gltA*) [19].

### **III.5.2. Diagnostic microbiologique indirect : la sérologie**

La sérologie reste la technique la plus simplement utilisable en routine pour faire une première approche du diagnostic de bartonellose. Elle est cependant peu spécifique et manque aussi de sensibilité, quelle que soit la technique utilisée. La sensibilité varie entre 50 % et 88 % chez les patients atteints de MGC. Le discernement entre *B henselae* et *B quintana* est difficile sur des critères purement sérologiques.

Les deux techniques les plus souvent appliquées sont l'IFD et les tests immunoenzymatiques. Les résultats sont variables en fonction de la technique d'obtention des antigènes bactériens. Le manque de sensibilité pourrait aussi être en rapport avec les différences antigéniques qui caractérisent différentes souches de *B henselae* [19].

### **III.5.3. Diagnostic histologique**

Les examens histologiques constituent à part entière des moyens du diagnostic de certaines formes de bartonelloses. Le granulome en est l'élément le plus significatif, tout particulièrement quand il existe une réaction nécrosante pyogène. Des monocytes plasmocytoïdes semblent jouer un rôle important dans cette réaction. Au sein de ces granulomes, la coloration par l'imprégnation argentique de Whartin-Starry permet de mettre en évidence le germe au sein du tissu infecté (peau, ganglion), mais elle manquait de sensibilité.

L'immunohistochimie a aussi été utilisée pour détecter *Bartonella* dans les tissus infectés, sans qu'elle soit d'utilisation courante [19].

## **III.6. Traitement**

### **III.6.1. Forme locorégionale de l'immunocompétent**

Les antibiotiques sont en règle sans effet notable chez l'immunocompétent, bien que de bons résultats aient été rapportés avec la ciprofloxacine, la rifampicine, le cotrimoxazole. Une

étude versus placebo a montré que l'azithromycine permettait de réduire de manière significative le volume de l'adénopathie, mais était sans effet préventif sur l'éventualité d'une forme systémique. Une antibiothérapie peut se discuter dans les formes très douloureuses ou très volumineuses [18].

### **III.6.2. Forme systémique**

L'association doxycycline (100 mg  $\times$  2/j) et rifampicine (300 mg per os  $\times$  2/j) a été efficace [18].

### **III.7. Prévention**

Chez l'animal, un traitement antipuce est préconisé. L'homme doit se méfier des animaux errants, d'autant plus qu'aucun vaccin n'existe. En cas d'apparition d'un ganglion dans les semaines qui suivent une griffure, une consultation médicale s'impose. Il faut alors vérifier le statut vaccinal de la personne (vaccination antitétanique) [14].



## IV. AUTRES INFECTIONS

La morsure d'un animal peut entraîner autres infections par des germes pyogènes banaux : staphylocoques, streptocoques, bactéries anaérobies. Certains staphylocoques antibiorésistants, le plus souvent d'origine nosocomiale (*methicillin resistant Staphylococcus aureus* [MRSA]), peuvent être hébergés par les chiens [22]. Parmi les maladies spécifiques mais rares, on peut aussi signaler :

### IV.1 Leptospirose

La maladie peut se contracter soit par morsure de rongeurs, en premier lieu le rat d'égout, ou d'animaux domestiques, soit surtout par contamination hydrique à travers la peau, les muqueuses ou encore par voie digestive avec des eaux souillées par les urines des animaux vecteurs (rongeurs, bovins, équins, porcins...) [11].

L'incubation dure de 6 à 14 jours. Le début est brutal avec fièvre, frissons, hypotension artérielle, myalgies, parfois un syndrome méningé. L'évolution est biphasique, la première phase symptomatique durant de 4 à 8 jours, suivie de quelques jours d'accalmie précédant la réapparition des symptômes. Dans les formes sévères, notamment celles dues à *Leptospira ictero-haemorrhagiae*, les deux phases se succèdent, ininterrompues. L'atteinte est multiviscérale : hépatomégalie avec ictère mixte et cytolyse modérée ; atteinte rénale avec protéinurie, hématurie voire insuffisance rénale aigue pouvant nécessiter une dialyse ; manifestations hémorragiques (épistaxis, hématomatose, suffusion conjonctivale...) ; atteinte neurologique avec méningite à liquide clair ; atteinte pulmonaire avec pneumonie. D'autres atteintes (cardiaque, oculaire, musculaire) sont également recensées.

Le diagnostic repose sur des éléments cliniques, biologiques et épidémiologiques. L'isolement par culture des leptospires (sang, urines et LCR) est difficile, nécessite des milieux spéciaux et ne fournit des résultats qu'après plusieurs semaines. La sérologie de référence par réaction d'agglutination microscopique devient positive après le dixième ou douzième jour (seuil de 1/100<sup>e</sup>). La technique Elisa permet la mise en évidence d'Ig M dès la fin de la première semaine. La PCR permet d'obtenir un résultat positif dès l'apparition des signes cliniques, mais n'est pas encore de pratique courante [23].

L'antibiothérapie (pénicilline ou doxycycline pendant 10 jours) est d'autant plus efficace qu'elle est débutée plus tôt. L'évolution se fait le plus souvent vers la guérison sans séquelle (létalité : de 4 à 10 % des cas sans traitement en général) [23].

#### **IV.2. Sodoku**

Dû à *Spirillum morsus muris*, transmis par la morsure du rat en Asie, se traduit après 3 à 4 semaines d'incubation, par un chancre d'inoculation avec adénopathie, une fièvre récurrente avec céphalées associée à une éruption polymorphe (prédominant sur la zone mordue et les extrémités) avec énanthème pouvant se compliquer d'endocardite. Plusieurs antibiotiques sont efficaces, le traitement de choix est constitué par la pénicilline G [11].

#### **IV.3. Haverhillose (bactériémies à *Haverhillia multiformis* et *Streptobacillus moniliformis*)**

Sont secondaires à des morsures de rats sauvages sur le continent américain et en Europe, et se traduisent après un délai d'incubation plus court, généralement d'une semaine, par une symptomatologie assez proche bien que sans induration de la zone d'inoculation et rarement adénopathie, comportant en outre des arthromyalgies pouvant se compliquer de polyarthrite, d'endocardite, de pneumonie ou de méningoencéphalite. Plusieurs antibiotiques sont efficaces, le traitement de choix est constitué par la pénicilline G [11].

#### **IV.4. Tularémie**

Dû à *Francisella tularensis*, la contamination peut se faire par l'intermédiaire de très nombreux mammifères le plus souvent rongeurs ainsi que des arthropodes, notamment des tiques et des moustiques. Des cas de morsure de chat, de porc, de coyotes, d'écureuil et de lièvre ont été décrits [24]. La tularémie se traduit par une ulcération douloureuse avec suppuration chronique au point de morsure et par une adénopathie satellite sans lymphangite associée à un syndrome pseudo-grippal (avec parfois des atteintes pleuropulmonaires ou neuro-oculaires) dont le traitement comporte idéalement une fluoroquinolone durant 2 semaines [11], ou la doxycycline pendant 3 semaines, l'association des deux peut être recommandée en cas de forme grave [23].

#### IV.5. Tétanos

Le tétanos représente un danger majeur, même s'il est rare. Il s'agit d'une toxoinfection due à *Clostridium tetani*, bacille anaérobie tellurique, dont les spores sont extrêmement résistantes [24]. C'est une affection neurologique qui se caractérise par une paralysie spastique, c'est à dire une contraction des muscles striés squelettiques [25]. L'infection se fait par une porte d'entrée cutanée ou muqueuse même minime. Dans les pays industrialisés, les portes d'entrée principales sont les petites plaies oubliées ou passées inaperçues (70 % des cas de tétanos), dont les griffures et les morsures d'animaux. La maladie déclarée impose une hospitalisation en service de réanimation. La durée médiane d'hospitalisation est de 42 jours. La létalité est de 20 à 30 % et des séquelles existent dans 6 à 20 % des cas.

**Tableau VI :** Indications de vaccination antitétanique

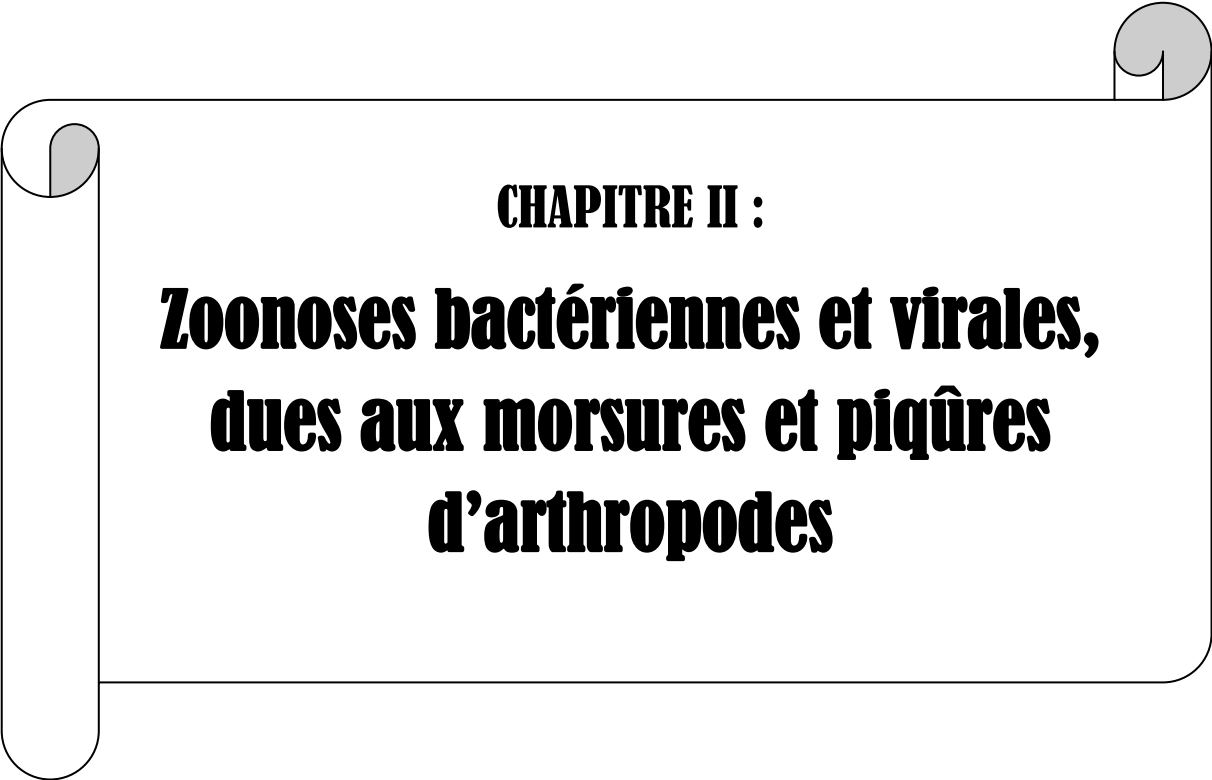
Situation vaccinale documentée	Risque modéré	Risquemajeur
	Plaie minime propre Ulcère Intervention chirurgicale	Plaie étendue Plaie souillée Plaie vue tardivement
<b>Vaccination complète</b>		
-dernier rappel < 5 ans	Pas de VAT ni Ig	Pas de VAT ni Ig
-dernier rappel entre 5 et 10 ans	Pas de VAT ni Ig	Rappel VAT (et Ig à 250 UI si chimiothérapie ou déficit de l'immunité cellulaire)
-dernier rappel > 10 ans	VAT et Ig à 250 UI	VAT et Ig à 250 UI
<b>Vaccination absente ou incomplète</b>	VAT et Ig à 250 UI	VAT et Ig à 250 UI

VAT : vaccination antitétanique ; Ig : Immunoglobuline antitétanique

La vaccination peu onéreuse est très efficace (près de 100 %). Elle est obligatoire pour tout enfant de moins de 18 mois et pour les militaires. La diminution importante des cas de tétanos rend la population moins attentive à sa vaccination. Toute prise en charge de plaie, par

morsure, griffure ou autre, doit inclure une enquête du statut vaccinal du patient, Les indications de vaccination ou de revaccination sont énoncées dans le Tableau VI.

Les gammaglobulines antitétaniques d'origine humaine ont une demi-vie de 28 jours. Leur injection permet la couverture immunitaire jusqu'à l'action efficace du vaccin. L'indication de leur usage, ainsi que les doses à employer sont résumées dans le Tableau VI. La posologie des immunoglobulines antitétaniques doit être de 500 UI si le sujet pèse plus de 80 kg ou s'il est vu plus de 24 heures après la blessure [24].



**CHAPITRE II :**  
**Zoonoses bactériennes et virales,**  
**dues aux morsures et piqûres**  
**d'arthropodes**

## I. LA BORRELIOSE DE LYME

La borreliose de Lyme (BL) (ou maladie de Lyme) est une anthroponose. Son réservoir est constitué de mammifères sauvages et d'oiseaux. Elle est due à un spirochète, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, dont l'arthropode vecteur est la tique *Ixodes*. L'érythème chronique migrant (ECM), phase précoce de la maladie, est décrit depuis un siècle. La phase secondaire disséminée, qui survient quelques semaines après la morsure, a permis la description nosologique de la maladie par le docteur Burgdorfer à la suite d'une épidémie d'arthrites à Lyme dans le Connecticut en 1982. Lorsqu'un traitement antibiotique adapté n'est pas délivré précocement, l'évolution peut se faire sur plusieurs mois vers la chronicité. Le cadre nosologique de la phase tertiaire est moins bien défini. Il n'existe pas de test diagnostique formel. La sérologie est d'interprétation délicate en Europe du fait d'importantes limites en termes de sensibilité et de spécificité. Un traitement antibiotique précoce adapté réduit les symptômes et diminue le risque de passage à une phase chronique marquée par l'atteinte neurologique [26].

### I.1. Etiologie

*B burgdorferi* est l'agent responsable de BL, c'est une bactérie de forme hélicoïdale, mince et de grande taille ; elle mesure approximativement 10 à 30 µm de long et 0,2 à 0,5 µm de large. Des flagelles, au nombre de 7 à 11, caractéristiques des spirochètes, confèrent au germe une grande mobilité et sont situées dans un périplasme, entre un cylindre protoplasmique central enveloppé d'une membrane, et une seconde membrane extérieure, très fluide et composée de trois couches. Le génome de *B burgdorferi* est porté par un chromosome central et par des plasmides en nombre exceptionnellement élevé. Il a été complètement séquencé pour la souche B31 de *B burgdorferi*, qui possède 21 plasmides, dont 12 linéaires (lp) et neuf circulaires (cp) ; 40 % du génome (environ 1500 000 pb en tout) est plasmidique. Il permet à *B burgdorferi* de s'adapter à des conditions brusquement changeantes et hostiles, en particulier lorsqu'elle quitte la tique vectrice pour un mammifère à sang chaud, mais il ne lui offre que des possibilités métaboliques réduites qui en font un strict parasite et rendent sa culture difficile. Les techniques de génétique moléculaire à présent

disponibles confirment l'importance des plasmides pour la survie et le potentiel pathogène de *B burgdorferi*.

Les molécules de la membrane externe (Osps), exposées à la surface de *B burgdorferi* et différemment exprimées selon l'environnement, conditionnent la capacité du germe à s'adapter, à coloniser ses hôtes et à développer ses effets pathogènes ; elles déclenchent aussi la réponse inflammatoire et les défenses immunitaires. Certaines exercent une fonction d'adhérence (adhésines), qui permet à *B burgdorferi* de se fixer sur des constituants de l'hôte qu'elle contamine. Ainsi, par exemple, les decorin binding proteins A et B (Dbp A, Dbp B), Isp 54, fixent le germe sur des protéoglycanes, ce qui expliquerait son tropisme pour certains tissus comme la peau et les articulations. D'autres Osps exercent des fonctions porines, ou encore empêchent l'activation du complément de l'hôte... [27].

## **I.2. Epidémiologie**

### **I.2.1. Répartition géographique de la borréliose de Lyme**

La BL est répandue dans l'hémisphère Nord où sa fréquence s'accroît, en particulier aux États-Unis, en raison de conditions écologiques favorables aux tiques vectrices de *B burgdorferi* comme l'augmentation de la faune sauvage et le développement des zones résidentielles dans des lieux exposés (Fig. 19).



**Figure 19** : Répartition géographique de la maladie de Lyme [28].

Aux États-Unis, les statistiques des CDC font état d'environ 10000 cas déclarés en 1991 et de plus de 23000 en 2002, soit une incidence annuelle d'environ 8,2 pour 100 000. Il faut souligner que cette évaluation sous-estimerait de 6 à 12 fois l'incidence réelle de l'affection. De grandes disparités régionales sont à noter, liées à l'écologie des tiques vectrices. Ainsi, une douzaine d'États du nord, du nord-est et de la côte Atlantique concentrent à eux seuls 95 % des cas déclarés en 2002 [27].

En Europe, la fréquence de la maladie est élevée, et possiblement aussi en progression, mais elle demeure assez mal connue. Elle s'accroît du sud au nord et d'ouest en est, avec une incidence annuelle variant approximativement de 0,3 pour 100 000 au Royaume-Uni à 130 pour 100000 en Autriche et à 137 pour 100000 en Slovénie [27].

### I.2.2. Vecteurs

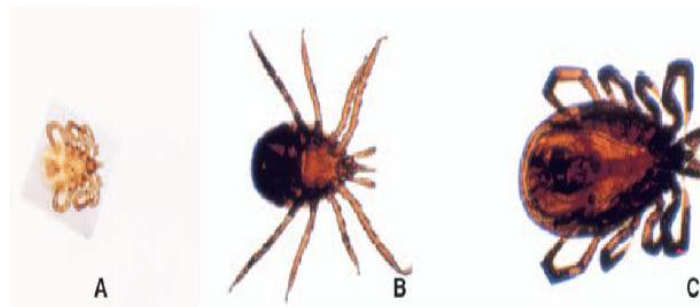
Le vecteur de la BL, qui transmet les souches pathogènes de *B burgdorferi sl*, est une tique dure du genre *Ixodes* qui peut véhiculer aussi d'autres agents pathogènes (*Babesia*, *Bartonella*...). Quatre espèces apparaissent comme les responsables essentielles de la contamination humaine par *B burgdorferi sl* : *I ricinus* en Europe, *I scapularis* à l'est de l'Amérique du Nord, *I pacificus* dans sa partie ouest, et *I persulcatus* en Asie tempérée et froide, au-delà de la région de Moscou (Tableau VII).

**Tableau VII** : Principales espèces de *B burgdorferi sl* pathogènes chez l'homme.

Espèces	Vecteurs	Localisation	Organotropisme
<i>B burgdorferi ss</i>	<i>Ixodes scapularis</i>	États-unis (est)	Articulations
	<i>Ixodes pacificus</i>	États-unis (ouest)	
	<i>Ixodes ricinus</i>	Europe	
<i>B garinii</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Europe	Système nerveux
	<i>Ixodes persulcatus</i>	Asie	
<i>B afzelii</i>	<i>Ixodes ricinus</i>	Europe	Peau (acrodématite chronique atrophiante)
	<i>Ixodes persulcatus</i>	Asie	



Ces acariens hématophages s'infectent eux-mêmes, ou transmettent *B burgdorferi* à l'occasion des repas qu'ils prennent sur leurs hôtes. Leurs repas sont prolongés plusieurs jours, et ils rythment le cycle du développement de la tique qui est organisé en trois stades: larve, nymphe, adulte (Fig. 20). Après une période quiescente, puis d'affût, les larves et les nymphes prennent ainsi un seul repas précédant leur mue ; seules les femelles adultes se nourrissent. Après ce repas, les larves muent en nymphes (à huit pattes) qui se nourrissent en mai-juin de l'année suivante, principalement, elles aussi, sur ces souris qui jouent le rôle essentiel de réservoir de germes. Les nymphes se transforment ensuite en adultes sexués dont l'hôte principal est un cervidé, *Odocoileus virginianus* ou *white-tailed deer*. Cet hôte n'assure pas de fonction de réservoir de germes où *B burgdorferi* peut survivre et se développer ; au contraire, son complément exerce un effet lytique sur *B burgdorferi*, ce qui pourrait contribuer à réduire la proportion de tiques infestées. Cependant, en définitive, il joue un rôle très important dans la perpétuation du cycle de la tique et dans sa dissémination. L'accouplement se produit en hiver et les œufs sont déposés au début du printemps. En Europe, le principal vecteur de *B burgdorferi sl* est *I ricinus*. *I uridiae* infeste les oiseaux de mer, pouvant contribuer à une transmission transcontinentale de *B burgdorferi*. *I ricinus* se nourrit sur des animaux très divers, en particulier sur de petits rongeurs mais aussi sur divers autres mammifères, oiseaux et reptiles. L'identification des espèces réservoirs pour *B burgdorferi sl* demeure imprécise.



**Figure 20** : Stades de développement d'*Ixodes ricinus*. A : larve, B : Nymphe, C : Adulte [27].

Si une faune sauvage adaptée est nécessaire, une humidité élevée est également indispensable à la survie des tiques vectrices, qui ont besoin d'un abri végétal les protégeant de la dessiccation. Cela contribue à expliquer leur absence dans les régions méditerranéennes.

Mais il faut souligner que les villes et leurs banlieues offrent des niches écologiques et qu'elles hébergent aussi, en zone d'endémie, de nombreuses tiques en quête de nourriture, dans les jardins privés, les parcs publics, les zones résidentielles périphériques qui s'étendent dans des espaces boisés et ruraux, etc [27].

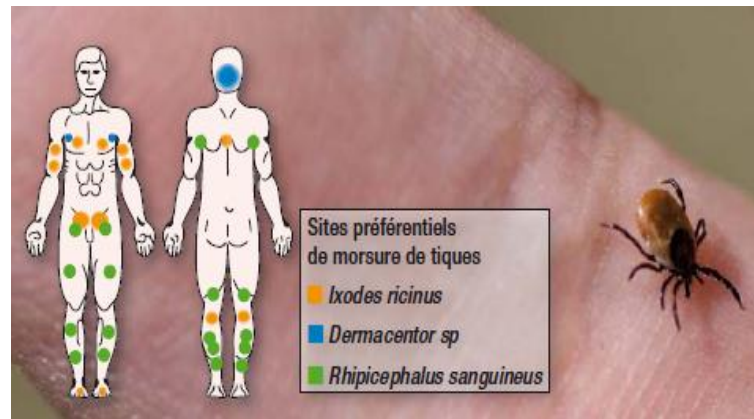
### I.2.3. Transmission : circonstances et mécanismes

L'homme est un hôte terminal pour *B burgdorferi*, dont il interrompt la transmission. En règle, il est contaminé par la morsure de tiques vectrices (Fig. 21, 22, 23), par l'intermédiaire de leur salive, pendant leur repas. Les nymphes sont le plus souvent en cause, bien que relativement moins infectées que les adultes, en raison de leur petite taille (1 mm) qui les soustrait à la vigilance des sujets exposés. Des contaminations transplacentaires et par transfusion sanguine sont possibles, mais l'allaitement n'est pas mis en cause.



**Figure 21** : Tique fixé sur la peau d'un chien [29]. **Figure 22** : Tique fixé sur son hôte humain [30].

L'homme s'infecte habituellement à l'occasion d'activités professionnelles ou de loisir dans les sites de prédilection des tiques : zones boisées et humides, prairies... Les agriculteurs, les travailleurs forestiers sont ainsi particulièrement exposés ; la manipulation de gibier (et non sa consommation), voire le contact d'animaux domestiques porteurs de tiques, peut être aussi une source de contamination. Les enfants et les sujets âgés sont les populations les plus exposées. La maladie se manifeste surtout en mai, juin, juillet et août, périodes d'activités dans des zones exposées et période de recherche de nourriture par les tiques.



**Figure 23** : Sites préférentiels de morsure de tiques [31].

Le mécanisme de la transmission de *B burgdorferi* de la tique aux mammifères, comme l'homme, apparaît complexe et remarquablement adapté à la survie du germe qui doit faire face à un brutal changement d'environnement, en pénétrant chez un hôte hostile à sang chaud. Avant que la tique ne se nourrisse sur son hôte, *B burgdorferi* demeure fixée sur les cellules épithéliales de l'intestin moyen grâce à la protéine OspA qui s'ancre sur un récepteur tick receptor for OspA (TROSPA).

L'afflux sanguin déclenché par le repas entraîne une augmentation de la température et une modification du pH ; il provoque la réplication du germe, son passage à travers la paroi intestinale dans l'hémolymphe jusqu'aux glandes salivaires de la tique, ainsi que son adaptation à la colonisation de l'hôte. Alors que l'expression d'OspA se réduit, le repas déclenche la synthèse d'OspC qui est indispensable à l'infection de l'hôte. Il provoque aussi l'expression d'autres protéines, entraînant l'adhérence du germe aux tissus (adhésines) ou s'opposant à sa destruction par l'activation du complément. En outre, *B burgdorferi* augmente la production d'une protéine salivaire de la tique, Salp 15, qui adhère au germe et interagit avec Osp C, ce qui protège le germe des défenses immunitaires de l'hôte. Le processus de migration et d'adaptation de *B burgdorferi* à son hôte demande au moins 2 jours, ce qui explique que la contamination ne soit pas immédiate dès la morsure et qu'elle ne constituerait un risque important qu'après 48 h d'attachement d'*I scapularis*. Toutefois, les données expérimentales indiquent que ce délai peut varier selon les espèces ; par exemple, il est possiblement plus court pour la transmission de *B afzelii* par *I ricinus* [27].

### **I.3. Physiopathologie**

Une fois dans la peau de l'hôte, la bactérie se multiplie et progresse de « proche en proche », créant ainsi la lésion annulaire typique. Dans un second temps, la dissémination est hémotogène avec des localisations secondaires préférentielles suivant l'espèce bactérienne (cutanées, articulaires, cardiaques, neurologiques). La réponse précoce du système immunitaire se fait par l'arrivée de polynucléaires neutrophiles et de macrophages. Leur action reste limitée et relativement inefficace dans le contrôle de l'infection. Ces cellules libèrent des cytokines responsables des symptômes généraux observés dans la phase précoce. In vitro, il a été démontré que la *Borrelia* stimule la production d'interleukine 1 et de « tumor necrosis factor » (TNF), cytokines qui semblent être à l'origine des symptômes inflammatoires observés dans la phase secondaire comme les rashes cutanés, les méningites, les myocardites et les arthrites. La réponse immunitaire spécifique n'a lieu que des semaines plus tard avec les immunoglobulines de type IgM qui atteignent un pic en 3 à 6 semaines, mais peuvent persister longtemps, puis les IgG et les IgA plusieurs semaines après. Cette réponse immunitaire entraîne une diminution notable du nombre de bactéries. Ces dernières pourraient demeurer en petit nombre dans certains sites, ce qui expliquerait la persistance des symptômes chez les patients non traités à la phase précoce. Cette survie dans des sanctuaires, malgré la réponse immunitaire, serait d'origine multifactorielle. *B burgdorferi* exprime à sa surface une protéine (VlsE) connue pour subir des variations antigéniques. Ainsi, quand des anticorps sont formés contre son épitope immunogène, cette protéine mute et échappe à la réponse immunitaire établie. Un second mécanisme est la persistance dans des sanctuaires où la réponse immunitaire ne parvient pas ou peu, tel le système nerveux central. Un troisième mécanisme récemment étudié consiste en une régulation négative de l'expression des antigènes sous la pression des anticorps, ce qui favorise la sélection de bactéries qui n'expriment pas cet antigène [26].

### **I.4. Etude clinique**

Chez l'homme, il semble qu'il existe une certaine spécificité clinique selon le génotype: *B burgdorferi ss* atteint préférentiellement les articulations et provoque des arthrites, *B afzelii*

donne surtout des atteintes cutanées et *B garinii* atteint le système nerveux (Tableau VIII) [26].

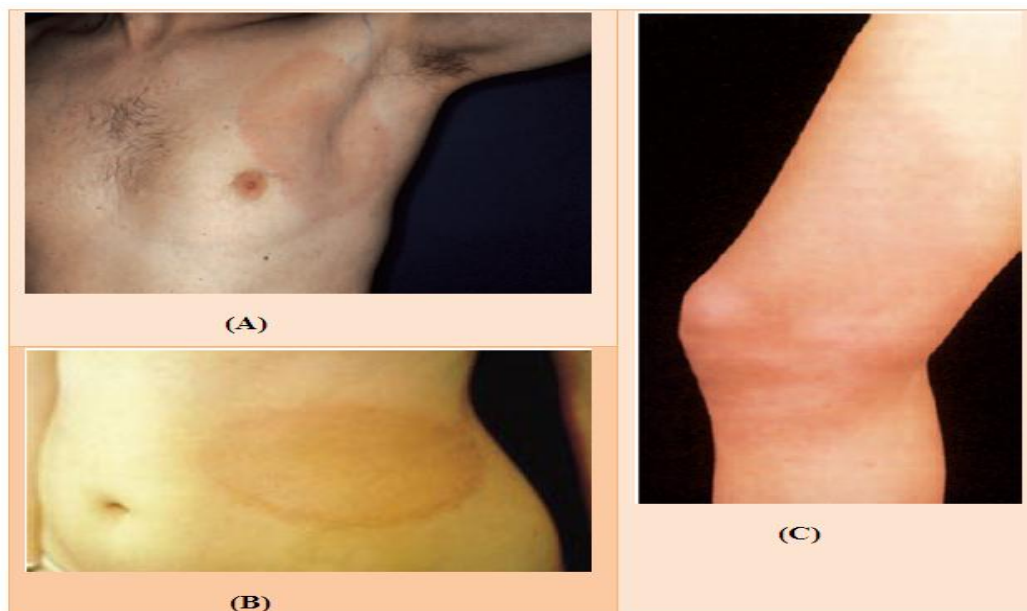
**Tableau VIII** : Clinique de la borréliose de lyme [26].

<b>Clinique</b>
<b>Phase primaire</b>
Érythème chronique migrant (ECM) : 3 à 30 jours après inoculation
Macule ou papule centrée sur la piqûre
Évolution centrifuge, bordure périphérique active
Diamètre atteignant 20 cm
Durée : 3-4 semaines
<b>Phase secondaire</b>
Après quelques semaines ou mois
Manifestations cutanées (ECM multiples) et générales
Arthralgies précoces, oligoarthritis des grosses articulations
Myocardite (blocauriculoventriculaire, insuffisance cardiaque), péricardite
Méningoradiculite, atteinte des nerfs crâniens, méningite lymphocytaire
<b>Phase tertiaire</b>
Des années plus tard
Acrodermite chronique atrophiante
Lymphocytome cutané bénin
Oligoarthritis chronique des grosses articulations, respect des poignets et des mains
Troubles neurologiques ou psychiatriques divers

#### **I.4.1. Phase primaire**

Elle est précoce et localisée. Elle consiste le plus souvent en un érythème migrant (EM) qui débute au point d'inoculation, 3 à 30 jours après la morsure. On le retrouve chez 90 % des patients contaminés dans un délai moyen de 7 à 17 jours après la morsure. Chez l'adulte, on le

retrouve préférentiellement sur les zones de striction des vêtements et sur les membres inférieurs alors qu'il touche surtout l'extrémité céphalique chez l'enfant. Sa description classique est celle d'une macule ou papule érythémateuse se transformant progressivement en lésion annulaire par extension centrifuge avec une zone centrale claire. Au centre, persiste souvent le site de la morsure pouvant prendre l'aspect d'une papule, d'une macule ou même d'un nodule érythémateux ou violacé parfois vésiculeux ou nécrotique. L'anneau est constitué d'un érythème vif, chaud, peu surélevé et le siège d'une desquamation bulleuse ou purpurique. Son plus grand diamètre en fin d'évolution atteint 15 à 20 cm (fig. 24). Dans 50% des cas, ces lésions sont asymptomatiques. Peuvent s'y associer un prurit, des brûlures, des douleurs. Il existe des adénopathies satellites dans 7 à 41 % des cas et des signes généraux dans 55 % des cas.

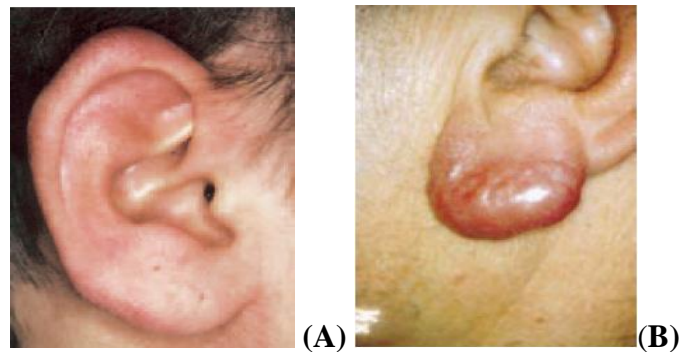


**Figure 24 :** Erythèmes migrants (**A** : erythème migrant axillaire : image caractéristique avec anneau érythémateux périphérique [27] ; **B** : Erythème de Lipschutz typique, il s'agit d'une lésion érythémateuse annulaire et centrifuge. Le centre de la lésion guérit alors que la bordure, souvent un peu surélevée et infiltrée, progresse [30] ; **C** : Erythème migrant de la face antérieure et distal de la cuisse droite [32].

L'évolution sans traitement se fait spontanément vers la guérison en quelques semaines mais avec des risques de lésions récurrentes ou de dissémination et donc de passage à la forme secondaire [26].

#### I.4.2. Phase secondaire

Elle résulte de la diffusion hémotogène de *Borrelia* et survient en moyenne 3 semaines plus tard. On retrouve à ce stade des atteintes cutanées comme l'érythème migrant multiple avec des lésions annulaires disséminées dont la sémiologie est identique à l'ECM initial mais de taille plus limitée et sans tendance migratrice. Le lymphocytome borrélien (fig. 25) est un nodule dermique ferme et lisse, d'aspect pseudotumoral. Il survient de quelques semaines à 10 mois après l'inoculation. Fréquent en Europe, on le trouve chez 1 à 2 % des adultes malades et environ 7 % des enfants. Il siège classiquement sur l'extrémité céphalique chez l'enfant et particulièrement le lobule de l'oreille, et au niveau des aréoles des mamelons et des organes génitaux externes chez l'adulte, et est associé à une ou plusieurs adénopathies satellites. Il existe des formes disséminées de micronodules d'évolution confluente. La sérologie à ce stade est positive dans trois cas sur quatre, et la biopsie cutanée retrouve un infiltrat dermique dense polymorphe nodulaire contenant une majorité de lymphocytes B, des plasmocytes, des macrophages, des éosinophiles et des mastocytes, autour d'un centre germinatif. La culture ou l'amplification par PCR est alors positive.



**Figure 25 :** lymphocytomes ; **A :** lymphocytome touchant le lobe de l'oreille droite [32] ; **B :** lymphocytome borrélien, nodule infiltré du lobule de l'oreille [30].

La neuroborréliose aiguë correspond à l'atteinte précoce du système nerveux central et associe de la fièvre, des myalgies, des céphalées, des douleurs cervicales et une photophobie, parfois même une confusion mentale. Le LCR n'est pas contributif. La méningite lymphocytaire est la complication la plus fréquente à ce stade. Le LCR retrouve une pléiocytose moyenne (100 à 200 cellules/mm<sup>3</sup>) à prédominance lymphocytaire mimant une

méningite virale, une protéinorachie entre 1 et 3 g/l avec une élévation des immunoglobulines. On peut retrouver des immunoglobulines spécifiques de *B burgdorferi*. Une méningoradiculite surviendrait au décours de 20 % des cas d'ECM. Elle débute souvent par des douleurs dorsales hautes, puis surviennent des radiculalgies avec ou sans atteinte motrice, des réflexes ou de la sensibilité. L'atteinte des myotomes ou des dermatomes est le plus souvent asymétrique et l'étude électrophysiologique montre une atteinte axonale prédominante. Le LCR est inflammatoire et présente une pléiocytose. Toutes les paires crâniennes peuvent être atteintes (à l'exception de la première) mais la plus fréquente est celle du nerf facial.

L'atteinte articulaire est variable dans sa présentation, ainsi que dans son intensité, allant des arthralgies simples, aspécifiques et fréquentes (50 à 70 % des cas) jusqu'à la synovite chronique invalidante. L'atteinte la plus typique est l'arthrite du genou ou une oligoarthrite asymétrique, survenant quelques semaines après la morsure. Le genou est inflammatoire mais le plus souvent modérément douloureux.

Les atteintes cardiaques sont décrites depuis 1980 aux États-Unis, et respectivement en 1982 et 1984, en Australie et en Europe. L'incidence de cette atteinte est de 4 à 10 % avec un sex-ratio de trois hommes pour une femme. Histologiquement, les autopsies et les biopsies effectuées ont démontré que toutes les couches du cœur peuvent être atteintes, l'atteinte type étant un infiltrat inflammatoire diffus transmural. L'atteinte valvulaire est extrêmement rare. Le plus souvent, les symptômes cardiaques s'associent à une altération de l'état général, des arthralgies et des troubles neurologiques, mais ils peuvent parfois être isolés. Les symptômes révélateurs sont les douleurs thoraciques, la dyspnée, la syncope et les palpitations. Dans une étude réalisée par le CDC sur 84 patients, on retrouvait : 69 % de palpitations, 19 % de troubles de la conduction, 10 % de myocardites, 5 % de dysfonction ventriculaire systolique. Le bilan peut retrouver des troubles de la repolarisation ou de la conduction, une cardiomégalie, une dysfonction ventriculaire gauche et, dans certains cas, une insuffisance cardiaque gauche sévère, mais la plupart du temps, l'atteinte myocardique est modérée et limitée [26].



### I.4.3. Phase tertiaire

Elle survient plusieurs mois à années après la morsure. Il existe à ce stade différentes présentations cliniques, le plus souvent centrées sur un pôle (neurologique, articulaire, cutanée). Aux États-Unis, c'est le plus souvent un tableau de mono- ou polyarthrite des grosses articulations lié à *B burgdorferi sensu stricto*. En Europe est décrit un tableau à expression essentiellement cutanée avec un ECM récidivant et une acrodermite chronique atrophiante (maladie de Pick-Herxheimer) (Fig. 26), liée à *B afzelii*.



**Figure 26 :** Acrodermatite chronique atrophiante d'Herxheimer, touchant la main et les doigts gauches [32].

La première description a été faite en 1883 en Europe. Chez une femme âgée apparaît une plaque érythémateuse cyanotique infiltrée, siégeant sur la face d'extension de membres (surtout inférieurs), dans les régions acrales ou autour des articulations. Après une multiplication progressive des lésions en direction des extrémités, les lésions deviennent très infiltrées et œdémateuses, souvent associées à un prurit et des sensations de brûlures. Ultérieurement survient une atrophie dermoépidermique séquellaire, avec une peau dont l'aspect devient celui du papier à cigarette, un réseau veineux sous-cutané visible, des plages de dépigmentation ou d'hyperpigmentation, et parfois des zones de desquamation. Le tissu cutané fibreux et sclérosé a perdu son élasticité. On retrouve souvent des adénopathies régionales, une asthénie et une perte de poids. On constate souvent une polyneuropathie sensitive plus symptomatique dans le territoire de l'acrodermatite chronique atrophiante (30 à 45 % des cas). Un signe clinique a une grande valeur sémiologique : l'hyperesthésie au choc des saillies osseuses sur le siège de la lésion. Parfois, les articulations sous-jacentes sont le siège d'arthrites, de luxations ou d'un épaissement de la corticale osseuse, après environ 3 ans d'évolution. L'examen de référence est la culture ou l'amplification par PCR à partir

d'une biopsie cutanée, dont l'histologie montrera un infiltrat dermique lymphoplasmocytaire périvasculaire ou périannexiel.

Différentes présentations neurologiques sont possibles. L'encéphalomyélite progressive survient essentiellement en Europe et reste une complication rare. Tous les signes déficitaires centraux ont été décrits, diffus ou locaux, avec ou sans troubles de la vigilance. La sérologie dans le LCR est fréquemment positive. L'EEG est perturbé et l'IRM montre des lésions de la substance blanche périventriculaire proches de celles observées dans la sclérose en plaques. Dans le LCR, on observe parfois une hyperprotéinorachie. L'encéphalopathie tardive associe des troubles mnésiques, une irritabilité importante, une labilité émotionnelle, voire un véritable état dépressif et des troubles du sommeil [26].

#### **I.4.4. Syndrome post-lyme**

Des séquelles tardives de la maladie ont été rapportées chez des patients traités pour l'EM ou pour des formes disséminées de la maladie. En dehors de rechutes proprement dites, ou de séquelles lésionnelles, le syndrome « post-Lyme » comprend une asthénie, des troubles de la mémoire, de la concentration, du sommeil, des difficultés de l'évocation du mot, des arthralgies et des myalgies. Ce syndrome se manifeste surtout lorsque la symptomatologie initiale a comporté des signes de dissémination neurologique (céphalées, cervicalgies) et lorsque l'antibiothérapie a été tardive. Cette symptomatologie, peu caractéristique, est statistiquement plus fréquente aux États-Unis, en cas d'antécédents de BL qu'en leur absence. Cependant, l'examen demeure objectivement normal et les performances cognitives ne sont pas altérées, selon l'évaluation effectuée en moyenne 6 ans après l'infection.

Cette symptomatologie résiduelle n'est pas assimilable à une fibromyalgie, à un syndrome dépressif ou à un syndrome de fatigue chronique. Cependant, la possibilité de fibromyalgies « secondaires » à la BL est discutée [27].

## **I.5. Diagnostic biologique**

### **I.5.1. Moyens biologiques**

#### **I.5.1.1. Examens biologiques non spécifiques**

Ils sont peu contributifs. L'apparition possible de facteurs rhumatoïdes, d'anticorps antinucléaires, d'immuns complexes circulants, d'anticorps antiphospholipides, contemporaine du développement de la réponse IgM spécifique reflète l'activation des lymphocytes B et constitue un facteur de confusion diagnostique [27].

#### **I.5.1.2. Mise en évidence directe du germe au microscope optique**

Elle est difficile et très souvent infructueuse, en particulier dans le tissu synovial. D'une manière générale, la microscopie n'est pas utilisée dans la conduite pratique du diagnostic. La mise en culture, malgré les progrès techniques actuels, s'avère difficile et longue. Peu employée, elle s'effectue à partir du LCR, d'échantillons cutanés, synoviaux, et exceptionnellement de biopsies endomyocardiques [27].

#### **I.5.1.3. Amplification génique par polymérase chain réaction (PCR)**

Elle permet de mettre en évidence, une séquence « cible » spécifique du génome de *B burgdorferi sl*, qu'elle amplifie et rend ainsi détectable. Les cibles potentielles sont multiples, chromosomiques (fla, par exemple) ou plasmidiques (OspA, par exemple). Cette technique est particulièrement bien adaptée à la recherche des différentes espèces de *B burgdorferi sl* en raison de sa spécificité et de sa capacité à détecter un très faible nombre de germes. Sa très grande sensibilité expose à des « faux positifs », par contamination, qu'il faut envisager en particulier si la recherche d'anticorps est négative en cas de suspicion de forme clinique tardive de la maladie. Inversement, la présence d'inhibiteurs dans l'échantillon testé, ou un défaut d'extraction de l'ADN peut entraîner de « faux négatifs ». Enfin, les cibles doivent être choisies compte tenu de la diversité génomique des espèces pathogènes. Pratiquement, la PCR offre un intérêt particulier dans le diagnostic des atteintes cutanées (biopsie cutanée) et dans celui des atteintes articulaires (ponction et/ou biopsie synoviale) où sa sensibilité est élevée. En cas de neuroborréliose, dans le LCR, la PCR est plus rarement positive, surtout après 2 semaines d'évolution. À noter que l'usage de la PCR n'est pas recommandé sur des

échantillons de sang ou d'urine. En cas d'arthrite, l'examen du tissu synovial est plus régulièrement positif que celui du liquide synovial, leur examen simultané offrant les meilleures performances. La séquestration intratissulaire des germes dans le tissu collagène ou des refuges intracellulaires (fibroblastes, macrophages) expliquerait que le tissu synovial se prête mieux à la détection de *B burgdorferi*, en particulier à celle de l'ADN chromosomique, alors que l'ADN plasmidique serait plus volontiers mis en évidence dans le liquide synovial où il peut être libéré. La positivité persistante de la PCR, après antibiothérapie, parfois signalée, laisse suspecter la persistance des germes et mérite d'être prise en compte dans l'attitude thérapeutique [27].

#### **I.5.1.4. Sérodiagnostic**

La recherche d'anticorps dirigés contre *B burgdorferi* *sl* demeure la base du diagnostic biologique de la BL et le complément généralement indispensable du diagnostic clinique.

En accord avec les recommandations américaines et européennes, cette recherche s'effectue en deux étapes. La première, de dépistage, fait appel aux tests immunoenzymatiques (ELISA), la suivante est réservée aux résultats douteux ou positifs qui demandent à être confirmés et précisés par immunoempreinte (Immunoblot, Western-Blot). Si la détermination de critères standardisés d'interprétation demeure difficile, les performances de ces techniques se sont accrues depuis l'introduction, comme source d'antigènes, d'antigènes recombinants et de peptides synthétiques au lieu de lysats cellulaires « soniqués » mal caractérisés.

Les tests de nouvelle génération incorporent des antigènes immunodominants hautement spécifiques des différentes espèces pathogènes et des antigènes uniquement exprimés *in vivo* (Vls E, OspC...). Cependant, l'interprétation demeure qualitative et le risque de réactions faussement positives, très variable selon les coffrets utilisés, persiste, notamment en cas de mononucléose infectieuse, de présence de facteurs rhumatoïdes...

Les anticorps IgM peuvent persister plusieurs mois, voire plusieurs années. Dans les manifestations tardives, les anticorps IgM sont souvent absents, alors que de multiples anticorps IgG sont en règle détectés ; la production isolée d'anticorps IgM laisse suspecter une sérologie faussement positive [27].

### I.5.2. Critères et conduite du diagnostic

Le diagnostic positif des différentes manifestations de la BL doit reposer, d'une manière générale, sur des critères stricts : critères cliniques suggérant une manifestation caractéristique de la maladie, et critères biologiques principalement sérologiques. Les critères définis en Europe clarifient la conduite du diagnostic en précisant l'usage adapté des moyens biologiques à l'ensemble des situations cliniques. Pour les principales d'entre elles, ces critères sont rapportés dans le Tableau IX.

**Tableau IX :** Critères diagnostiques de la maladie de Lyme en Europe [27].

<b>Manifestation clinique</b> <b>Caractéristique</b> <b>suggérant :</b>	<b>Arguments cliniques</b> <b>mineurs</b> <b>(facultatifs)</b>	<b>Signes biologiques majeurs</b> <b>(nécessaires)</b>	<b>Signes biologiques mineurs</b> <b>(facultatifs)</b>
<b>Érythème migrant (EM)</b>	Morsure de tique au même endroit	Aucun	Séroconversion ou détection d'IgM spécifiques (délai minimum 2 semaines)  PCR (ou culture) sur biopsie cutanée
<b>Neuroborréliose</b> <b>(radiculoneuropathie,</b> <b>méningite,</b> <b>Paralysie faciale)</b>	EM dans les antécédents ou simultané	Synthèse intrathécale d'anticorps anti- Bb	Lymphocytose dans le LCR  IgG anti- Bb dans le LCR  PCR ou culture dans le LCR
<b>Arthrite de Lyme</b>	-	IgG sériques spécifiques	PCR (ou culture) sur tissu et/ou Liquide synovial
<b>Acrodermatite atrophiante chronique</b>	-	IgG sériques spécifiques	Biopsie cutanée : histologie caractéristique  PCR ou culture

Bb : *B burgdorferi* s.l ; PCR : amplification génique par PCR ; Ig M : immunoglobuline M ; Ig G : immunoglobuline G.

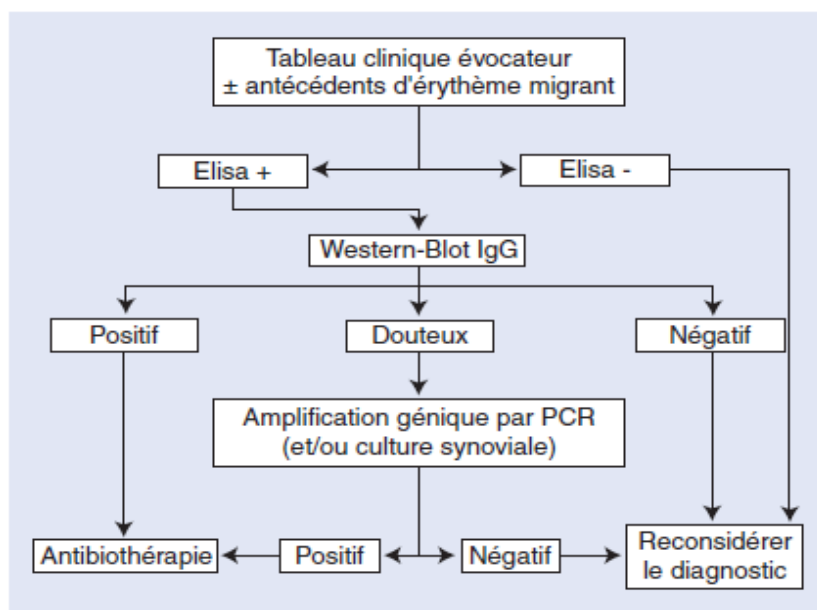
Il est important de souligner qu'une « sérologie positive » isolée ne suffit pas à fonder le diagnostic. En région endémique surtout, la séroprévalence est élevée dans la population

générale, notamment chez les sujets exposés par leur profession ou leurs loisirs ; elle correspond vraisemblablement pour une large part à des contacts cliniquement latents avec le germe et elle affaiblit la valeur prédictive de la sérologie.

En présence d'un EM caractéristique, un antécédent récent de morsure de tique au même endroit n'est pas toujours découvert et ce critère demeure facultatif. Aucun examen biologique n'est nécessaire au diagnostic si l'EM est typique. Si sa présentation est atypique, la sérologie sera utile, en particulier la recherche d'IgM spécifiques. Il faut souligner qu'elle reste négative pendant au moins 2 semaines ; la PCR sur une biopsie cutanée, voire la mise en culture, ainsi que le contrôle de la sérologie, peuvent être utiles. De plus, les arguments anamnestiques prendront toute leur valeur, surtout si la tique a été retirée tardivement. Aux États-Unis, le diagnostic de l'EM est compliqué par la « southern tick-associated rash illness » (STARI) qui provoque un érythème analogue à l'EM ; elle n'est pas due à *B burgdorferi* et est transmise par *Amblyoma americanum*. Le critère géographique est important pour la distinction, car le STARI s'observe dans des États du Sud, ce qui n'est pas le cas de la BL.

Le diagnostic de neuroborréliose a pour critère majeur la démonstration de la synthèse intrathécale d'anticorps anti-*B burgdorferi* qui requiert une analyse couplée du sérum et du LCR (index LCR/sérum). L'analyse du LCR est utile aussi, à la recherche d'une lymphocytose. En pathologie articulaire, il convient d'éviter de demander une recherche d'anticorps en dehors des cas clairement compatibles avec une BL, notamment en présence d'une polyarthrite rhumatoïde caractéristique et surtout en cas de fibromyalgie où l'exigence des patients est parfois pressante. Dans les cas difficiles, la PCR sur le liquide et/ou le tissu synovial trouve une bonne indication (la culture n'est possible que dans des laboratoires très spécialisés) (Fig. 27). La PCR sera utile pour confirmer une sérologie douteuse en présence d'un tableau articulaire caractéristique, ou en cas de sérologie positive en zone d'endémie, pour rattacher un tableau clinique atypique à une authentique BL.

Le diagnostic différentiel de l'arthrite de Lyme se pose, en particulier, avec les spondylarthropathies, en sachant que l'arthrite de Lyme n'est pas liée à l'antigène HLA B27 et que la présence d'anticorps IgG sériques est attendue [27].



**Figure 27** : Arbre décisionnel. Diagnostic de l'arthrite de lyme [27].

## I.6. Traitement

Il vise la guérison des manifestations cliniques actuelles et la prévention de manifestations ultérieures. Les modalités de l'antibiothérapie, selon la forme clinique et l'âge (adulte/enfant), revues par Stanek et Strle sont précisées dans le Tableau X.

**Tableau X** : Protocoles d'antibiothérapie proposés dans le traitement de la maladie de lyme selon Stanek et Strle [26].

	médicament	voie	Dose		Durée
			Adulte	Enfant	
<b>Erythème migrant et lymphocytome cutané</b>	Doxycycline <sup>a</sup>	P.O	2 × 100 mg	CIND	14 jours (10-21)
	Amoxicilline	P.O	3 × 500-1000 mg	25-50 mg kg <sup>-1</sup>	14 jours (10-21)
	Cefuroxime axetil	P.O	2 × 500 mg	30-40 mg kg <sup>-1</sup>	14 jours (10-21)
	Azithromycine <sup>b</sup>	P.O	2 × 500 mg	20 mg kg <sup>-1</sup>	1 <sup>er</sup> jour
1 × 500 mg	10 mg kg <sup>-1</sup>		4 jours		
<b>Neuroborrélioses</b>	Ceftriaxone <sup>c</sup>	I.V	2g	50-100 mg kg <sup>-1</sup>	14 jours (10-30)

	Pénicilline G	I.V	20 MU	0,25-0,5 MU/Kg	14 jours (10-30)
	Doxycycline <sup>a</sup>	P.O	2 × 100 mg ou 200 mg	CIND	21 jours (14-30)
<b>Arthrite de Lyme (intermittente ou chronique) et cardioborreliose</b>	Doxycycline <sup>a</sup>	P.O	2 × 100 mg	CIND	21 jours (14-30)
	Amoxicilline	P.O	3 × 500-1000 mg	25-50 mg kg <sup>-1</sup>	21 jours (14-30)
	Ceftriaxone	I.V	2 g	50-100 mg kg <sup>-1</sup>	21 jours (14-30)
<b>Acrodermatite chronique atrophiante</b>	Ceftriaxone	I.V	2g	50-100 mg kg <sup>-1</sup>	21 jours (14-30)
	Doxycycline <sup>a</sup>	P.O	2 × 1000 mg	CIND	21 jours (14-30)
	Amoxicilline	P.O	3 × 500-1000 mg	25-50 mg kg <sup>-1</sup>	21 jours (14-30)

P.O : per os; I.V : intraveineux; CIND : contre-indication; MU: millions d'unités.

<sup>a</sup> : la doxycycline est contre-indiquée chez la femme enceinte, pendant l'allaitement et chez l'enfant de moins de 9 ans.

<sup>b</sup> : l'azithromycine serait moins efficace que l'amoxicilline.

<sup>c</sup> : ou céfotaxime.

Peu d'études contrôlées fondent ces modalités de l'antibiothérapie et permettent de mieux les préciser. Selon Steere et al, en 2004, la doxycycline est l'antibiotique de premier choix pour traiter l'EM de l'adulte et l'amoxicilline (50 mg/kg/j) chez l'enfant. Administrer la doxycycline pendant 20 jours au lieu de 10, ou faire précéder la cure de doxycycline d'une dose unique de 2 g de ceftriaxone n'améliorerait pas l'efficacité du traitement antibiotique. En cas de neuroborreliose, Steere et al, recommandent une antibiothérapie intraveineuse par ceftriaxone à la dose de 2 g/j pendant 30 jours ; en cas d'arthrite, ils indiquent soit le schéma précédent de traitement par ceftriaxone, soit le recours à la doxycycline, mieux tolérée et moins onéreuse, pendant 30 à 60 jours. Dans les neuroborrelioses, les performances comparées de la ceftriaxone et de la doxycycline s'avèreraient cependant similaires. D'une manière générale, la tendance actuelle est d'allonger la durée de l'antibiothérapie des formes tardives, bien que la persistance de germes vivants soit incertaine.

Les résultats sont en règle excellents au stade d'EM, mais le traitement des manifestations tardives expose parfois à des échecs, peut-être plus fréquents si l'antibiothérapie est plus courte. Dans les arthrites en particulier, la réponse est souvent lente. Si la première cure d'antibiotiques échoue, la conduite à tenir demeure mal définie ; une



reprise de l'antibiothérapie est justifiée surtout si elle est argumentée par la positivité persistante de la PCR synoviale. En cas d'arthrite persistante après 2 mois d'antibiothérapie orale ou 1 mois d'antibiothérapie intraveineuse, et si la PCR est négative, Steere et al recommandent actuellement de recourir aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), aux disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) ou à la synovectomie arthroscopique qui a donné des résultats favorables dans une courte série. La corticothérapie est controversée ; localement, elle a parfois été utilisée dans des arthrites rebelles. Chez l'enfant, elle favoriserait un passage à la chronicité, mais a été proposée en cas d'antibiorésistance si la PCR est négative dans le liquide synovial.

L'antibiothérapie du syndrome « post-Lyme » est inefficace et non justifiée. Son traitement rejoint celui de la fibromyalgie et du syndrome de fatigue chronique [26].

## **I.7. Prévention**

À la suite d'une morsure de tique, il est impératif de vérifier le statut de la vaccination antitétanique.

### **I.7.1. Conduite à tenir**

Si les mesures préventives n'ont pu éviter la morsure, c'est au retour à la maison, lors de l'inspection systématique, que la tique est repérée. Il faut alors la retirer au plus vite (tableau XI). L'emploi d'alcool, d'éther ou de produit agressif est déconseillé : il amènerait la tique à régurgiter et augmenterait les risques de contamination.

**Tableau XI** : Conduite à tenir devant une morsure de tique [31].

<b>À faire</b>	<b>À éviter</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Utiliser de préférence une pince à tique (en vente en pharmacie) :</li> <li>. Attraper le corps de la tique le plus près possible de la peau;</li> <li>. Exercer deux à trois petites rotations de droite à gauche, puis extraire la tique en tirant d'un</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ne pas utiliser d'éther ni de vaseline, ni aucun produit pour faciliter l'extraction, cela risquerait de faire régurgiter la tique, ce qui augmenterait donc le risque d'infection.</li> <li>- Ne pas trop appuyer en cas d'utilisation d'une pince à épiler, cela pourrait sectionner le corps de</li> </ul>

mouvement constant, sans secousse, suivant l'axe selon lequel elle s'est fixée.

- À défaut, se servir d'une pince plate à bout rond ou bien d'une pince à épiler : veiller, dans ce cas, à tirer droit vers le haut et d'un coup sec, ceci afin d'éviter tout mouvement de torsion qui pourrait détacher la tête du corps.

- Désinfecter la plaie après l'extraction.

- Si la tête reste dans la peau, il faut la faire enlever.

la tique et laisser sa tête sous la peau.

L'emploi du Tire-tique doit être privilégié (Fig. 28). Plus classiquement, il est possible de retirer la tique en la saisissant fermement avec une pince à épiler, le plus près possible de ses pièces buccales, puis en la tirant sans produire de torsion. Il est également possible de s'en débarrasser avec les doigts, qu'il faut cependant impérativement ganter afin d'éviter le contact avec le sang de la tique, potentiellement contaminant.

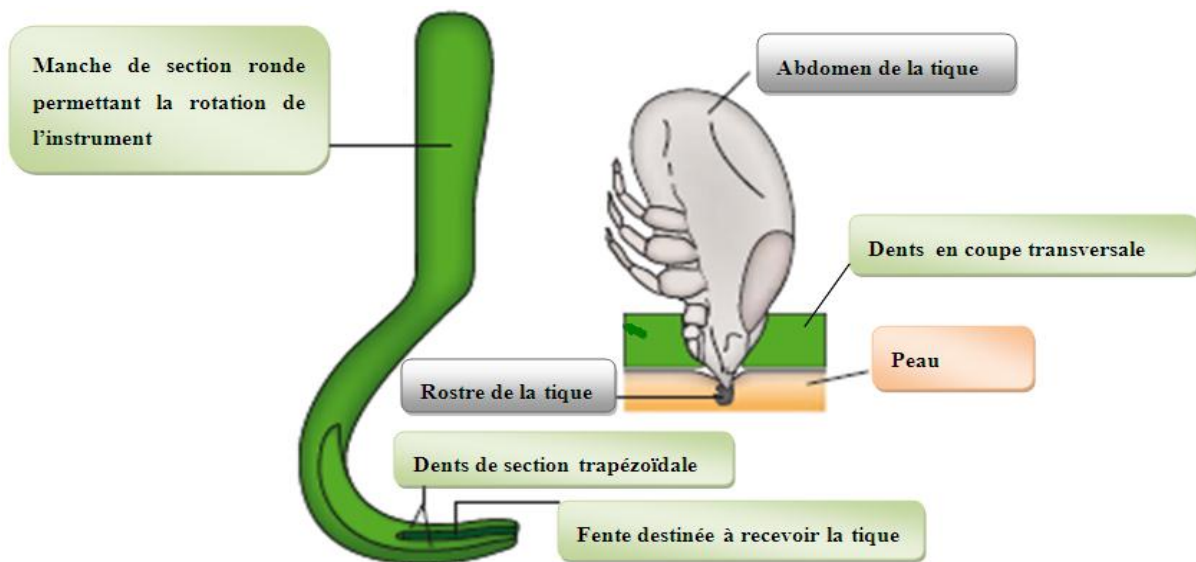


Figure 28 : Principe de fonctionnement du tire-tique [31].

Le retrait par traction comporte toutefois le risque de laisser les pièces buccales dans la peau. Par ailleurs, plusieurs travaux ont démontré qu'il fallait éviter de comprimer le corps de la tique afin que sa salive ne reflue pas vers la peau de l'hôte. L'emploi d'une pince à épiler présente donc quelques risques si la tique est trop petite ou si l'opérateur n'est pas assez adroit pour la saisir par les pièces buccales et non par le corps. Le crochet type Tire-Tique évite ces écueils : il combine une préhension sans compression du corps de la tique et un retrait par rotation [31].

### **I.7.2. Prévention**

La quête des tiques étant passive, la meilleure prévention reste encore d'adopter une conduite d'évitement, surtout lors des pics d'activité des tiques. Si la sortie ne peut être différée, il convient de prendre un certain nombre de précautions vestimentaires : se munir de vêtements clairs et couvrants, de chaussures fermées et de gants de couleur claire si l'on doit travailler manuellement, ainsi que d'un chapeau. Un répellent peut également être utilisé sur les vêtements ou sur la peau, à concentration correcte (N,N diéthyl-m-toluamide ou DEET à 30 %). Il faut toujours veiller à marcher de préférence au milieu des chemins et éviter le contact des branches basses. L'efficacité des mesures de prévention a été évaluée à 40 % pour ce qui est du port de vêtements adaptés et 20 % pour ce qui est des répellents. Les chiens et chats doivent également être traités préventivement.

Les tiques sont facilement repérées sur les vêtements de couleur claire et éliminées lors d'une inspection minutieuse. Les examens doivent être suffisamment fréquents et scrupuleux pour permettre de les retirer rapidement, avant qu'elles ne puissent mordre [31].

## II. LES RICKETTSIOSES

### II.1. Définition d'une rickettsiose

Une rickettsiose est une maladie infectieuse causée par une rickettsie, bactérie appartenant à la famille des *Rickettsiaceae* au sein de l'ordre des *Rickettsiales*. Les rickettsies avaient été initialement décrites comme des bactéries intracellulaires à Gram négatif colorées en rouge par la coloration de Gimenez. Ces dernières années, l'avènement des techniques de biologie moléculaire appliquées à la microbiologie a entraîné des remaniements considérables dans la classification de ce groupe hétérogène de bactéries. Ainsi, les « vraies rickettsioses » sont les maladies déterminées d'une part par les bactéries des genres *Rickettsia*, responsables des rickettsioses transmises par des arthropodes, principalement les tiques, d'autre part par les bactéries du genre *Orientia*, dont le seul membre, *Orientia tsutsugamushi*, est responsable du typhus des broussailles et enfin par les bactéries de la famille des *Anaplasmataceae*.

Les facteurs ayant vraisemblablement contribué à l'émergence des rickettsioses sont l'augmentation du contact homme-tique (voyages, séjour en forêt) et le développement des méthodes de diagnostic et d'identification des agents infectieux, en particulier l'utilisation des techniques de biologie moléculaire. De plus, de nombreuses rickettsies ont pour l'instant été isolées de tiques uniquement, mais pourraient dans l'avenir s'avérer pathogènes pour l'homme. La fièvre Q, zoonose due à *Coxiella burnetii*, et les bartonelloses sont causées par des bactéries récemment exclues de l'ordre des *Rickettsiales* [33].

### II.2. Rickettsioses éruptives

#### II.2.1. Etiologie

- **Classification**

On continue à distinguer deux groupes au sein du genre des *Rickettsia*, dont la différence était basée initialement sur les manifestations cliniques :

- Le groupe « typhus » comprenant *Rickettsia prowasekii*, agent du typhus exanthématique, *Rickettsia typhi* à l'origine du typhus murin et *Rickettsia canada*. Ces rickettsioses provoquent des fièvres éruptives, plus ou moins sévères.

- Le groupe des fièvres boutonneuses qui comporte de nombreuses espèces de rickettsies, dont les mieux connues sont *Rickettsia rickettsii*, agent de la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses, *Rickettsia conorii*, agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, *Rickettsia africae* à l'origine de la fièvre boutonneuse africaine, ou encore *Rickettsia australis*, agent de la fièvre du Queensland. Ce groupe est caractérisé cliniquement par l'association fréquente, mais non obligatoire, d'une fièvre éruptive à une plaie correspondant à la trace de l'inoculation de la rickettsie par l'arthropode vecteur, souvent une tique [34].

### • Bactériologie

Les rickettsies sont des bactéries intracellulaires strictes de 0,3 à 2,5 µm de longueur (jusqu'à 3 µm pour *Orientia tsutsugamushi*). Elles ne sont pas colorées par la coloration de Gram. Pour les mettre en évidence en microscopie optique, il faut avoir recours à la coloration de Gimenez utilisant la fuchsine basique et la coloration de Giemsa.

Structurellement, elles possèdent un cytosol entouré d'une membrane formée de trois couches, elle-même entourée par du glycocalyx ou slime. La multiplication des rickettsies se fait par scissiparité, uniquement en situation intracellulaire. Leur température optimale de croissance est de 32 °C pour les rickettsies du groupe boutonneux, 35 °C pour le groupe typhus et *O tsutsugamushi*. Le génome des rickettsies est constitué d'un chromosome circulaire [34].

### II.2.2. Epidémiologie

Les rickettsioses sont des infections transmises par des arthropodes vecteurs. Il s'agit soit d'acarien soit d'insectes. Ce sont les rapports existant respectivement entre l'homme, le vecteur, le micro-organisme et son réservoir qui vont déterminer la transmissibilité et l'épidémiologie des rickettsioses. Ces relations et tous les facteurs qui interviennent à chacun des niveaux expliquent probablement en grande partie les variations cliniques et épidémiologiques (répartition géographique, fréquence de l'infection chez l'homme, variations saisonnières) des rickettsioses.

Le principal vecteur des rickettsies du groupe boutonneux est la tique (sauf pour *R acari*, transmise par *Allodermanysus sanguineus*, acarien ectoparasite de souris). Pour les

autres rickettsioses, d'autres arthropodes jouent le rôle de vecteur : le pou de corps (*Pediculus humanus*), les puces et les cochenilles [34].

- **Réservoirs**

Dans la plupart des cas, le réservoir est représenté soit par l'homme pour *R prowasekii* à l'origine du typhus, soit par des mammifères comme le chien dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne. Dans certains cas, les arthropodes vecteurs peuvent aussi constituer le réservoir, ou jouer un rôle d'amplificateur du cycle bactérien.

Pour pouvoir constituer un réservoir de rickettsie du groupe boutonneux, il faut être un hôte habituel du vecteur donneur, être réceptif à la rickettsie et développer une rickettsiémie suffisamment longue pour être la source d'infection pour le vecteur réceptif.

Le réservoir de *R prowasekii*, agent du typhus, est l'homme alors que celui-ci ne présente pas les conditions habituelles indispensables au rôle de réservoir : l'infection est rare et quand elle se manifeste, il s'agit souvent de formes graves pour lesquelles il existe une mortalité élevée. Pourtant, c'est par l'intermédiaire d'une forme particulière de cette infection appelée maladie de Brill-Zinsser, que l'homme peut être réservoir et constituer le point de départ d'une nouvelle épidémie de typhus [34].

- **Vecteurs**

Le principal vecteur des rickettsies du groupe boutonneux est la tique. Pour les autres rickettsioses, d'autres arthropodes vecteurs sont possibles : le pou de corps (*Pediculus humanus*), les puces, voire les cochenilles (Tableau XII).

La spécificité avec le vecteur est variable selon les rickettsies. Dans certains cas comme pour *R conorii*, agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, il n'existe qu'un seul vecteur connu : *Rhipicephalus sanguineus*.

Il est cependant admis qu'un même vecteur ne peut pas héberger plusieurs types de rickettsies en même temps. Il semblerait effectivement qu'il existe des phénomènes de compétition entre différentes espèces de rickettsies chez un même hôte qui empêchent l'existence d'une co-infection.

La plupart des rickettsies pathogènes pour l'homme sont isolées des tiques dures (par opposition aux tiques molles ne possédant pas de chitine, structure anatomique conférant la rigidité du corps de la tique) des familles des *Ixodidae* (en particulier *I ricinus* et *I persulcatus*) et des *Amblyommidae* (*Rhipicephalus sanguineus*).

Le comportement des tiques est un élément déterminant dans la nature des symptômes et dans l'épidémiologie d'une rickettsiose. Par exemple, ce sont les stades immatures (larves et nymphes) de *R sanguineus* qui piquent l'homme le plus souvent. Or, à ce stade, les tiques sont plus actives durant les mois chauds (juillet et août) et déterminent ainsi le pic de fréquence observé au cours de la fièvre méditerranéenne boutonneuse.

Dans la rickettsiose africaine, l'agressivité des tiques vectrices et leur absence de spécificité vis-à-vis de leur hôte sont à l'origine de piqûres souvent multiples, ce qui se manifeste chez l'homme par la présence fréquente de plusieurs escarres d'inoculation [34].

#### • Répartition géographique des rickettsioses

Les rickettsioses sont présentes dans de nombreuses régions du monde. Leur présence est fonction de la présence de leur vecteur et de la répartition des réservoirs (Tableau XII). Certaines rickettsioses ont une distribution très large, englobant plusieurs continents (*R conorii*, *R helvetica*, *R rickettsii*), alors que d'autres ont une zone d'extension géographique très limitée (rickettsiose de l'île de Flinders).

Des études de séroprévalence ont pu montrer la présence probable chez l'homme, de rickettsies du groupe des fièvres boutonneuses dans de nombreuses régions du monde en dehors de la zone méditerranéenne : en Asie, en Amérique du Sud et centrale, en Afrique, en Australie.

Pour les rickettsies du groupe typhus, les études de séroprévalence montrent également leur présence sur plusieurs continents : en Asie, en Afrique et en Océanie.

**Tableau XII :** Caractéristiques cliniques et épidémiologiques des rickettsioses à tiques du groupe boutonneux.

<i>Rickettsia sp.</i>	Tiques vectrices reconnues ou potentielles	Nom de la maladie	Caractéristiques cliniques	Localisation
<i>Rickettsia rickettsii</i>	<i>Dermacentor andersoni</i> <i>Dermacentor variabilis</i> <i>Rhipicephalus sanguineus</i> <i>Amblyomma cajennense</i> <i>Amblyomma aureolatum</i>	Fièvre pourprée des montagnes rocheuses	Printemps et été, pas d'escarre, fièvre élevée, céphalées, pétéchies, douleurs abdominales, défaillance multiviscérale possible Formes graves et fatales sans traitement	États-Unis, Amérique du Sud
<i>Rickettsia conorii conorii</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Fièvre boutonneuse méditerranéenne	Maladie urbaine et rurale, éruption maculopapuleuse dans 97% des cas, escarre unique en général, formes sévères:1-5%	Sud de l'Europe, Afrique du Nord, Afrique subsaharienne
<i>Rickettsia conorii israelensis</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Fièvre boutonneuse d'Israël	Escarre plus rare que dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne (7%), maladie pouvant être sévère	Israël
<i>Rickettsia sibirica sibirica</i>	<i>Dermacentor nuttalli</i> <i>Dermacentor marginatus</i> <i>Dermacentor silvarum</i> <i>Haemaphysalis concinna</i>	Typhus à tiques De Sibérie	Maladie rurale, printemps et été, éruption (100%), escarre (77%), ADP	Russie, Chine
<i>Rickettsia australis</i>	<i>Ixodes holocyclus</i> <i>Ixodes tasman</i>	Typhus du Queensland	Maladie rurale, de juin à novembre, exanthème vésiculeux (100%), escarre (65%), ADP(71%)	Australie
<i>Rickettsia japonica</i>	<i>Ixodes ovatus</i> <i>Dermacentor taiwanensis</i> <i>Haemaphysalis longicornis</i> <i>Haemaphysalis flava</i>	Fièvre boutonneuse Japonnaise	Maladie rurale (cultures de bambous, activités agricoles), avril à octobre, peut être sévère	Japon
<i>Rickettsia conorii caspia</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> <i>Rhipicephalus pumilio</i>	Fièvre boutonneuse	Maladie rurale, escarre (23%), exanthème maculopapuleux (94%), conjonctivite (34%)	Astrakhan, Afrique subsaharienne



		d'Astrakhan		(Tchad)
<b><i>Rickettsia africae</i></b>	<i>Amblyomma hebraeum</i> <i>Amblyomma variegatum</i>	Fièvre à tiques africaine	Cas groupés chez les voyageurs, fièvre (88%), escarres multiples, ADP	Afrique, Antilles
<b><i>Rickettsia honei</i></b>	<i>Aponomma hydrosauri</i> <i>Amblyomma cajennense</i> <i>Ixodes granulatus</i>	Fièvre boutonneuse des îles Flinders	Maladie rurale, décembre et janvier, exanthème (85%), escarre (25%), ADP (55%)	Australie (Îles Flinders), Thaïlande, peut-être aux États-Unis
<b><i>Rickettsia sibirica mongolotimonae</i></b>	<i>Hyalomma asiaticum</i> <i>Hyalomma truncatum</i>		Peu de cas décrits en France (printemps) et en Afrique de Sud, escarre (75%), exanthème (63%), ADP (25%), lymphangite	Asie, France, Afrique
<b><i>Rickettsia slovaca</i></b>	<i>Dermacentor marginatus</i> <i>Dermacentor reticulatus</i>	TIBOLA	Fièvre et exanthème rares, escarre sur le Cuir chevelu, ADP cervicales	Europe, Afrique du Nord
<b><i>Rickettsia heilongjiangensis</i></b>	<i>Dermacentor silvarum</i>		Exanthème, escarre, ADP	Est de l'Asie
<b><i>Rickettsia aeschlimannii</i></b>	<i>Hyalomma marginatum marginatum</i> <i>Hyalomma marginatum rufipes</i> <i>Rhipicephalus appendiculatus</i>		Exanthème maculopapuleux, escarre	Maroc, Afrique du Sud, Corse, Espagne
<b><i>Rickettsia parker</i></b>	<i>Amblyomma maculatum</i> <i>Amblyomma americanum</i> <i>Amblyomma triste</i>		Escarres multiples, fièvre, exanthème	États-Unis, Amérique du Sud
<b><i>Rickettsia massiliae</i></b>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> <i>Rhipicephalus turanicus</i> <i>Rhipicephalus muhsama</i>		Exanthème maculopapuleux, escarre	Europe du Sud, Afrique

<i>Rickettsia conorii indica</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	<i>Indian tick typhus</i>	Escarre rare. Rash souvent purpurique. Modérée à sévère	Inde
<i>Rickettsia helvetica</i>	<i>Ixodes ricinus</i> <i>Ixodes ovatus</i> <i>Ixodes persulcatus</i> <i>Ixodes monospinus</i>		Serait impliqué dans les myopéricardites, cas documentés par les sérologies	Thaïlande, France, Espagne,  Italie, Europe de l'Est
<i>Rickettsia marmionii</i>	<i>Haemaphysalis novaguineae</i> , <i>Ixodes holocyclus</i>	Fièvre boutonneuse d'Australie	Février à juin, escarre et/ou exanthème maculopapuleux	Australie

ADP : adénopathie

### II.2.3. Physiopathologie

- **Mécanismes de pénétration et de diffusion dans l'organisme**

Les rickettsioses du groupe boutonneux se caractérisent cliniquement par la possibilité d'être reconnues grâce à leur escarre d'inoculation. Celui-ci correspond à la nécrose cutanée consécutive de la prolifération locale des rickettsies, provoquant les phénomènes de vascularite avec infiltration lymphoplasmocytaire périvasculaire et ischémie tissulaire. À partir de ce foyer initial, les rickettsies vont pouvoir disséminer par voie hématogène et provoquer des signes généraux avec des phénomènes de vascularite généralisée expliquant les signes cutanés : éruption maculopapuleuse voire purpurique. L'examen histologique de la peau révèle alors des occlusions vasculaires par thrombus de fibrine et infiltrat inflammatoire périvasculaire. Par ces mêmes mécanismes, d'autres organes peuvent être atteints au cours des formes graves de rickettsioses : atteintes hépatiques, pulmonaires, cérébrales, intestinales, myocardiques ou rénales.

Durant la dissémination par voie hématogène, les rickettsies intègrent les cellules endothéliales des petits et moyens vaisseaux, par des mécanismes d'adhésion et de pénétration faisant intervenir leurs protéines de surface (OmpA ou OmpB), ainsi qu'une activité enzymatique de type phospholipase. Une fois dans les cellules, les rickettsies sont capables de résister à la phagocytose. Elles quittent rapidement le phagosome après son

intégration cellulaire, pour se retrouver sous forme libre dans le cytoplasme où elles se multiplient par scissiparité. Grâce à leur capacité de polymériser l'actine cellulaire, les rickettsies du groupe boutonneux peuvent se mouvoir dans la cellule hôte. Elles sont capables d'envahir le noyau cellulaire, peuvent être expulsées par des mécanismes de projections cellulaires et passer d'une cellule à l'autre. Elles exercent une activité cytopathogène sur les cellules endothéliales qui desquament dans la circulation sanguine. Ceci a pour conséquence une altération des propriétés antithrombotiques de l'endothélium vasculaire et l'adhérence des plaquettes aux cellules endothéliales est augmentée. Ces mécanismes associés à une réaction lymphoplasmocytaire sont à l'origine d'une vascularite [34].

- **Réponse immunitaire**

Sur le plan immunitaire, les anticorps ne sont pas protecteurs dans les infections expérimentales chez l'animal. La réaction immunitaire déclenchée par les rickettsies est marquée par une augmentation du taux de TNF $\alpha$  (ce qui semble être corrélé à la sévérité de l'infection), par la production d'IFN $\gamma$  et par l'activation des lymphocytes T.

Au cours des infections à *O tsutsugamushi*, les réactions immunitaires croisées produites par un sérotype protègent contre une infection par les autres sérotypes ; cette protection est cependant transitoire [34].

## **II.2.4. Etude clinique des rickettsioses éruptives**

### **II.2.4.1. Rickettsioses à tiques**

#### **II.2.4.1.1. Fièvre boutonneuse méditerranéenne**

Elle est endémique dans les pays du pourtour méditerranéen. On la rencontre également dans quelques pays d'Afrique subsaharienne. Elle est due à *Rickettsia conorii conorii* et est transmise par la piqûre indolore de la tique brune du chien, *Rhipicephalus sanguineus*.

C'est une maladie saisonnière, estivale, urbaine et rurale, pouvant survenir de mai à octobre, principalement de juillet à septembre. La tique *Rhipicephalus sanguineus* est peu infectée par *R conorii*. De plus, elle a peu d'affinité pour l'homme et doit de plus rester fixée au moins 20 heures pour transmettre la maladie, ce qui explique une incidence relativement

faible de la maladie. Cependant, le pic d'incidence constaté en juillet et en août pourrait être dû à une augmentation de l'agressivité des tiques pour piquer l'homme quand la température extérieure augmente. En outre, *Rhipicephalus sanguineus* est apte à s'implanter dans des zones d'habitat artificiel, principalement en milieu urbain, après avoir été transportée par des chiens, ce qui explique l'émergence de cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne en dehors des zones et/ou des périodes habituelles.

Après une incubation muette d'environ 6 jours, le début est volontiers brutal et associe une fièvre supérieure à 39 °C, des frissons, des myalgies et des céphalées.

Le diagnostic peut alors être orienté par la découverte du chancre d'inoculation, l'escarre, présente dans 50 % à 75 % des cas. Typiquement, c'est une lésion croûteuse noirâtre, indolente, de 0,5 à 2 cm de diamètre, cernée d'un halo érythémateux (Fig. 29).



**Figure 29 :** Escarre d'inoculation dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne.

Elle peut être atypique, ayant un aspect de furoncle simple ou de croûte grisâtre de petit diamètre. L'examen permet parfois de retrouver la tique encore située sur cette zone. Rarement, l'escarre est remplacée par une conjonctivite unilatérale traduisant une contamination après manipulation de tiques infectées. À la phase d'état, 3 à 4 jours en moyenne après le début, survient une éruption érythémateuse maculopapuleuse parfois purpurique, qui débute en tous points du corps, se généralise en 1 à 3 jours, s'étend aux paumes des mains, à la plante des pieds, mais épargne en général la face (Fig. 30). Une asthénie et des algies diffuses sont associées. Si l'évolution est le plus souvent spontanément favorable en quelques jours, il existe une forme maligne (6 % à 7 % des cas), voire mortelle, et survenant sur certains terrains favorisants : sujets âgés, diabétiques, cirrhotiques, immunodéprimés ou ayant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).



**Figure 30** : Eruption de la fièvre boutonneuse méditerranéenne.

Les modifications biologiques sont fréquentes et aspécifiques (augmentation des transaminases, thrombopénie, leucopénie ou hyperleucocytose, anémie) [33].

#### **II.2.4.1.2. Rickettsiose à *Rickettsia slovaca***

C'est une rickettsiose émergente en Europe. Le premier cas d'infection à *R slovaca* a été rapporté en France chez une patiente piquée par une tique *Dermacentor marginatus*. La maladie se manifeste par des adénopathies occipitales ou cervicales, et une escarre au niveau du cuir chevelu. Le syndrome est appelé communément appelé tick borne lymphadenopathy (TIBOLA). En effet, *Dermacentor marginatus* pique l'homme au niveau du cuir chevelu et c'est là que se trouvera l'escarre d'inoculation (Fig. 31). Une alopecie est souvent observée après cicatrisation de l'escarre. Une fièvre peut être observée au début de l'infection. La moitié des patients décrit un syndrome grippal associant arthralgies, myalgies, céphalées et sueurs [33].



**Figure 31** : Infection à *R slovaca*. Escarre d'inoculation dans le cuir chevelu.

#### **II.2.4.1.3. Fièvre à tique africaine**

Due à *Rickettsia africae*, c'est l'une des rickettsioses les plus récemment décrites et probablement l'une des plus fréquentes dans le monde.

Les vecteurs sont les tiques *Amblyomma variegatum*, en Afrique de l'ouest, en Afrique centrale et au nord-est de l'Afrique, et *Amblyomma hebraeum* dans le sud de l'Afrique. Ces tiques du bétail tolèrent en fait une très grande variété d'hôtes mammifères, sauvages ou domestiques, qu'elles attaquent, et sont responsables de la très grande majorité des piqûres de tique chez l'homme en Afrique subsaharienne. Les études de séroprévalence en Afrique témoignent d'une forte présence de la maladie partout où ces tiques se trouvent. Du fait de son caractère bénin, elle est probablement sous-estimée. La maladie associe une ou plusieurs escarres noirâtres témoignant des piqûres de nombreuses *Amblyomma*. L'éruption n'est présente que dans 50 % des cas et peut prendre un aspect vésiculeux. La fièvre à tique africaine doit également être envisagée chez des voyageurs revenant des Antilles et de la Réunion [33].

#### **II.2.4.1.4. Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses**

Elle sévit en Amérique du Nord (États-Unis et Canada), en Amérique centrale et en Amérique du sud. Elle est due à *Rickettsia rickettsii*. Les signes cliniques sont comparables à ceux de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, mais l'escarre d'inoculation est en règle générale absente. En outre, environ 10 % des formes sont anéruptives. Dans l'ouest des États-Unis, le vecteur est la tique des bois, *Dermacentor andersoni*, tandis que *Dermacentor variabilis*, une tique du chien est le vecteur principal dans l'est. *R. rickettsii* peut également infecter d'autres espèces de tiques dont certaines piquent l'homme comme *Rhipicephalus sanguineus* qui a été récemment identifiée comme vecteur potentiel de *R. rickettsii* [33].

#### **II.2.4.1.5. Autres rickettsies du groupe boutonneux transmises par les tiques**

Les caractéristiques des autres rickettsioses du groupe boutonneux transmises par les tiques sont résumées dans le Tableau XII.

## II.2.4.2. Autres rickettsioses éruptives

### II.2.4.2.1. Typhus épidémique dû à *Rickettsia prowazekii*

Il est transmis à l'homme par les poux de corps (*Pediculus humanus corporis*) qui survivent dans les vêtements au contact du corps profitant du froid et du manque d'hygiène pour se multiplier (Fig. 32).



Figure 32 : Pou du corps sur les vêtements.

*Rickettsia prowazekii* est transmis soit par contact avec les déjections de poux infectés en cas de lésions de grattage dues au prurit déclenché par leurs piqûres, soit par inhalation ou contact des muqueuses ou conjonctives avec ces fèces ou des poux écrasés. Actuellement, dans le monde, le typhus à poux reste un problème dans les hautes terres d'Afrique (Éthiopie, Nigeria, Burundi), d'Amérique centrale, d'Amérique du Sud et d'Asie.

L'incubation dure une semaine environ et le début est brutal. L'invasion associe un frisson solennel à des céphalées intenses, des myalgies et une fièvre à 40 °C. Il n'y a pas d'escarre d'inoculation. Une éruption maculopapuleuse apparaît ensuite dans 20 % à 60 % des cas. Les complications neurologiques ou cardiaques font la gravité de la maladie et 30 % des patients sans traitement décèdent. Sous antibiothérapie spécifique (doxycycline), l'apyrexie est obtenue en 48 heures [33].

### II.2.4.2.2. Typhus murin ou typhus endémique

Il est dû à *Rickettsia typhi*. Les rats sont réservoirs et leurs puces *Xenopsylla cheopis* transmettent la maladie à l'homme par les déjections, inhalées ou pénétrant la peau par des lésions de grattage, ou par piqûre. La répartition du typhus murin est mondiale.

L'incubation varie de 7 à 14 jours. La maladie est peu sévère et les signes sont peu spécifiques : fièvre et céphalées sont fréquentes, mais l'éruption, souvent transitoire ou non

remarquée, est absente dans la moitié des cas. Des signes biologiques non spécifiques sont fréquents. Moins de la moitié des patients rapportent un contact avec des puces ou des rats. Sans traitement, la fièvre disparaît en 7 à 15 jours et en 48 heures sous antibiotique [33].

#### **II.2.4.2.3. Fièvre boutonneuse à puces ou « cat flea typhus »**

Elle est due à *Rickettsia felis*. C'est une maladie émergente incomplètement décrite. Son agent, *R. felis*, a été détecté dans de nombreuses espèces de puces à travers le monde, y compris les puces de chiens et de chats du genre *Ctenocephalides*. L'infection semble ubiquitaire, d'autant que les puces pourraient être réservoir de la bactérie. Une fièvre ou une escarre ont été rapportés dans certains cas documentés [33].

#### **II.2.4.2.4. Rickettsiose vésiculeuse**

Elle est due à *Rickettsia akari* et est transmise par *Liponyssoides sanguineus*, acarien ectoparasite des souris également détecté chez l'écureuil. L'incubation est de 7 à 10 jours. Au niveau du site d'inoculation apparaît en général une papule rouge et indolore devenant vésiculeuse, une adénopathie satellite pouvant être parfois retrouvée. Le début est brutal avec une fièvre élevée, accompagnée de frissons, de myalgies, d'une anorexie et d'une photophobie. L'éruption apparaît habituellement en 3 jours mais elle peut être concomitante des premiers signes cliniques. Elle est d'abord maculopapuleuse puis vésiculeuse et enfin croûteuse. La maladie évolue généralement vers la guérison en 3 semaines en l'absence de traitement et ne laisse aucune cicatrice. Des céphalées et une asthénie peuvent persister une à deux semaines. Des cas de rickettsioses vésiculeuses ont été rapportés principalement aux États-Unis, en Croatie, en Slovénie, en Ukraine, en Afrique du Sud et récemment en Turquie [33].

#### **II.2.4.2.5. Typhus des broussailles ou « scrub typhus »**

Il est dû à *Orientia tsutsugamushi* dont il existe plusieurs souches. La maladie est connue en Asie du Sud-Est, au Japon, dans les îles du Pacifique ouest, au Pakistan, en Astrakhan en Inde et au nord de l'Australie. Les vecteurs de la maladie sont des acariens du genre *Leptotrombidium*. Leurs piqûres peuvent être plus ou moins douloureuses selon l'espèce et on peut retrouver plusieurs sites de piqûres. L'incubation varie de 5 à 20 jours. La



maladie débute brutalement et associe fièvre, céphalées et myalgies. L'examen peut alors retrouver une petite plaie ou vésicule au lieu d'inoculation, qui deviendra l'escarre, et qui est drainée par une adénopathie sensible. Le tableau clinique habituel comporte des céphalées, des myalgies, une fièvre élevée supérieure à 39 °C en plateau pendant 10 jours environ et surtout une polyadénopathie généralisée (85 %). On peut retrouver une escarre (50 %), une injection conjonctivale. En revanche, l'éruption est inconstante (34 %). Elle apparaît vers le 3<sup>e</sup> jour de la maladie, atteint le tronc, les membres et la face, et disparaît vers le 7<sup>e</sup> jour. Elle est maculeuse ou maculopapuleuse. Une hépatosplénomégalie peut exister (30 %). Des signes biologiques non spécifiques sont fréquents. En dehors des cas sévères, l'évolution est favorable en 2 à 3 semaines. La mortalité varie de 0 à 30 % selon le terrain, la localisation géographique et la souche. L'antibiothérapie précoce permet une guérison rapide et sans séquelle [33].

### **II.2.5. Diagnostic**

Le diagnostic des rickettsioses repose en premier lieu sur une hypothèse clinique chez un patient présentant une fièvre éruptive. Dans le groupe des fièvres boutonneuses, on cherche à l'interrogatoire la notion de piqûre de tique qui précède de 4 à 10 jours le début des symptômes cliniques. À l'examen clinique du patient, il convient de rechercher attentivement l'escarre d'inoculation ou tache noire, qui constitue l'élément sémiologique le plus spécifique des rickettsioses.

Les données biologiques non spécifiques ont surtout été étudiées au cours de la fièvre boutonneuse méditerranéenne et de la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses. Elles peuvent orienter le diagnostic en montrant volontiers des anomalies hématologiques accompagnées de troubles de la coagulation dans les formes sévères. L'anémie est classique au cours des rickettsioses, et d'origine probablement multifactorielle. Le décompte des leucocytes oriente peu puisqu'ils peuvent être abaissés ou augmentés. En revanche, la thrombopénie est fréquemment notée. Des anomalies biochimiques sont souvent présentes au cours des fièvres pourprées des montagnes Rocheuses et des fièvres boutonneuses méditerranéennes : hyponatrémie très fréquente, hypokaliémie, augmentation de la créatinine, hypoprotéïnémie et protéinurie.

L'augmentation des transaminases et des lactico-déshydrogénases (LDH) est aussi souvent notée.

Des critères, épidémiologiques, cliniques et biologiques peuvent être utilisés pour préciser le diagnostic (Tableau XIII).

La confirmation du diagnostic se fait par des méthodes spécifiques : sérologie, biologie moléculaire ou culture [34].

**Tableau XIII :** Score pour l'aide au diagnostic de fièvre boutonneuse méditerranéenne. Un total des points correspondant aux critères du patient supérieur à 25 est compatible avec un diagnostic présomptif de fièvre boutonneuse.

Critères	Points
<u>Critères épidémiologiques</u>	
Vie ou séjour en zone endémique	2
Survenue entre mai et septembre	2
Contact certain ou probable avec des tiques de chien	2
<u>Critères cliniques</u>	
Fièvre supérieure à 39°C	5
Escarre	5
Éruption maculopapuleuse ou purpurique	5
Deux des critères précédents	3
Les trois critères précédents	5
<u>Critères biologiques non spécifiques</u>	
Plaquettes < 150 G/l	1
SGOT ou SGPT > 50UI/l	1
<u>Critères bactériologiques</u>	
Isolement de <i>R conorii</i> du sang	25
Détection de <i>R conorii</i> dans la peau en immunofluorescence	25

<u>Critères sérologiques</u>	
Sérum unique et Ig totales 1:128	5
Sérum unique, IgG 1:128 et IgM 1:64	10
Variation de quatre dilutions du titre entre deux sérums à 2 Semaines d'intervalle	20

### II.2.5.1. Sérologie

La sérologie est la technique de diagnostic spécifique la plus souvent utilisée en routine. Elle nécessite en général la réalisation de deux tests à quelques semaines d'intervalles afin de mettre en évidence une ascension du taux des anticorps.

Ce sont les protéines externes rOmpA et rOmpB, de haut poids moléculaire, qui sont le support du sérotypage des rickettsies. Les spécificités intergroupes et interespèces des divers antigènes peuvent être mises à profit pour le diagnostic sérologique. *R prowazekii* et *R typhi* partagent de nombreux antigènes solubles ou épitopes et il n'est pas possible de les distinguer en utilisant des antisérums polyclonaux.

La technique de référence est actuellement l'immunofluorescence indirecte (IFID) qui permet de détecter à la fois des IgG et des IgM. Au cours des fièvres pourprées des montagnes Rocheuses, la sensibilité est de 84,6 à 100 % et la spécificité de 99,8 à 100 %. Au cours des fièvres boutonneuses méditerranéennes, la sensibilité passe de 46 % si elle est réalisée 5 à 9 jours après le début des symptômes, à 100 % si elle est réalisée 1 mois après le début des symptômes. Cependant, cette technique ne permet pas toujours de différencier le type de rickettsie en cause.

Des techniques Elisa, d'absorption croisée, et de western blot peuvent venir compléter les tests de dépistage pour préciser l'espèce de rickettsie en cause, en particulier entre *R prowazekii* et *R typhi*.

Cependant, des réactions croisées sont possibles et il est difficile parfois de préciser avec certitude l'espèce responsable d'une infection.

La cinétique des anticorps a été étudiée au cours des fièvres boutonneuses méditerranéenne et africaine. La médiane de séroconversion après le début des symptômes est de 25 jours pour les IgM au cours de la fièvre boutonneuse africaine, et de 28 jours pour les IgG. Au cours de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, ces mêmes médianes de séroconversion sont respectivement de 16 et 22 jours. Il est par conséquent recommandé, pour affirmer le diagnostic, de réaliser un contrôle sérologique vers la 4<sup>e</sup> semaine après le début des symptômes.

Le diagnostic sérologique nécessite une interprétation tenant compte des possibles réactions croisées entre les différentes espèces de rickettsies. L'IFID ne permet en général que de distinguer les fièvres du groupe boutonneux de celles du groupe typhus. En cas de réaction croisée, on peut considérer comme étant probablement en cause l'espèce de rickettsie pour laquelle le taux d'anticorps (IgG ou IgM) dépasse de deux fois au moins le taux des anticorps détectés pour les autres espèces. Si aucun des titres d'anticorps n'est suffisamment élevé, on fait appel aux techniques d'immunoempreinte et d'adsorption croisée qui viennent alors préciser l'espèce qui est en cause [34].

#### **II.2.5.2. Isolement des rickettsies**

Il s'agit de la technique de référence. Elle consiste à déposer le matériel que l'on souhaite analyser sur une lamelle de verre, support d'une culture de fibroblastes human embryonic lung. Cette lamelle est située au fond d'un tube, ce qui lui permet d'être centrifugée pour faciliter la pénétration des rickettsies dans les cellules. Après remplacement de l'inoculum par du milieu de culture, les rickettsies sont révélées par IFD sur la lamelle. Différents types de prélèvements peuvent être traités aussi : sang, biopsies cutanées, arthropodes vecteurs. Cette technique est peu sensible du fait du risque de perte des isolats de rickettsie lors des différents passages d'un milieu cellulaire à l'autre [34].

#### **II.2.5.3. Techniques histochimiques et immunohistochimiques**

Les méthodes immunohistochimiques peuvent être intéressantes pour mettre en évidence des rickettsies sur des tissus fixés dans le formol ou la paraffine, par exemple sur des biopsies cutanées d'escarre ou dans d'autres tissus en faisant appel à des anticorps polyclonaux ou monoclonaux. La détection est précoce, ce qui les rend particulièrement

intéressantes au cours des formes sévères, où le pronostic est dépendant de la rapidité de mise en place du traitement. Ces méthodes peuvent aussi être rétrospectives sur tissus fixés. Cette technique peut aussi être appliquée sur des prélèvements sanguins, dans lesquels on peut séparer des cellules endothéliales circulantes contenant des rickettsies, à l'aide de billes magnétiques couplées à un anticorps anticellules endothéliales humaines. La sensibilité de cette méthode est estimée à 50 % pour des patients en phase aiguë et le nombre de cellules détectées est corrélé à la sévérité de la maladie [34].

#### **II.2.5.4. Techniques de biologie moléculaire**

L'apport des techniques de type PCR est très intéressant pour le diagnostic des rickettsioses, du fait des difficultés inhérentes aux techniques de culture. La plupart des rickettsies peuvent être mises en évidence grâce à ces techniques, dans le sang ou dans des biopsies cutanées. Les prélèvements de la tache noire au cours des rickettsioses du groupe boutonneux sont les plus informatifs. Les primers amplifiés appartiennent à divers gènes incluant ompA, ompB, gltA (citrate synthétase), et le gène D. Le gène codant l'ARN 16S ribosomique a aussi été utilisé.

La valeur diagnostique de ce type de test est difficile à établir en l'absence de standardisation du fait des nombreux paramètres de variabilité (cibles, techniques multiples de PCR...). Les meilleurs résultats sont obtenus sur des prélèvements biopsiques cutanés réalisés au cours des fièvres boutonneuses, avec une PCR « suicide » qui avait une spécificité de 100 % pour une sensibilité de 68 % [34].

#### **II.2.6. Traitement**

La plupart des tests in vitro ont concerné *R. conorii* et *R. rickettsii*, mais d'après les différentes données disponibles, il ne semble pas y avoir de grandes différences de sensibilité d'une espèce à l'autre de rickettsies. Les antibiotiques efficaces in vitro sont ceux ayant une bonne pénétration intracellulaire, à savoir les tétracyclines, notamment la doxycycline, le chloramphénicol, la rifampicine, les fluoroquinolones, certains macrolides comme la josamycine, la roxithromycine et la pristinamycine.

L'érythromycine, les bêtalactamines, les aminosides et le cotrimoxazole sont inefficaces.

Les études cliniques confirment que la doxycycline est actuellement la molécule de référence.

La durée classique de traitement est de 7 jours ou 2 jours après apyrexie. Cependant, la doxycycline à 2 × 200 mg/j durant 24 heures a montré une efficacité équivalente à 10 jours de tétracycline. Cela permet d'accepter ces choix thérapeutiques courts même chez l'enfant de moins de 8 ans, en raison du faible risque d'effets secondaires pour des traitements de courte durée.

Le chloramphénicol, molécule classiquement utilisée, doit être abandonné au profit de molécules moins toxiques en raison des risques importants d'aplasie médullaire. En cas de rickettsiose sévère, les fluoroquinolones semblent être une alternative intéressante (ciprofloxacine 750 mg 2 fois/j pendant 5 j). En traitement long de 7 jours et à la dose de 2 × 750 mg/j, la ciprofloxacine est aussi efficace que la doxycycline.

Parmi les macrolides qui ont l'avantage de pouvoir être utilisés chez l'enfant et les femmes enceintes, la josamycine (1 g toutes les 8 h chez l'adulte et 25 mg/kg 2 fois/j chez l'enfant, durant 5 j) a montré une efficacité équivalente à la doxycycline en traitement de 24 heures dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne. Elle constitue le traitement de choix chez la femme enceinte et chez l'enfant. La clarithromycine et l'azithromycine semblent avoir une efficacité satisfaisante (15 mg/kg/j en deux prises pendant 7 j pour la clarithromycine et 10 mg/kg/j en une prise quotidienne pendant 3 j pour l'azithromycine).

La rifampicine présente des concentrations minimales inhibitrices (CMI) très proches de celles de la doxycycline. Son utilisation in vivo est plus décevante. Elle a été comparée en traitement de 5 jours à 10 mg/kg 2 fois/j à la doxycycline en traitement de deux doses de 200 mg en 24 heures. Dans le groupe rifampicine, les symptômes se sont améliorés plus lentement et des cas d'échecs ont été notés [34].

### II.2.7. Prophylaxie

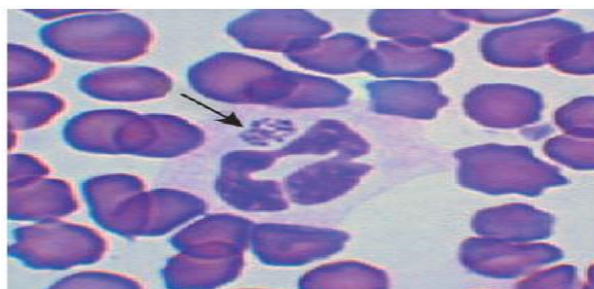
Les mesures prophylactiques dépendent du type de rickettsiose considéré. Il n'y a pas de moyen adapté à toutes les rickettsioses.

La lutte contre la transmission peut s'envisager dans certains cas, en particulier au cours du typhus, par l'intermédiaire de la lutte contre les poux de corps. L'amélioration des conditions d'hygiène est un bon moyen de prévention contre le typhus. De même pour le typhus murin, la lutte contre la prolifération des rats, réservoir de la maladie, est importante.

Pour les rickettsioses du groupe des fièvres boutonneuses, la lutte contre les tiques vectrices est plus difficile. Seules les mesures de protection contre les tiques peuvent avoir un impact, en particulier au cours de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, en utilisant des répulsifs chez les chiens qui constituent l'un des réservoirs [34].

### II.3. Ehrlichioses et anaplasmoses

Les ehrlichioses et anaplasmoses définissent un groupe d'infections bactériennes de distribution cosmopolite causées par des bactéries intracellulaires de la famille des *Anaplasmataceae* et pour la plupart transmises par piqûre de tique. Ces micro-organismes parasitent les cellules hématopoiétiques, principalement polynucléaires et monocytes, et occasionnent des syndromes fébriles d'évolution parfois sévère, associés à la présence d'amas bactériens intracellulaires identifiables sur un simple frottis sanguin (Fig. 33). Ces bactéries sont connues depuis 1935 en pathologie vétérinaire, avec l'isolement de *R canis* (renommée depuis *Ehrlichia canis*) à partir d'un chien tunisien infesté par les tiques *Rhipicephalus sanguineus*, mais leur implication en pathologie humaine est de démonstration beaucoup plus récente.



**Figure 33** : Frottis sanguin montrant un polynucléaire avec morulae d'*Ehrlichia equi* (flèche).

Actuellement, cinq espèces ont une pathogénicité démontrée chez l'homme :

- *Neorickettsia sennetsu*, découverte en 1954 au Japon, était impliquée dans la fièvre ganglionnaire, dont le dernier cas a été décrit il y a plus de 25 ans ;

- *Anaplasma phagocytophilum*, cause l'anaplasmose granulocytaire humaine (AGH), ancienne ehrlichiose granulocytaire humaine), maladie décrite aux États-Unis en 1994 puis en Europe en 1997 ;

- *Ehrlichia chaffeensis*, l'agent de l'ehrlichiose monocytique humaine (EMH) décrite pour la première fois aux États-Unis en 1987, n'a été isolée qu'en 1991 ;

- une nouvelle espèce proche d'*E. canis* semble être l'agent responsable de l'ehrlichiose humaine vénézuélienne (EHV) ;

- Enfin, *Ehrlichia ewingii* occasionne une ehrlichiose granulocytaire aux États-Unis.

D'autres espèces viendront probablement rallonger cette liste dans les années à venir, dont certaines sont probablement déjà référencées pour leur implication vétérinaire, comme *Ehrlichia ruminantium* [35].

### II.3.1. Etiologie

#### II.3.1.1. Nouvelle classification phylogénique

La famille *Anaplasmataceae*, comporte les genres *Wolbachia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma* et *Neorickettsia*, et correspond aux *ehrlichiae*, bactéries occupant un compartiment intravacuolaire.

- **Genre *Neorickettsia* (1953)**

L'espèce type est *Neorickettsia helminthoeca* (1953), agent du salmon poisoning, un syndrome fébrile touchant les canidés et les ours d'Amérique du Nord se nourrissant de saumon infesté par un parasite lui-même infecté par la bactérie. Ce genre intègre également deux anciennes bactéries du genre *Ehrlichia* rebaptisées à présent *Neorickettsia sennetsu* (agent de la fièvre ganglionnaire chez l'homme) et *Neorickettsia risticii* (responsable de l'ehrlichiose monocytique équine). Le degré de similarité des gènes de l'ARNr 16S de ces espèces est d'au moins 94,9 % [35].



- **Genre *Anaplasma* (1910)**

La classification de 2001 propose l'unification de *E phagocytophila* (ancien *Cytoecetes phagocytophila* et agent chez les moutons de la « fièvre des pâtures » ou tick borne fever), *E equi* (agent de l'ehrlichiose granulocytaire équine) et de l'« agent de l'ehrlichiose granulocytaire humaine (HGE) » sous le terme *A phagocytophilum*. La maladie causée chez l'homme est ainsi rebaptisée AGH. Aux espèces *Anaplasma marginale* (agent de l'anaplasmose bovine) et *Anaplasma centrale*, le genre joint également à présent les espèces *Anaplasma bovis*, *Anaplasma platys*. Toutes ces espèces présentent un degré de similarité d'au moins 96,1 % sur l'ARNr 16S. L'espèce type reste *A marginale* (1910). Certains auteurs proposent donc de séparer *A phagocytophilum* du genre *Anaplasma* et de le reclasser dans un nouveau genre nommé « *Cytoecetes* » [35].

- **Genre *Ehrlichia* (1945)**

Ce genre regroupe les espèces anciennement nommées *E canis* (donnant l'ehrlichiose canine ou pancytopenie canine tropicale, ainsi que l'EHV, causée par une espèce très proche), *Ehrlichia muris*, *Ehrlichia ovis*, *E chaffeensis* (agent de l'EMH), *E ewingii* (agent de l'ehrlichiose canine granulocytaire et d'une ehrlichiose humaine) et *Candidatus « Ehrlichia walkerii »* (récemment détecté de tiques récoltées sur des patients asymptomatiques). L'ancienne *Cowdria ruminantium* est reclassée dans ce genre, renommée *Ehrlichia ruminantium*. Toutes ces espèces sont unies par un degré de similarité sur le gène codant l'ARNr 16S d'au moins 97,7 %. L'espèce type est *E canis* [35].

- **Genre *Wolbachia* (1936)**

L'analyse des gènes codant l'ARNr 16S des différentes *wolbachiae* isolées montre un degré de similarité d'au moins 95,6 %. On considère donc actuellement, en dépit de la très large diversité génétique au sein du genre *Wolbachia*, qu'une seule espèce persiste : *Wolbachia pipientis* [35].

### II.3.1.2. Bactériologie

- **Morphologie des *Anaplasmataceae***

*Les Anaplasmataceae* sont classées dans les  $\alpha$ -protéobactéries et sont des bactéries intracellulaires strictes. La coloration de Gram est négative. Elles sont non mobiles et mesurent entre 0,2 et 2  $\mu\text{m}$  de diamètre. Elles résident et se multiplient dans des vacuoles intracytoplasmiques. Elles forment ainsi des agrégats bactériens nommés morulae (« mûre » en latin), visibles en microscopie optique par les colorations Diff Quick, Wright ou Giemsa sous la forme d'inclusion arrondie de 1 à 7  $\mu\text{m}$  de diamètre prenant une teinte pourpre violine (Fig. 33) [35].

### II.3.2. Épidémiologie générale des *Anaplasmataceae*

#### II.3.2.1. Vecteurs : les tiques dures

*Wolbachia* et *Neorickettsia* mis à part, les bactéries de la famille des *Anaplasmataceae* sont transmises par piqûre de tiques dures. Ainsi, l'épidémiologie des maladies qui en découlent est-elle intimement liée à la bioécologie de ces tiques vectrices. Ces arthropodes hématophages de la classe *Arachnida* sont de distribution quasi universelle et parasitent toutes les classes de vertébrés. L'homme n'est lui qu'un hôte accidentel, qui peut lors de la piqûre être contaminé par les bactéries qui circulent habituellement entre tiques et populations animales.

Les repas de sang, qui durent habituellement plusieurs jours, sont indolores. On considère qu'un repas de 48 heures au moins est nécessaire à la tique pour s'infecter efficacement à partir d'un animal bactériémique. La concentration des bactéries circulantes influe également sur cette transmission animal-tique. Une fois dans la tique, les *Ehrlichia* et *Anaplasma* se multiplient dans presque tous les compartiments de son organisme et sont transmises au stade suivant (transmission transstadiale) comme cela a été montré pour *E. canis*.

La transmission des bactéries de la tique à l'homme ou aux autres vertébrés en cas de piqûre repose sur deux facteurs : une durée de piqûre minimale, que les études chez la souris

estiment de l'ordre de 36 heures et une dose minimale infectante. Des études expérimentales semblent indiquer que les nymphes et les tiques adultes sont les plus contaminantes [35].

### II.3.2.2. Réservoirs

Les réservoirs des bactéries des genres *Ehrlichia* et *Anaplasma*, sont les mammifères sur lesquels se nourrissent ces tiques. L'aptitude de ces hôtes mammifères à constituer un réservoir repose sur plusieurs conditions : une densité de population suffisante dans le biotope de la tique au moment de sa période d'activité, un taux élevé d'infestation par les tiques, qui dépend de l'affinité de la tique pour l'animal, et enfin une longue durée de bactériémie chez ces animaux, favorisant l'infection des tiques lors de la piqûre [35].

### II.3.2.3. Répartition géographique

Les infections animales à *Anaplasmataceae* sont très largement distribuées dans le monde. Cependant, à chacun des cycles enzootiques impliquant tique et hôte animal correspond une niche écologique particulière. L'épidémiologie des infections humaines à *Ehrlichia* et *Anaplasma* étant indissociable de ces cycles enzootiques entre tiques et réservoirs animaux, la répartition géographique de chacune de ces infections est donc limitée. De façon intéressante, et à l'exception de l'EHV, toutes n'ont été isolées que dans les régions tempérées que sont l'Europe et l'Amérique du Nord (Tableau XIV).

**Tableau XIV** : Caractéristiques épidémiologiques des ehrlichioses et anaplasmoses humaines.

	<b>Anaplasrose granulocytaire Humaine (États-Unis 1994 ; Europe 1997)</b>	<b>Ehrlichiose monocytique humaine (États-Unis 1991)</b>	<b>Ehrlichiose granulocytaire « ewingii » (États-Unis 1999)</b>
Espèce bactérienne	<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (1999) (anciens <i>Ehrlichia phagocytophila</i> , <i>E. equi</i> et agent HGE).	<i>Ehrlichia chaffeensis</i> (1991)	<i>Ehrlichia ewingii</i> (1992)
Répartition	États-Unis (surtout nord-est et centre-ouest) Europe surtout centrale (Slovénie, Croatie, Autriche, Pologne) et du Nord (Suède, Norvège, Pays-Bas) mais aussi Espagne, Italie et France.	États-Unis uniquement (sud-est, centre-sud et moitié sud de la côte atlantique)	États-Unis uniquement (moitié est des États-Unis, Missouri notamment)

Vecteurs	États-Unis est : <i>Ixodes scapularis</i> États-Unis ouest : <i>I pacificus</i> Europe : <i>I ricinus</i>	<i>Amblyomma americanum</i>	<i>Amblyomma americanum</i>
Hôtes animaux et réservoirs *	Rongeurs* Cervidés* Bétail, chevaux, chiens, chats, renards	Cervidés* Chiens, renards, loups, coyotes	Cervidés* Chiens, renards, loups, coyotes
Cellules infectées	Polynucléaires neutrophiles	Monocytes	Polynucléaires neutrophiles
Saisonnalité	Printemps, été	Printemps, été	Printemps, été
Nombre de cas rapportés	> 1 700	> 1 500	= 8
Piqûre ou exposition aux tiques connue	45 à 85 %	69 %	90 %

Les facteurs de risque d'infection humaine comprennent :

- La pénétration dans le biotope des tiques au cours de leur période d'activité, la piqûre de tiques, ou le contact avec des animaux potentiellement porteurs de tiques ;
- Une forte population de tiques vectrices dans ces biotopes, avec un taux d'infection par la bactérie important, ainsi qu'une forte population d'animal réservoir ;
- Une affinité importante de l'espèce de tique vectrice pour l'homme ;
- La susceptibilité individuelle à la bactérie [35].

### II.3.3. Anaplasmose granulocytaire humaine

#### II.3.3.1. Spécificités bactériologiques d'*Anaplasma phagocytophilum*

Les autres caractéristiques bactériologiques de la bactérie ont déjà été décrites. D'une taille de 1,6 Mpb environ, le génome d'*A phagocytophilum* est actuellement presque entièrement séquencé. Il comporte notamment le gène *rrs* codant l'ARNr 16S et communément utilisé pour le diagnostic moléculaire, ou encore le répertoire de pseudogènes

codant la MSP2, important antigène de surface. Comme *E chaffeensis*, *A phagocytophilum* ne possède pas les gènes permettant la biosynthèse ou la modification du cholestérol nécessaires au maintien de son intégrité membranaire, ce qui l'oblige donc à extraire le cholestérol des membranes cellulaires. De même qu'*E chaffeensis* et *Neorickettsia sennetsu*, *A phagocytophilum* n'est pas non plus capable de fabriquer le lipide A, composant essentiel du lipopolysaccharide [35].

### II.3.3.2. Physiopathologie

- **Survie intracellulaire, immunité et échappement immunitaire**

Le principal ligand présent à la surface des polynucléaires neutrophiles cibles auxquels *A phagocytophilum* se fixe est PSDL-1 (CD162). La bactérie y adhère en partie grâce à la MSP2 qui fait probablement partie d'un complexe d'adhésion. Après internalisation de la bactérie, l'endosome cesse sa maturation et ne devient donc jamais acide. La bactérie se divise ensuite jusqu'à la lyse cellulaire ou jusqu'à sa libération qui permettent alors l'infection d'autres cellules. Les mécanismes immunitaires de contrôle de la croissance bactérienne reposent largement sur la production d'IFN $\gamma$ . Chez l'homme, l'infection s'accompagne d'une réponse cytokinique accrue en IFN $\gamma$  et en IL10, mais basse en TNF $\alpha$ , en IL1 $\beta$  et en IL4, ce qui suggère une activation des macrophages. Les souris dépourvues de lymphocytes T et B infectées par *A phagocytophilum* succombent, contrairement aux souris sauvages.

La MSP2, protéine la plus abondante au sein d'*A phagocytophilum*, est codée par une famille de multigènes permettant une diversité antigénique importante grâce à des mécanismes de conversion génétique. Cette diversité, sélectionnée par pression immunitaire, joue un rôle probablement important dans la persistance de la bactérie au sein des réservoirs animaux via des mécanismes d'échappement immunitaire. Il est cependant notable que cette diversité s'exprime même en l'absence de pression immunitaire. De manière intéressante, la variabilité de MSP2 chez *A marginale* permettrait même d'expliquer la possibilité de co-infection du bétail par deux souches bactériennes différentes.

La protéine ankA présente une diversité de séquence dépendante de la région géographique sans corrélation clinique retrouvée à ce jour. Cette protéine, capable de migrer à

travers les membranes bactériennes, lysosomale et nucléaire, forme un complexe avec la chromatine au sein du noyau des neutrophiles infectés ainsi qu'avec les séquences d'ADN riches en bases adénine et thymine. Cette caractéristique n'a pas encore non plus d'implication démontrée dans la régulation de l'expression génique [35].

- **Pathogénie et immunité**

Chez l'homme, *A phagocytophilum* infecte en général moins de 2 % des polynucléaires neutrophiles, et on observe une discordance entre charge bactérienne et modifications anatomopathologiques, ce qui est confirmé sur modèle murin. Diverses études chez la souris suggèrent que les lésions histologiques de l'infection à *A phagocytophilum* seraient moins dues à la bactérie qu'à la production d'IFN $\gamma$ . En parallèle, une batterie de chémokines sont relarguées dans la circulation, qui pourraient permettre le recrutement de nouveaux polynucléaires neutrophiles prêts à être infectés à leur tour, conférant ainsi une survie accrue à la bactérie et accroissant la concentration sanguine des cellules infectées pouvant être transmises à une nouvelle tique lors d'une piqûre suivante. Le renforcement attendu de la production d'IFN $\gamma$  pourrait également aggraver les lésions tissulaires.

Les autres modifications phénotypiques des neutrophiles parasités associent un défaut d'adhésion endothéliale et de transmigration tissulaire, de mobilité, de dégranulation, de respiration oxydative et de phagocytose. Un retard dans le déclenchement de leur apoptose concourt à la circulation prolongée des neutrophiles parasités, favorisant ainsi la transmission des bactéries aux tiques lors du repas de sang.

Ainsi, les différentes réponses de l'hôte, au lieu de participer uniquement à l'élimination des bactéries et au contrôle de l'inflammation, participent également aux réactions pro-inflammatoires et aux lésions tissulaires, ainsi qu'à la poursuite du cycle enzootique [35].

### **II.3.3.3. Etude clinique**

- **Présentation clinique**

L'AGH se manifeste schématiquement sous la forme d'un syndrome fébrile inexplicable printanier ou estival dans un contexte de piqûre de tique. Cliniquement, la maladie est souvent impossible à distinguer de l'EMH, qui elle, ne sévit qu'aux États-Unis.

L'âge des patients s'étend de 11 à 73 ans avec une médiane à 38 ans en Europe, et entre 43 et 60 ans aux Etats-Unis. Les hommes sont significativement plus touchés que les femmes (sex ratio à 2 aux États-Unis, plus proche de 1 en Europe). Les cas surviennent entre avril et octobre, avec un pic en juillet. La plupart des patients rapportent une piqûre de tique précédant les symptômes. L'incubation dure de 5 à 21 jours, avec une médiane à 11 jours.

Une méta-analyse publiée en 2005 synthétise la présentation clinique de 685 patients, à partir de dix études américaines ou européennes. La présentation la plus courante est un syndrome pseudo-grippal aigu et sévère associant une sensation de malaise (94 %), une fièvre (supérieure à 38,5 °C) d'allure non spécifique (92 %), des frissons, des céphalées importantes (75 %), des myalgies généralisées (77 %). Des arthralgies sont présentes chez 58 % des patients. Une toux peut être retrouvée (19 %) et quelques cas d'AGH se sont même révélés sous la forme de pneumopathies atypiques, notamment en France et un syndrome de détresse respiratoire aigu est possible. Les manifestations digestives restent rares, avec nausées (38 %), vomissements (26 %), douleurs abdominales et diarrhée (16 %). L'éruption et la confusion sont également considérées comme des signes rares. Le rash, non systématiquement localisé près du site d'inoculation, est non spécifique et peut prendre un aspect allant d'un simple érythème jusqu'à celui d'une éruption pustuleuse [35].

#### • **Données biologiques et paracliniques**

La Leuconeutropénie et thrombocytopénie sont fréquemment, mais non constamment retrouvées (respectivement 49 et 71 %). L'anémie est plus rare (37 %) et habituellement légère. Une lymphocytose relative est possible. Ces anomalies régressent habituellement en 14 jours environ, plus rapidement en cas de traitement par doxycycline.

Une cytolysé hépatique modérée prédominant sur les aspartate aminotransférases est courante (71 %). Une élévation de la LDH a été notée chez tous les cas testés, et une discrète insuffisance rénale est fréquente. Une élévation de la CPR est constante [35].

#### • **Évolution**

En Europe, la durée de la fièvre est de 2 à 11 jours, avec une médiane à 10 jours. Aux États-Unis, la majorité des patients traités par doxycycline sont guéris en 7 jours et en cas

d'absence de traitement, la durée moyenne des symptômes est de 9 jours. Elle semble cependant pouvoir s'étendre sur plusieurs semaines, prenant alors la forme d'une fièvre prolongée inexplicite, qui n'a cependant jamais été prouvée.

En Europe comme aux États-Unis, l'hospitalisation est nécessaire dans environ 50 % des cas et est associée à un âge avancé, une polynucléose, une lymphopénie, une anémie, la présence de morulae et une immunodépression sous-jacente. La forme américaine de l'AGH semble plus sévère que la forme européenne. Les complications possibles comportent : l'insuffisance respiratoire associée au syndrome de détresse respiratoire aigu, le choc septique, la CIVD avec syndrome hémorragique, la rhabdomyolyse, la myocardite, l'insuffisance rénale aiguë et les infections opportunistes. Des manifestations neurologiques, principalement périphériques, sont possibles, mais contrairement à l'ehrlichiose monocytique humaine il n'a jamais été documenté de méningite ou de méningoencéphalite. Sept décès sont recensés à ce jour, tous aux États-Unis, avec comme principal facteur de risque le retard diagnostique et thérapeutique [35].

#### **II.3.3.4. Diagnostic**

L'absence de spécificité dans le tableau clinicobiologique de l'AGH rend son diagnostic indissociable d'un certain nombre d'examens de laboratoire.

- **Diagnostic non spécifique**

Le diagnostic d'AGH doit être évoqué devant tout syndrome grippal après piqûre d'*Ixodes* et/ou en zone d'endémie pour la maladie de Lyme. Chez ces patients, le diagnostic est d'autant plus probable qu'il existe une importante leucopénie et/ou thrombopénie.

En Europe, un diagnostic différentiel à prendre en compte est l'encéphalite à tique, une infection virale transmise par piqûre de tique et endémique en Europe Centrale, Europe du Nord et Europe de l'Est.

Plusieurs méthodes diagnostiques spécifiques sont possibles, de disponibilité et de sensibilité variées (Tableau XV) [35].



**Tableau XV** : Sensibilité relative des tests diagnostiques pour l’anaplasmose granulocytaire humaine selon le stade de la maladie.

Test diagnostique	Délai après le début des symptômes (jours)				
	0-7	8-14	14-30	30-60	> 60
Frottis sanguin	Moyenne	Faible	–	–	–
Culture	Moyenne	Faible	–	–	–
PCR	Moyenne	Faible	Faible	–	–
Sérologie	–	Moyenne	Forte	Forte	Forte

• **Frottis sanguin**

Cette méthode simple et peu coûteuse permet lorsqu’elle est positive, d’apporter une aide déterminante au diagnostic d’AGH. Le frottis sanguin a une excellente spécificité, mais sa sensibilité reste insuffisante. La rentabilité du frottis est plus importante s’il est réalisé précocement, au cours de la première semaine des symptômes (Tableau XV), et l’absence de morulae n’exclut donc pas le diagnostic. Leur présence, en revanche, rend le diagnostic d’AGH fort probable (Tableau XVI).

Les morulae sont des inclusions intracytoplasmiques classiquement arrondies de 2 à 7 µm de diamètre, mais pouvant varier grandement dans leur forme et leur taille (Fig. 33). Elles prennent une teinte pourpre violine, plus foncée que la chromatine adjacente.

**Tableau XVI** : Proposition de définition pour les cas d’anaplasmose granulocytaire humaine.

Cas confirmé	<p>Syndrome fébrile avec piqûre de tique ou exposition aux tiques en zone d’endémie</p> <p><i>Et</i></p> <p>Séroconversion pour <i>Anaplasma phagocytophilum</i> (augmentation des titres d’anticorps d’un facteur d’au moins 4, entre phase aiguë et convalescence) <sup>a</sup></p> <p><i>Ou</i></p> <p>PCR spécifique pour <i>Anaplasma</i> positive dans le sang, avec confirmation par séquençage <sup>b</sup></p>
--------------	---

	<p><i>Ou</i></p> <p>Isolement d'<i>A phagocytophilum</i> par hémoculture en milieu cellulaire</p>
Cas probable	<p>Syndrome fébrile avec piqûre de tique ou exposition aux tiques en zone d'endémie</p> <p><i>Et</i></p> <p>Titre des anticorps anti- <i>Anaplasma phagocytophilum</i> stable entre phase aiguë et convalescence <sup>a</sup> mais supérieur à au moins 4 fois le seuil de positivité</p> <p><i>Ou</i></p> <p>PCR spécifique pour <i>Anaplasma</i> positive dans le sang sans séquençage de confirmation <sup>b</sup></p> <p><i>Ou</i></p> <p>Morulae intracytoplasmiques sur frottis sanguin</p>

<sup>a</sup> : Par immunofluorescence indirecte dans un laboratoire de référence ou par le kit MRL Diagnosis<sup>®</sup>

<sup>b</sup> : PCR au moyen des sondes spécifiques de référence.

### • Sérologie

La sensibilité des tests sérologiques reste moyenne à forte en fonction de la chronologie de leur réalisation par rapport au début des symptômes (Tableau XV). Les anticorps ne sont détectés que 10 jours après le début des symptômes et la sérologie n'est donc positive que chez 3 à 30 % des patients au moment de l'admission. Le pic de positivité se situe environ 30 jours plus tard. La principale technique utilisée est l'IFID. La confirmation diagnostique repose sur la mise en évidence d'une séroconversion entre phase aiguë et convalescence, définie par l'augmentation des titres d'anticorps d'un facteur supérieur ou égal à quatre. Un titre élevé d'anticorps chez un patient à la présentation clinique évocatrice est cependant considéré comme suffisant à la définition d'un cas probable d'AGH (Tableau XVI). Les IgM et IgG peuvent être détectées dès le début, mais tandis que les IgM disparaissent habituellement en 45 à 60 jours, les IgG peuvent perdurer plusieurs années [35].

### • Immunohistochimie

L'examen immunohistochimique de tissus ou de sang n'a été utilisé que rarement pour l'identification d'infections à *Anaplasma phagocytophilum*. Cette méthode permet, par

l'utilisation d'anticorps spécifiques, la confirmation étiologique de constatations microscopiques. Ces anticorps restent cependant difficiles à se procurer et la technique difficile de réalisation [35].

- **Culture**

La positivité des hémocultures est rarement observée, mais constitue un argument de confirmation dans le diagnostic d'AGH (Tableau XVI). Sa sensibilité, faible à modérée, est bien entendu maximale lors de la phase aiguë de la maladie (Tableau XV). Cette technique, difficile, se fait en milieu cellulaire (par exemple, sur lignée leucémique promyélocytaire). En cas de positivité, des morulae sont observées 3 à 7 jours après inoculation [35].

- **Polymerase chain reaction**

L'AGH reste l'une des rares infections humaines ayant été historiquement identifiées par des méthodes moléculaires plutôt que par la sérologie ou la culture. Depuis 1994, la PCR apparaît de plus en plus comme une méthode diagnostique très sensible et très spécifique, surtout à la phase aiguë de la maladie (moins de 21 jours d'évolution) (Tableau XV). Elle est en outre rapide et automatisable, mais demeure coûteuse, difficile et non réalisable dans tous les laboratoires. De plus, l'absence de standardisation rend son interprétation difficile.

Plusieurs cibles nucléiques ont été proposées à ce jour. Le gène *rrs* (ARNr 16S), le premier identifié, demeure le plus largement utilisé, avec diverses amorces possibles. Le gène *groESL*, initialement employé dans les études phylogéniques, a montré, sur des études très limitées, une sensibilité diagnostique comparable au gène *rrs*. Des cibles spécifiques à *A phagocytophilum* sont de plus en plus utilisées, parmi lesquelles *ankA* (anciennement dénommé *epank1*) et *MSP2* (également nommé *p44* ou *hge-44*). Une étude rétrospective comparant *ankA* à *rrs* avec comme « gold standard » la séroconversion et la culture a même montré une sensibilité supérieure pour *ankA* (95 versus 48 %) avec une spécificité de 100 %.

La sensibilité de *MSP2* n'a jamais été évaluée de manière comparative, mais elle semble similaire à celle de *rrs* face à la sérologie, malgré quelques résultats discordant avec cette dernière.

Du fait de la rareté des manifestations persistantes de l'AGH, il n'est pas recommandé de pratiquer une PCR à la recherche d'*A phagocytophilum* en cas d'évolution chronique, subaiguë ou atypique des symptômes. La valeur prédictive positive serait trop faible [35].

### **II.3.3.5. Sensibilité aux antibiotiques**

La sensibilité d'*A phagocytophilum* n'a été étudiée qu'in vitro, par coloration Diff-Quick sur culture, ou plus récemment et de manière toute aussi fiable par une méthode PCR mesurant les temps de doublement sur culture et permettant ainsi de définir des concentrations minimales inhibitrices. La bactérie est sensible à la doxycycline, la rifampicine et aux fluoroquinolones, mais résistante aux  $\beta$ -lactamines, cotrimoxazole, macrolides et tétracycline. Elle est également résistante aux phénicolés, contrairement à *R rickettsi*, bactérie de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, avec laquelle l'AGH peut être confondue [35].

### **II.3.4. Ehrlichiose monocytique humaine**

#### **II.3.4.1. Spécificités bactériologiques**

Des données supplémentaires de bactériologie ont déjà été fournies. Au moins 21 souches d'*E chaffeensis* d'origine humaine ont été isolées aux États-Unis, ainsi que quelques autres d'origine animale. Le génome d'*E chaffeensis* est d'environ 1 250 kb, dont les principaux gènes sont : le gène de l'ARNr 16S ; divers gènes codant des protéines immunoréactives comme le variable-length PCR target (VLTP) et le groESL. Le gène VLTP ou celui de la protéine p120 présentent une importante variabilité entre les diverses souches, définissant ainsi différents génotypes, dont on ne connaît pour l'instant aucune implication biologique, clinique ou épidémiologique précise [35].

#### **II.3.4.2. Physiopathologie**

De manière analogue à ce qui est observé dans les modèles d'infection à *E muris* et *E canis*, les monocytes et macrophages parasités par *E chaffeensis* ne parviennent pas à éliminer les bactéries. Il a été montré que les souris infectées par *E muris* étaient rendues incapables de fabriquer des anticorps contre les globules rouges de mouton et incapables de réaction d'hypersensibilité retardée. Chez l'homme en revanche, l'immunosuppression

observée dans l'AGH et responsable d'infections opportunistes ne paraît pas exister dans l'EMH. La mortalité apparaît plutôt directement liée à l'infection par *E chaffeensis*, qui s'avère plus sévère chez les patients présentant une immunodépression sous-jacente (VIH, corticothérapie, immunosuppression après greffe d'organe, gammopathie monoclonale, asplénisme,  $\beta$ -thalassémie, trisomie 21).

Bien qu'essentielles dans la lutte anti-*Ehrlichia chaffeensis*, les réponses amplifiées en cytokines pro-inflammatoires pourraient être en partie responsables des lésions tissulaires et des manifestations cliniques de la maladie. Il a en effet été démontré in vitro sur monocytes humains infectés une production importante de cytokines pro-inflammatoires, qui s'accroît lors de la présence d'anticorps anti-*E chaffeensis* (IL1 $\beta$ , IL8, TNF- $\alpha$ , IL6). Ceci suggère une explosion inflammatoire aux mécanismes proches du choc endotoxinique lié au lipopolysaccharide d'*Escherichia coli*, participant aux lésions cellulaires et potentiellement délétère pour l'hôte.

L'infection humaine à *E chaffeensis* peut être asymptomatique ou létale, et les facteurs associés et prédictifs des cas d'évolution sévère sont encore incomplètement reconnus. L'âge avancé semble être un facteur de mauvais pronostic indépendant, bien que des cas sévères ou mortels d'EMH aient été décrits chez des enfants en bonne santé et des adultes jeunes. Ceci suggère l'implication dans l'évolution sévère de la maladie d'interactions complexes entre les caractéristiques de l'hôte, celles du pathogène et possiblement les thérapeutiques mises en œuvre [35].

#### **II.3.4.3. Etude clinique**

##### **• Présentation clinique**

La présentation clinique la plus fréquente de l'EMH est celle d'une fièvre inexplicée. L'infection à *E chaffeensis* peut néanmoins être asymptomatique ou cliniquement inapparente, ou au contraire beaucoup plus sévère, voire mortelle dans 3 % des cas.

La maladie touche majoritairement les adultes de plus de 40 ans, avec une discrète prédominance pour les hommes. Une histoire de piqûre de tique est retrouvée dans 68 % des

cas. L'EMH sévit de mars à novembre, avec un pic entre mai et juillet. L'incubation dure de 1 à 2 semaines.

Les patients présentent une fièvre souvent supérieure à 39 °C, des céphalées, des myalgies, des nausées, des arthralgies et une sensation de malaise. Des manifestations plus rares regroupent toux, pharyngite, polyadénopathie, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales et confusion. Plus rarement sont retrouvés une conjonctivite, une dysurie et des œdèmes périphériques. Une éruption est notée, principalement chez le sujet VIH et chez les enfants. Il s'agit d'une éruption pléïomorphe, pétéchiale, maculeuse, maculopapuleuse ou encore érythémateuse. Elle survient en général environ 5 jours après le début des symptômes et touche les extrémités, le tronc, la face, et plus rarement les paumes et les plantes.

La forte séroprévalence observée principalement chez les enfants résidant en zone d'endémie et donc fréquemment exposés aux piqûres de tiques, ainsi que chez les militaires, suggère l'importance des infections peu ou pas symptomatiques.

La tique *Amblyomma americanum* est vectrice également de *Francisella tularensis*, du spirochète *Borrelia lonestari*, de rickettsies variées du groupe boutonneux et *d'Ewingii*. Le risque théorique de co-infection existe donc, mais très peu de cas ont cependant été confirmés.

#### • **Données biologiques**

Une leucopénie légère à modérée est présente dans 60 à 70 % des cas. La thrombopénie est la manifestation la plus fréquente. Une lymphocytose est fréquemment retrouvée, correspondant à une prolifération de lymphocytes T activés exprimant le récepteur T  $\gamma/\delta$ . Une anémie se développe dans 50 % des cas, secondairement.

Une élévation légère à modérée des transaminases hépatiques est rencontrée chez 80 à 90 % des patients. La cholestase est plus rare. Une hyponatrémie est également fréquente [35].

#### • **Évolution**

En l'absence de traitement et en l'absence de complications, la fièvre dure habituellement de 2 à 3 semaines. Sous antibiothérapie, la fièvre disparaît habituellement en 1 à 3 jours. Bien que d'intensité modérée dans la grande majorité des cas, l'EMH peut

cependant se compliquer, avec une implication viscérale variée, voire une dégradation vers un véritable syndrome de défaillance multiviscérale. Ont donc été décrits : insuffisance rénale aiguë, acidose métabolique ; pneumopathie interstitielle, pleurésie, insuffisance respiratoire aiguë voire authentique syndrome de détresse respiratoire aigu ; myocardite, insuffisance cardiaque ; choc ; syndrome hémorragique compliquant une thrombopénie sévère, CIVD ; insuffisance hépatocellulaire ; insuffisance surrénalienne ; convulsions, troubles de conscience.

Près de 20 % des patients présentent un syndrome méningé (céphalées sévères, photophobie, raideur méningée) et/ou des signes encéphaliques (troubles de conscience variés, crise convulsive, déficit neurologique focal dont l'atteinte des nerfs crâniens). La présence de ces symptômes, notamment d'une confusion, doit conduire à la réalisation systématique d'une ponction lombaire. Elle montre alors une méningite lymphocytaire dans la moitié des cas. La visualisation de morulae dans le liquide cébrospinal est rare mais typique des cas très sévères. Des séquelles neurologiques peuvent persister après résolution de la maladie aiguë.

Le taux de mortalité est de 3 % environ. Les facteurs de risque de mortalité sont : un âge avancé ; le sexe masculin ; une immunodépression sous-jacente. La moitié des décès survient au cours de la deuxième semaine de la maladie et la plupart dans un contexte de défaillance multiviscérale. La mort a également parfois été attribuée à la survenue d'une surinfection bactérienne, virale (CMV) ou fongique (*Candida*, *Aspergillus*) [35].

#### **II.3.4.4. Diagnostic**

- **Diagnostic non spécifique**

L'EHM doit être évoquée devant toute fièvre inexplicée après piqûre de tique survenue aux États-Unis, et s'il existe une leucopénie et/ou une thrombopénie associée.

Du fait du caractère aspécifique et polymorphe des manifestations de l'EMH, la liste des diagnostics différentiels à évoquer est large. Les cas présentant une atteinte multiviscérale font évoquer : un sepsis, un choc toxique, une méningococcémie, une fièvre typhoïde ou une endocardite ; mais aussi le syndrome de Kawasaki, le purpura thrombotique

thrombocytopénique, les hémopathies malignes, les collagénoses ou les vascularites. Devant la piqûre de tique ou l'exposition à des animaux, on doit évoquer également l'anaplasmose granulocytaire humaine, l'ehrlichiose « *ewingii* », la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, le typhus murin, la fièvre à tique du Colorado, la maladie de Lyme, la tularémie, une fièvre récurrente à *Borrelia*, la fièvre West-Nile, la babésiose, la fièvre Q et la leptospirose...[35].

- **Diagnostic spécifique**

La recherche de morulae sur frottis sanguin est très peu rentable en raison de la faible quantité des monocytes circulants. Elle est de plus extrêmement dépendante de l'expérience de l'examineur. La présence de morulae serait plus importante chez les patients immunodéprimés. Enfin, des morulae d'*E chaffeensis* ont été identifiées dans des cellules mononucléées du liquide cébrospinal chez des patients présentant une méningite.

La sérologie reste le critère diagnostique le plus couramment utilisé. Elle se heurte cependant à deux écueils, la fréquente négativité au cours de la première semaine d'évolution de la maladie et le risque de réaction croisée, notamment avec *A phagocytophilum* et *E ewingii*. La technique principale reste l'IFID. La cinétique de la réponse anticorps au cours de l'EMH est encore mal connue. Globalement, les IgG sont négatives dans 80 % des cas au cours de la première semaine, mais une séroconversion est observée dans plus de 80 % des cas à 6 semaines. Les IgM peuvent également être prises en défaut au cours de la première semaine. Un titre supérieur ou égal à 64 en IFID est considéré comme positif. La séroconversion se définit par une augmentation du titre des anticorps en IFID d'un facteur au moins quatre entre la phase aiguë et la convalescence. Son association à un tableau évocateur suffit à confirmer le diagnostic d'EMH. Une absence de séroconversion n'élimine pourtant pas le diagnostic et cette absence de réponse anticorps n'est pas toujours attribuable à une immunodépression sous-jacente.

La détection d'*E chaffeensis* par immunohistochimie ou hybridation in situ peut également constituer un apport diagnostique. Les bactéries sont principalement retrouvées dans les tissus riches en phagocytes mononucléés comme la rate, la moelle osseuse ou les



ganglions lymphatiques. La détection est également possible sur biopsie pulmonaire ou hépatique, ainsi que dans la quasi-totalité des autres organes.

L'isolement d'*E chaffeensis* par culture à partir du sang circulant, du liquide cébrospinal ou d'autres tissus comme la moelle osseuse est difficile et peu rentable, nécessitant un laboratoire équipé pour la culture cellulaire.

À l'heure actuelle, parmi les méthodes diagnostiques permettant un diagnostic rapide, la plus sensible reste la PCR, à telle point qu'elle devient un complément standard à la sérologie. Il est possible de détecter *E chaffeensis* à la phase aiguë de la maladie à partir du sang, mais aussi du sérum ou du liquide cébrospinal. Plusieurs gènes cibles sont d'utilisation possible. Le gène codant l'ARNr 16S reste le plus utilisé, mais le gène *groESL* pourrait être également une cible intéressante. Quoiqu'il en soit, des études complémentaires sont nécessaires pour la standardisation des méthodes utilisées [35].

#### **II.3.4.5. Sensibilité aux antibiotiques**

La sensibilité d'*E chaffeensis* aux antibiotiques est connue de manière similaire à celle d'*A phagocytophilum*. *E chaffeensis* est sensible à la doxycycline et à la rifampicine. Contrairement à *A phagocytophilum*, elle est résistante aux fluoroquinolones et aux  $\beta$ -lactamines, cotrimoxazole, macrolides et télithromycine, ainsi qu'aux phénicolés (thiamphénicol, chloramphénicol) [35].

#### **II.3.5. Traitement des ehrlichioses et anaplasmoses humaines**

Les premiers cas d'AGH, par analogie avec la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, furent traités avec succès par l'association de doxycycline et de chloramphénicol.

Avec l'isolement progressif et la culture des diverses espèces d'*Ehrlichia* et d'*Anaplasma*, il apparaît à présent que leur sensibilité in vitro aux antibiotiques n'est pas homogène. Toutes sont cependant sensibles aux tétracyclines et à la rifampicine, molécules à bonne pénétration intracellulaire. *A phagocytophilum* est également sensible aux fluoroquinolones. Toutes sont en revanche résistantes au chloramphénicol.

La doxycycline apparaît la molécule de choix pour le traitement de l'AGH, de l'EMH ou de l'ehrlichiose granulocytaire « *ewingii* ».

Devant la gravité potentielle de ces maladies, il est important d'instaurer rapidement le traitement en cas de suspicion clinique, sans attendre le résultat des examens. Une posologie de 200 mg/j de doxycycline chez l'adulte par voie orale et en deux prises est habituellement recommandée. Le traitement doit être poursuivi au moins 3 à 5 jours après l'apyrexie, ou pour une durée totale comprise classiquement entre 7 et 14 jours.

Une fois traités, les patients deviennent apyrétiques en 1 à 3 jours. Pour les formes graves avec impossibilité de traitement per os, on doit donc recourir à l'importation de La doxycycline injectable, ou à une administration de doxycycline par sonde nasogastrique. L'efficacité de la tigécycline (une cycline injectable dérivée de la minocycline), n'a pas été encore évaluée in vitro et in vivo.

Chez l'enfant, bien que les risques de dyschromie dentaire et d'hypoplasie de l'émail contre-indiquent classiquement les cyclines avant l'âge de 8 ans, ces effets indésirables ne s'observent que lors de traitement prolongés ou à forte dose. On considère donc qu'en l'absence d'alternative thérapeutique, l'utilisation de la doxycycline à la dose de 3 à 4 mg/kg/j pendant 7 à 14 jours reste le traitement de choix également chez l'enfant.

Pour la femme enceinte, chez qui les cyclines et les quinolones sont également contre-indiquées, le traitement doit reposer sur la rifampicine [35].

### **II.3.6. Prévention des ehrlichioses et anaplasmoses humaines**

La prévention des ehrlichioses et anaplasmoses humaines repose sur la prévention des piqûres de tiques. Étant illusoire d'éviter toute activité dans des zones infestées de tiques, il est donc conseillé d'y porter des vêtements longs, couvrants et de couleur claire afin de pouvoir aisément repérer les tiques. Ceci est bien entendu peu réaliste en cas d'activité physique intense, l'été de surcroît...Les répulsifs contenant du diéthylméthylbenzamide ou DEET, diminuent le risque d'attachement des tiques, mais la durée maximale d'utilisation recommandée ne doit excéder 2 mois. Le port de vêtements imprégnés de perméthrine pourrait être une alternative.

La mesure principale consiste finalement dans la recherche systématique de tiques au retour des zones à risque, par une inspection minutieuse de l'ensemble du revêtement cutané,

notamment le cuir chevelu et les plis. Les tiques doivent alors être retirées au moyen d'une pince à épiler en enserrant fortement le corps de la tique le plus près possible de la peau, de façon à ne pas laisser la tête, et en tirant dans l'axe de la tique et perpendiculairement à la peau. Des tire-tiques adaptés sont disponibles en pharmacie. Il est important de ne désinfecter le site qu'après avoir retiré la tique, de manière à ne pas provoquer sa régurgitation. De même, toute tentative d'extraction chimique est contre-indiquée. On estime qu'un délai d'extraction inférieur à 36 heures prévient le risque de contamination par les *Anaplasmataceae* [35].

### **III. ARBOVIROSES**

Les arboviroses, ou du moins certaines d'entre elles, figurent parmi les plus fréquentes des maladies virales de l'homme. Surtout tropicales, ces affections sont transmises par des arthropodes hématophages, cette particularité est précisément à l'origine de leur définition. Il s'agit d'un regroupement assez artificiel d'un grand nombre de maladies différentes par leur symptomatologie et surtout leur épidémiologie.

Le diagnostic précis nécessite de recourir à des examens biologiques qui, pour la plupart, ne peuvent être effectués que dans des laboratoires spécialisés. Leur prévention est difficile tant sur le plan technique que pour des raisons financières dans la mesure où les pays concernés sont le plus souvent des pays à faibles ressources budgétaires [36].

La fréquence des arboviroses et la gravité de certaines d'entre elles, imposent néanmoins aux médecins praticiens, ainsi qu'aux pharmaciens de les bien connaître.

#### **III.1. Définition**

On désigne sous le nom d'*arbovirus* (terme forgé d'après l'expression anglo-saxonne arthropod-borne virus), un vaste ensemble de virus répondant à la définition suivante : « un *arbovirus* : est un virus habituellement transmis dans les conditions naturelles, de vertébré à vertébré, par un arthropode hématophage, qui constitue le vecteur biologique ».

Cette définition, bien que simple, appelle néanmoins quelques précisions. Le terme « habituellement » indique bien l'existence d'exceptions : à côté de la transmission vectorielle qui représente le mode habituel de propagation, d'autres mécanismes peuvent parfois, bien que très rarement intervenir, par exemple par ingestion de lait cru ou de sang frais, ou encore par aérosol.

L'expression « dans les conditions naturelles » signifie que des contaminations peuvent intervenir en l'absence d'arthropode vecteur, dans des circonstances particulières : infections de laboratoire lors de la manipulation de ces virus (par aérosol ou par piqûre), infections iatrogènes à l'occasion, par exemple de transfusion de sang infectieux.

Cette définition indique encore qu'il s'agit de virus n'infectant pas seulement l'espèce humaine, mais plus généralement des vertébrés, ce qui est très important à prendre en considération lors de l'étude épidémiologique de ces viroses.

D'autre part, l'arthropode hématophage constitue le vecteur biologique pour le virus : dans son organisme, le virus subit une répllication et une dissémination, phénomènes nécessitant un certain délai. C'est précisément cette notion qui permet de différencier le vecteur biologique d'un simple vecteur mécanique.

Il est clair d'après cette définition, qu'un virus ne peut être classé parmi les *arbovirus* que si la transmission biologique par un arthropode hématophage est démontrée comme étant le mode habituel de transmission. Or, ceci ne peut être prouvé que par un ensemble de travaux expérimentaux et d'observations épidémiologiques généralement longs et complexes, ce qui explique que de nombreux virus soient seulement soupçonnés de répondre à cette définition.

Des virus proches, mais n'étant pas transmis par vecteur, sont donc en principe exclus de cet ensemble. La distinction entre *arbovirus* et non-*arbovirus* est loin d'être parfaitement claire au sein des familles virologiques concernées. Le nombre des virus qui y sont officiellement recensés s'élève à 550. Enfin, cette définition purement épidémiologique et non virologique repose sur un mode de transmission, et non sur des propriétés virologiques. Il n'est donc pas étonnant que nous ayons à faire à un regroupement tout à fait arbitraire, d'une grande hétérogénéité virologique, dépourvu de toute signification taxonomique [36].

### **III.2. Hétérogénéité virologique et classification des *Arbovirus***

Hormis quelques rares exceptions, tous les *Arbovirus* connus appartiennent à cinq familles de virus :

- Les *Togaviridae* : virions sphériques, à capsidie icosaédrique, enveloppés, d'un diamètre de 50 à 70 nm, à génome à ARN monocaténaire, linéaire, de polarité positive. Parmi les trois genres que comprend cette famille, un seul, le genre *Alphavirus* est composé d'*Arbovirus* (28 virus). Il s'agit des *Arbovirus* du « groupe A » de l'ancienne classification de Casals ;

- Les *Flaviviridae* : virions sphériques, à capsidie icosaédrique, enveloppés, d'un diamètre de 40 à 50 nm, à génome à ARN monocaténaire, linéaire, de polarité positive. Seul le genre *Flavivirus* comporte des virus transmis par arthropodes (68 virus). Il représente les *Arbovirus* du « groupe B » de l'ancienne classification de Casals ;

- Les *Bunyaviridae* : virions sphériques, enveloppés, d'un diamètre de 90 à 120 nm, à génome à ARN monocaténaire, trisegmenté (ce qui permet des réassortiments génétiques), de polarité négative. Au sein de cette grande famille, trois genres comprennent des *Arbovirus* : les *Bunyavirus* (138 virus), les *Phlebovirus* (43 virus), les *Nairovirus* (24 virus) ;

- Les *Reoviridae* : virions sphériques, à capsidie icosaédrique, non enveloppés, d'un diamètre de 60 à 80 nm, à génome à ARN bicaténaire, linéaire, formé de 10 (ou 12) segments. Deux genres nous intéressent ici : les genres *Orbivirus* (69 virus) et *Coltivirus* (2 virus) ;

- Les *Rhabdoviridae* : virions en forme de « balle de fusil », enveloppés, mesurant environ 70 sur 180 nm, à nucléocapsidie à symétrie hélicoïdale, à génome à ARN monocaténaire, linéaire, de polarité négative. Parmi les genres constituant cette famille, deux seulement comportent des *Arbovirus* : les genres *Vesiculovirus* (18 virus) et *Lyssavirus* (16 virus).

En outre, un grand nombre d'*Arbovirus*, encore trop mal connus, n'ont pu être classés avec certitude dans un genre donné ou même dans une famille ; ils demeurent donc « non classés » pour le moment [36].

### **III.3. Caractères généraux communs aux *Arbovirus***

Malgré la grande hétérogénéité du groupe déjà mentionnée, les *Arbovirus* présentent un certain nombre de propriétés communes, sur les plans virologique, pathologique, épidémiologique.

#### **III.3.1. Caractères virologiques communs aux *Arbovirus***

Hormis les *Rhabdoviridés*, les *Arbovirus* sont des virus de petite taille (le plus souvent entre 25 et 100 nm), enveloppés : ils sont constitués d'une capsidie généralement icosaédrique, entourée d'une enveloppe de nature glycoprotéique. De ce fait, ils sont sensibles à l'éther, au chloroforme, au désoxycholate de sodium. Il convient surtout de retenir que l'acide nucléique

constituant leur génome est toujours un ARN, parfois subdivisé en plusieurs segments. Ils se répliquent dans le cytoplasme des cellules infectées. Une autre propriété importante est leur sensibilité à la chaleur, ce qui en fait des virus très fragiles (sauf de rares exceptions), très vite inactivés lorsqu'ils ne sont plus hébergés dans une cellule vivante. Pour les conserver au laboratoire ou dans un prélèvement, il convient donc de les maintenir à très basse température, à un pH déterminé, en présence d'un cryoprotecteur. Au laboratoire, ils peuvent généralement être cultivés sur culture de cellules : fibroblastes de poulet, rein de singe, de chien, de hamster, de porc... ou, pour certains d'entre eux, sur des lignées cellulaires d'arthropodes (cellules de moustiques ou de tiques) [36].

### **III.3.2. Caractères physiopathologiques**

Comme nous le verrons ultérieurement, l'infection par un *Arbovirus* se déroule toujours à peu près selon les mêmes modalités, quel que soit le virus en cause : dissémination du virus par voie sanguine et lymphatique, infection, en fonction du tropisme du virus, de différents organes-cibles dans lesquels a lieu la réplication virale.

Selon le virus en cause, différents organes peuvent ainsi être atteints. Survient alors une réponse immune, humorale et cellulaire, de la part de l'organisme, avec présence d'anticorps sériques de différents types. Les infections arbovirales sont toujours des maladies aiguës aboutissant, suivant les cas, soit à une guérison avec ou sans séquelle, soit au décès. En cas de guérison, il s'établit une immunité solide, durable, spécifique du virus en cause [36].

### **III.3.3. Caractères épidémiologiques**

La circulation des *Arbovirus* dans la nature suit un cycle impliquant tour à tour des vertébrés et des arthropodes hématophages. Ce caractère, sur lequel est fondée la définition arbitraire du groupe, suppose de leur part une propriété très particulière : l'aptitude à pénétrer et à se répliquer alternativement dans deux milieux extrêmement différents, les cellules d'un arthropode à température ambiante, d'une part, et celles d'un vertébré généralement homéotherme, d'autre part.

Les vertébrés impliqués dans les cycles épidémiologiques des *Arbovirus* sont généralement des mammifères ou des oiseaux, plus rarement des reptiles ou des amphibiens.

Le plus souvent, l'homme n'est pas un hôte habituel. Il n'est infecté qu'accidentellement : presque toutes les arboviroses sont des zoonoses.

En raison du nombre et de la variété des vertébrés et des vecteurs impliqués, les cycles épidémiologiques naturels des *Arbovirus* sont généralement très complexes [36].

#### **IV.4. Principales arboviroses humaines**

##### **IV.4.1. Fièvre jaune**

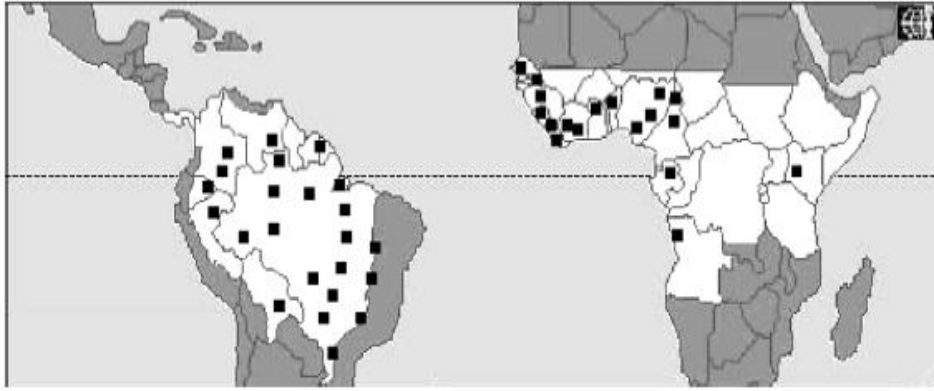
###### **IV.4.1.1. Etiologie**

Considéré comme le chef de file des *Flavivirus*, le virus amaril, agent de la fièvre jaune (FJ), est un virus enveloppé, sphérique (diamètre : 40 à 45 nm), hémagglutinant, très sensible à la chaleur et aux solvants des lipides. D'autre part, la structure antigénique du virus amaril présente de légères variations suivant les souches, permettant par exemple, de distinguer les souches africaines et les souches américaines, sans toutefois que ces différences aient d'importance sur le plan de l'immunité conférée par une infection naturelle ou par une vaccination [36].

###### **IV.4.1.2. Epidémiologie**

La FJ est une zoonose dont le cycle naturel se déroule dans les forêts tropicales d'Afrique et d'Amérique chez des primates non humains. La transmission est assurée par des moustiques à activité diurne de type *Aedes*. L'OMS définit sur ces 2 continents des zones qu'elle considère comme endémiques, ou potentiellement endémiques qu'elles soient en totalité infectées (fig. 34). C'est à l'intérieur de ces zones que s'inscrit, par foyers, l'activité enzootique et endémique réelle de la maladie. L'homme peut contracter la maladie en pénétrant dans ces foyers (cas sporadiques de FJ de type « selvatique »), mais celle-ci peut ensuite se répandre dans les collectivités humaines, par l'intervention d'*Aedes aegypti*, vecteur adapté à l'environnement domestique (épidémie de FJ de type « urbain »). Ce sont les périphéries des zones enzootiques, à forte concentration humaine, qui sont les plus exposées aux émergences épidémiques [37].





**Figure 34 :** En blanc, les zones africaine et américaine d'endémie amarile (selon l'OMS). La vaccination amarile est indiquée pour tout voyageur se rendant dans ces zones, qu'elle soit obligatoire ou non. Dans ces zones, sont figurées (carrés noirs) les localisations des foyers d'expression humaine du virus amaril depuis 1990 (carte Edisan).

#### IV.4.1.3. Physiopathologie

Les aspects moléculaires et cellulaires associés à la pathologie de la FJ ne sont pas bien connus. Lors d'études récentes sur les mécanismes impliqués dans la pathogénie de la dengue, nous avons observé que ce *Flavivirus* pouvait infecter les cellules hépatiques et induire rapidement une mort cellulaire par apoptose. Les études histologiques pratiquées sur des foies de sujets décédés de dengue hémorragique avec choc ont montré des foyers de nécrose identiques à ceux observés dans les foies de singes infectés par le virus de la FJ, au moment de l'apparition des symptômes cliniques. Des études sur des hépatocytes humains de première explantation infectés *in vitro* et sur une lignée d'hépatome humain (HepG2) ont montré que ces cellules étaient également permissives au virus de la FJ. Cependant, à la différence de la dengue, les hépatocytes infectés par le virus de la FJ produisent une grande quantité de particules virales. Bien que l'infection conduise également à la mort de la cellule, les mécanismes impliqués ne sont pas aussi clairement définis que dans le cas de la dengue. Cependant, les corps de Councilman correspondent à des cellules hépatiques en apoptose et on peut imaginer que la réplication du virus amaril dans les hépatocytes du foie soit à l'origine de la formation de ces corps apoptotiques.

Dans le cas de la dengue, nous avons suggéré que les cellules de Kupffer pouvaient éliminer par phagocytose à la fois une quantité importante de virus circulant et les cellules

apoptotiques environnantes, limitant ainsi l'infection du foie à des foyers de nécrose sans doute régénératifs durant la période de convalescence. Dans le cas de la FJ, on peut imaginer un scénario différent où les cellules de Kupffer, productrices de virus infectieux, libéreraient un nombre suffisant de particules virales capables d'infecter un grand nombre d'hépatocytes. La mort, à la fois par apoptose et par nécrose des hépatocytes infectés, pourrait conduire à des lésions beaucoup plus importantes que dans le cas de la dengue. De plus, les cellules de Kupffer, elles-mêmes infectées en grand nombre, ne pourraient plus exercer leurs fonctions d'élimination des hépatocytes infectés. Cette hypothèse demande à être vérifiée par des études complémentaires d'infection de cellules de Kupffer humaines par le virus de la FJ in vitro et d'analyse séquentielle d'infection des cellules hépatiques dans un modèle expérimental in vivo [38].

#### **IV.4.1.4. Etude clinique**

Si l'on écarte d'emblée les infections inapparentes et les formes frustes, la FJ typique se présente cliniquement comme une hépatonéphrite hémorragique (« typhus amaril »). La durée de l'incubation est de 3 à 6 jours.

- **La phase de début**

Brutale dans sa survenue, n'est guère caractéristique dans son tableau : fièvre à 39 °C avec frissons, malaise général, céphalée intense, violentes douleurs musculaires et articulaires, nausées et injection conjonctivale. La fin de cette période de début (phase rouge) est marquée par un pouls dissocié de la température, un faciès vultueux, rouge vineux (face, cou, thorax), une soif intense, une langue rouge vif, quelques vomissements, une anxiété, une agitation et un délire parfois. L'examen de l'abdomen ne révèle aucune anomalie, mais déjà peuvent se manifester quelques hémorragies (épistaxis, gingivorragies...) sans gravité à ce stade, ainsi que des signes urinaires (urines foncées, oligurie, voire albuminurie), ou encore un exanthème érythématomaculeux.

À la fin du troisième jour, la rémission, classique mais inconstante, ne dure guère plus de 24 heures : retour de la température vers 38 °C, disparition du malaise général, de la céphalée, régression des arthralgies et myalgies [36].

- **La phase d'état**

La phase d'état, ou phase jaune, est annoncée par la réapparition de la fièvre à 40 °C et de tous les signes généraux d'accompagnement, est avant tout caractérisée, chez un malade prostré, confus ou agité, dont l'état général s'altère rapidement, par des signes traduisant les atteintes hépatique et rénale :

- L'ictère : très variable dans son intensité, du simple subictère conjonctival à l'ictère franc, massif, généralisé ; la peau est chaude et sèche, congestive, gardant la pression des doigts ;

- Les vomissements, très pénibles, souvent précédés d'une sensation de faim, parfois suivis d'un collapsus ; ils deviennent sanglants (sang noir), impressionnant le malade et son entourage ;

- Les hémorragies, principalement digestives au début : hématomèses, méléna, se généralisent rapidement, intéressant les téguments et toutes les muqueuses : épistaxis, gingivorragies, métrorragies, hématuries (rarement), pétéchies, éruption purpurique ou ecchymotique : « tout est congestionné au début, tout saigne à la fin » ;

- Le syndrome rénal : outre l'oligurie, il n'est révélé que par les examens biologiques, en particulier l'albuminurie constante, de grande valeur pronostique.

Sur le plan biologique, on note les signes habituels de cytolyse hépatique et d'insuffisance hépatocellulaire et rénale aiguë :

- Dans le sang : leucopénie discrète, anomalies de la coagulation, hyperbilirubinémie, hypertransaminasémie, hyperazotémie, hypocholestérolémie ;

- Dans les urines : hématurie, cylindrurie, sels et pigments biliaires, urée urinaire élevée, surtout albuminurie dont le taux est en rapport direct avec la gravité du cas. Elle constitue un bon élément pour suivre l'évolution et donc, par la suite, un critère de guérison ;

- Dans le LCR : liquide clair, parfois xanthochromique et un peu hypertendu, albuminorachie élevée, avec réaction cellulaire à prédominance lymphocytaire [36].

- **Évolution**

En cas de guérison, annoncée par la baisse spontanée de la température et de l'albuminurie, alors que la diurèse revient à la normale et que les douleurs et le malaise s'estompent, le malade entre dans une phase de convalescence, souvent longue et asthénique, mais ne conserve aucune séquelle hépatique ou rénale.

Sont généralement considérées comme de bon pronostic : une albuminurie modérée, une azotémie inférieure à 1 g/l, une transaminasémie modérée.

Une évolution défavorable peut conduire à la mort dans un pourcentage de cas très variable suivant les épidémies. Elle survient le plus souvent entre le septième et le dixième jour de la maladie. Suivant la prédominance de telle ou telle atteinte viscérale, elle intervient dans un tableau de coma hépatique, ou d'insuffisance rénale aiguë avec coma urémique, soit plus rarement, par hémorragie, ou encore à l'occasion d'un collapsus cardiovasculaire, ce dernier cas pouvant survenir dès la phase de début, ou durant toute la phase jaune, ou même encore lors de la convalescence. On estime généralement le taux de létalité à 10 à 20 % des cas cliniques déclarés [36].

#### **IV.4.1.5. Diagnostic différentiel**

Le diagnostic différentiel n'est pas chose facile pour le clinicien, surtout devant un cas isolé, compte tenu de la multiplicité des formes cliniques souvent déroutantes ainsi que des associations toujours possibles (FJ chez un paludéen, par exemple). La confusion peut être faite, en phase de début, avec toute autre arbovirose ou un paludisme, une fièvre récurrente, une grippe, une rougeole chez l'enfant. À la phase jaune, toutes les causes d'ictère infectieux ou de syndrome hémorragique fébrile doivent être discutées : paludisme, leptospirose, fièvre hémorragique virale (FHV), autre arbovirose et hépatite virale [36].

#### **IV.4.1.6. Diagnostic biologique**

Le diagnostic biologique est essentiel, pour le malade lui-même bien sûr, mais plus encore peut-être pour être à même de déclencher l'alerte épidémiologique et prendre alors les mesures qui s'imposent pour tenter d'éviter l'explosion épidémique s'il n'est pas trop tard.

Ce diagnostic biologique doit être mis en œuvre à tout moment de l'évolution clinique et même, si nécessaire, post-mortem. Il fait appel, suivant le stade évolutif :

- À l'isolement du virus : réalisable à partir du sang (ou parfois du LCR) en principe avant le troisième jour de la maladie, ou éventuellement à partir du foie sur un prélèvement nécropsique. La méthode de choix au laboratoire est l'inoculation intrathoracique au moustique ou l'ensemencement de lignées cellulaires de moustiques. La détection de la présence du virus par PCR est également envisageable ;

- Au sérodiagnostic : détection d'IgM surtout, en raison de la précocité et de la spécificité de cet examen. Il est bien entendu indispensable de connaître le statut vaccinal du sujet avant de conclure à la présence d'anticorps anti-malariaux naturels dans son sérum ;

- L'anatomopathologie au niveau du foie, est un examen tardif pour le sujet, mais d'un grand intérêt pour les responsables de santé publique. Sur un fragment de foie prélevé par autopsie ou par viscérotomie, on peut procéder en quelques heures à l'identification de la maladie, avec une très bonne probabilité, en recherchant les éléments suivants : dissociation trabéculaire (bouversement de l'architecture du lobule hépatique, surtout de la zone médiolobulaire), stéatose hépatique (dégénérescence graisseuse, en petites plages, des hépatocytes), nécrose apoptotique des hépatocytes (dégénérescence hyaline éosinophile, aboutissant, lorsqu'elle est complète, à la formation des classiques corps de Councilman ; cette nécrose prédomine dans la zone médiolobulaire, mais peut être complète dans les formes graves à prédominance hépatique). L'association de ces différentes modifications hépatiques conserve encore, une très bonne valeur diagnostique. Il faut toujours chercher à confirmer le diagnostic par isolement viral ou par PCR à l'aide de sondes spécifiques [36].

#### **IV.4.1.7. Traitement**

En l'absence de thérapeutique spécifique, on ne peut avoir recours qu'à des traitements symptomatiques.

La surveillance régulière de l'ionogramme sanguin guide la mise en œuvre du traitement de base : réhydratation, antivomitifs pour le maintien de l'équilibre hydroélectrolytique et celui de la réserve alcaline. Des transfusions (sang total, plaquettes), la vitamine K aident à

combattre les conséquences du syndrome hémorragique ; des analeptiques cardiovasculaires sont souvent indiqués pour prévenir les collapsus, voire des corticoïdes. L'insuffisance rénale aiguë serait, est justiciable d'une épuration extrarénale durant les quelques jours nécessaires au retour d'une fonction rénale suffisante. Une surveillance attentive doit se prolonger, compte tenu du risque permanent de collapsus durant la convalescence, en évitant au malade toute fatigue et tout déplacement inutile [36].

#### **IV.4.1.8. Prévention**

La vaccination est une mesure de protection individuelle indispensable pour tout sujet amené à vivre ou à séjourner dans une zone d'endémie. Les pays endémiques devraient chercher à maintenir en permanence une couverture vaccinale suffisante à la fois pour protéger les individus et pour maintenir la population en état de non réceptivité à l'infection. Pour les voyageurs, les exigences des états endémiques sont variables. Une attention particulière doit être apportée aux circuits de voyage comportant un passage dans un pays endémique : à l'arrivée d'un tel pays, la plupart des pays des zones tropicales et subtropicales du monde (y compris d'Amérique centrale, d'Afrique méditerranéenne, du Moyen-Orient, d'Asie, d'Océanie), exigeront la vaccination. L'objectif est pour eux d'éviter l'introduction du virus amaril alors que des moustiques vecteurs de type *Aedes* sont présents. Le vaccin amaril est un vaccin injectable à virus vivant atténué. L'immunité est officiellement obtenue au bout de 10 jours ; la durée de validité est de 10 ans. Si l'injection de rappel a lieu avant l'expiration de ces 10 ans, l'effet immunisant du rappel est quasi-immédiat. Il y a des contre-indications : l'allergie à l'ovalbumine, les déficits de l'immunité cellulaire (infection à VIH avec un taux de T4 < 200 mm<sup>3</sup> ; traitements immunosuppresseurs ; chimiothérapie anticancéreuse ; corticothérapie en cours ; âge inférieur à 6 mois, ...) et les contre-indications générales des vaccinations comme les états fébriles.

La grossesse n'est pas une contre-indication absolue, mais comme il s'agit d'un vaccin à virus vivant, la prudence sera de mise et le médecin vaccinateur jugera de l'importance du risque avant de procéder à la vaccination. Le vaccin amaril est généralement très bien toléré, avec un taux d'effets indésirables bénins de 5% environ à type de réactions fébriles survenant dans les 5 à 7 jours suivants. Quelques cas de réactions plus graves, neurologiques

(méningite, encéphalite), ou à type de défaillance multiviscérale, ont été rapportés récemment mais leur taux de survenue est exceptionnel. Il a été évalué aux États-Unis à 2,4/100 000 (et le risque de décès à 0,2/100 000). Comme chez les sujets de plus de 65 ans les taux correspondants observés sont de 8,3/100 000 et de 1,8/100 000, il est recommandé de bien évaluer l'état de santé préalable de tels sujets avant de procéder à la vaccination [37].

#### **IV.4.2. Dengue**

Décrite depuis la fin du dix-huitième siècle la dengue est devenue la plus fréquente et la plus répandue des arboviroses dans le monde intertropical. Cette affection est due à un complexe de 4 virus, ces virus appartenant au genre *flavivirus*, famille des *Flaviviridae*. Chaque virus confère une immunité durable, spécifique de type, sans immunité croisée entre chacun des 4 sérotypes. Avant 1970, seulement 9 pays étaient concernés par les formes hémorragiques de dengue (DHF) : en un quart de siècle, ce nombre allait être multiplié par plus de 4 et continue à croître [37].

##### **IV.4.2.1. Etiologie**

La dengue, ou « grippe tropicale », est une arbovirose tropicale due à un virus enveloppé à ARN simple brin positif appartenant au genre *Flavivirus* (famille des *Flaviridae*), transmise par la piqûre d'un moustique du genre *Aedes*, le plus compétent parmi ceux-ci étant le très anthropophile *A Aegypti*, vecteur également de la FJ.

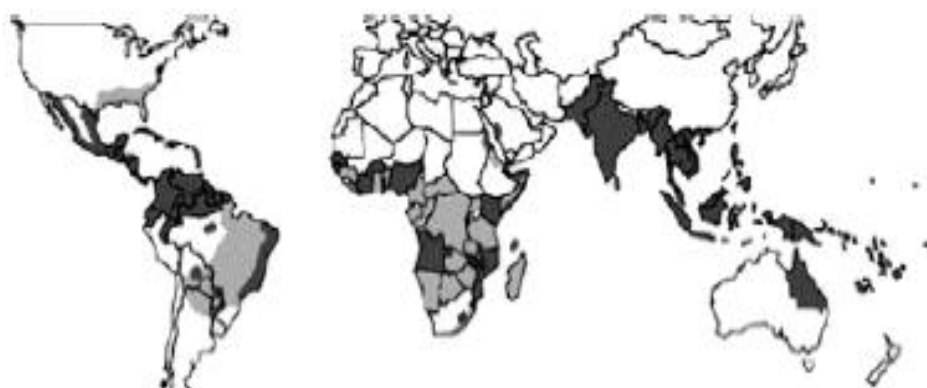
Il existe quatre sérotypes de virus (dénommés Dengue 1, 2, 3 et 4) qui comportent chacun de nombreux sous-types de virulence variable, ne conférant pas d'immunité croisée durable entre eux [39]. Les quatre virus en cause, sont au sein du genre *Flavivirus*, proches les uns des autres, mais pas assez toutefois pour entraîner, chez l'homme, une protection croisée efficace et durable. La réplication de ces virus enveloppés, qui mesurent environ 50 nm, est cytoplasmique. Ces virus sont particulièrement fragiles, rapidement tués à la chaleur. Ils sont hémagglutinants à un pH de l'ordre de 6,2 ou 6,4 et cultivables sur différents types de cellules en culture. Ils sont identifiables par neutralisation à l'aide de sérums très spécifiques ou d'anticorps monoclonaux, ou encore par des techniques Elisa [36].

#### IV.4.2.2. Epidémiologie

Les virus de la dengue sont transmis par la piqûre d'un moustique anthropophile *A aegypti* qui représente le principal vecteur et réservoir de la maladie, du fait d'une transmission transovarienne du virus à sa descendance (œufs, larves) ; *A albopictus* est un deuxième vecteur potentiel. La distribution géographique de la maladie est conditionnée par celle de ces vecteurs (Fig. 35) dont les biotopes sont étroitement associés à la présence et aux activités de l'homme :

- L'homme représente le principal hôte amplificateur du cycle viral : le virus circule dans le sang du sujet infecté sur une période de 2 à 7 jours correspondant à peu près à celle de la fièvre ;

- En Asie et Amérique, *A aegypti* se reproduit dans des gîtes fabriqués par l'homme : jarres en terre cuite, bidons métalliques ou tout autre récipient pour stocker de l'eau mais aussi des ordures ménagères et pneus usagés où se collecte l'eau de pluie ; en Afrique, les gîtes à *Aedes* sont également naturels comme les trous d'arbre ou aisselles de feuilles. Au cours des dernières années, *A albopictus*, deuxième vecteur en Asie, s'est établi aux États-Unis et dans plusieurs pays d'Amérique latine, aux Caraïbes et certains pays d'Europe et d'Afrique, la diffusion rapide de cette espèce a été attribuée au commerce international de pneus usagés [37].



**Figure 35 :** Gris foncé : distribution géographique de la dengue. Gris clair : les régions où le vecteur *Aedes aegypti* est aussi présent (d'après le CDC d'Atlanta).



#### **IV.4.2.3. Physiopathologie**

Les quatre types de virus de la dengue peuvent être impliqués dans les dengues classiques (DC) comme dans les dengues hémorragiques (DH). On ignore encore les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la genèse des formes hémorragiques. On sait que deux perturbations importantes sont en cause dans les formes hémorragiques de la dengue : d'une part, une augmentation de la perméabilité vasculaire entraînant hémococoncentration et choc hypovolémique, d'autre part des troubles de l'hémostase liés notamment à la thrombopénie et à une activation du système du complément, à l'origine d'une CIVD et des hémorragies.

Parmi les théories évoquées, la plus souvent retenue fait appel au phénomène de la « facilitation immunologique » : un sujet ayant été infecté par l'un des quatre sérotypes n'étant pas protégé contre les trois autres, une seconde infection hétérologue pourrait dans certaines circonstances se traduire par une DH. Les faibles titres d'anticorps circulants favoriseraient en effet la réplication virale dans les macrophages et ces cellules « activées » produiraient des médiateurs agissant sur la perméabilité vasculaire (entraînant anoxie tissulaire et éventuellement choc hypovolémique), tandis que se manifeste une activation du complément ; d'autre part, la thromboplastine produite par ces mêmes cellules entraînerait un syndrome de CIVD, responsable des hémorragies. Ainsi, la première infection bénigne (DC) constituerait un facteur de risque, en conférant un statut immunologique favorable au développement, lors d'une infection secondaire hétérologue, d'une très forte virémie, d'une importante hémococoncentration et souvent d'hémorragies [36].

#### **IV.4.2.4. Etude clinique**

La dengue est encore parfois considérée à tort, comme une maladie sans gravité. Depuis une quarantaine d'années, cette réputation n'est plus justifiée dans la mesure où aux côtés d'une forme clinique effectivement bénigne, appelée « dengue classique », existent des formes sévères, notamment hémorragiques, accompagnées ou non d'un syndrome de choc hypovolémique, et susceptibles d'entraîner la mort dans un pourcentage important de cas, surtout chez l'enfant. Par ailleurs, il existe de nombreuses infections cliniquement inapparentes. Fréquentes sont toutefois les formes intermédiaires entre les deux pôles que

constituent les DC et les DH avec choc. Le spectre clinique des infections par ces virus est donc complexe.

Très schématiquement, la DC se présente sous l'aspect d'un syndrome infectieux aigu ; après une incubation de 5 à 8 jours en moyenne, le début est particulièrement brutal : en quelques heures, la fièvre atteint 39 à 40 °C, accompagnée de frissons, de très vives céphalées, surtout frontales et de douleurs ostéoarticulaires intenses prédominant aux extrémités. Parfois se manifestent également une photophobie, des troubles digestifs et des adénopathies. Cette première phase est suivie au bout de 3 ou 4 jours, d'une rémission transitoire (12 à 36 heures) et inconstante. Au cinquième ou sixième jour, réapparaissent la fièvre qui se maintiendra en plateau entre 39 et 40 °C et son cortège de signes généraux (malaise général, asthénie, injection conjonctivale et photophobie, bradycardie, anorexie, adénopathies...). Les douleurs sont souvent au premier plan : arthralgies, myalgies, céphalées et une éruption peut inconstamment être observée (exanthème maculeux ou maculopapuleux prédominant sur le tronc, mais s'étendant parfois aux membres et à la face, souvent accompagné de prurit et d'hyperesthésie cutanée). On observe parfois, une très légère hépatomégalie. Au bout d'une semaine environ, survient une défervescence assez brusque, accompagnée de la régression spontanée de tous les signes. Durant la convalescence, des adénopathies et surtout les douleurs persistent tout en s'estompant progressivement et une asthénie nette peut durer quelques semaines. Biologiquement, on note seulement une leucopénie (neutropénie surtout) assez marquée, avec lymphocytose relative (parfois suivie d'une leucocytose modérée) et une thrombopénie. Ces DC sont donc des affections essentiellement bénignes, guérissant toujours spontanément sans séquelle.

Elles laissent à leur suite une immunité assez durable, spécifique du sérotype viral en cause. À l'opposé, la DH est une infection aiguë fébrile, caractérisée par des phénomènes hémorragiques et parfois un syndrome de choc qui peut être mortel. Cette forme épidémique, frappe surtout les enfants de moins de 15 ans, notamment en Asie du Sud-Est. Le tableau habituel complet est le suivant : à la suite de l'incubation (5 à 8 jours), le début est ici brutal, avec apparition subite d'une fièvre à 39-40 °C, accompagnée de frissons, malaise général intense, congestion de la face, céphalées et myalgies, signes digestifs nets (nausées,

vomissements, douleurs abdominales). Habituellement sans rémission, l'enfant entre d'emblée, vers le deuxième ou troisième jour, dans la phase d'état de la maladie que marque une altération rapide de l'état général : asthénie intense, rash morbilliforme volontiers purpurique ou pétéchial, extrémités froides et cyanosées, survenue de manifestations hémorragiques multiples, parfois digestives surtout (hématémèses, méléna), mais également épistaxis, gingivorragies, hémorragies conjonctivales, hématomes spontanés, alors que persistent les douleurs abdominales et que la palpation révèle l'existence d'une hépatomégalie sensible.

Vers le quatrième ou cinquième jour, la fièvre tend à disparaître ; dès lors, l'évolution de la maladie peut très schématiquement prendre l'un des deux aspects suivants :

- Dans les cas modérés, l'ensemble des signes précédents va régresser en quelques jours ; après une période d'abondante sudation et souvent une phase transitoire d'hypotension, la guérison spontanée est acquise et l'enfant retrouve en une dizaine de jours son état normal. La présence d'anticorps atteste de l'état d'immunité spécifique en cas de guérison ;

- Dans les cas sévères, les hémorragies sont multiples et abondantes, pouvant s'accompagner, selon les cas, d'une importante hépatomégalie, de troubles myocardiques ou respiratoires, parfois même d'un véritable syndrome encéphalitique (convulsions, coma) et un choc hypovolémique peut se constituer brutalement : peau froide et cyanosée, pouls rapide et faible, agitation ou adynamie profonde, puis effondrement tensionnel, et bruits du cœur affaiblis. Un collapsus cardiovasculaire irréversible est toujours à redouter. En l'absence d'intervention rapide, ces malades, qui présentent toujours des hémorragies digestives et une acidose métabolique, risquent de mourir en 12 à 24 heures. Des hémorragies internes peuvent également se produire, par exemple intracrâniennes, aboutissant à un coma. Sans traitement, l'issue fatale par défaillance circulatoire intervient, selon les épidémies, dans 5 à 10 % des cas, mais sa fréquence peut parfois s'élever jusqu'à 50 % des cas. On n'observe habituellement ni splénomégalie ni ictère.

Quoi qu'il en soit, en cas d'évolution favorable, qu'elle soit spontanée ou le résultat d'un traitement symptomatique adéquat, la guérison est totale, sans séquelle et rapide : les jeunes malades sont rétablis en l'espace de 4 à 5 jours [37].

#### IV.4.2.5. Diagnostic biologique

Trois types de méthode permettent le diagnostic de dengue : sérologique avec la détection d'IgM par technique Elisa (de routine) ou épreuve d'inhibition de l'hémagglutination (IHA) (de référence) ; virologique avec inoculation sur lignée cellulaire de moustique et révélation par anticorps monoclonaux ; moléculaire avec les techniques d'amplification génomique (PCR) et de séquençage.

L'isolement du virus est possible pendant les 5 premiers jours de la maladie. La détection d'antigènes viraux dans le sang ou des tissus peut se faire aussi par immunohistochimie.

La présence d'IgM suggère une infection récente mais les IgM peuvent persister 2 à 3 mois. De plus les tests Elisa donnent des réactions croisées avec d'autres *flavivirus* : pour un diagnostic de dengue « confirmé », il faudra donc exiger soit l'identification du virus soit une augmentation significative du titre d'anticorps (augmentation d'un facteur  $\geq 4$ ) [37].

#### IV.4.2.6. Traitement

Le traitement est fonction du tableau clinique. Une DC n'est habituellement justiciable que de l'administration d'antalgiques (en évitant les composés salicylés), d'antipyrétiques, et si nécessaire, d'analeptiques cardiovasculaires. Une DH, nécessite une hospitalisation. En l'absence de syndrome de choc, il convient en effet de réhydrater le malade, de veiller au maintien d'un ionogramme correct, surtout d'instaurer une surveillance destinée à évaluer la fuite plasmatique et à prévenir la survenue d'un choc. Si ce dernier apparaît, il faut en urgence, administrer par voie veineuse, le volume de liquide nécessaire pour compenser les pertes plasmatiques en surveillant attentivement l'hématocrite (et en prenant garde à ne pas entraîner une surcharge liquidienne). On doit également corriger l'acidose métabolique, maintenir l'équilibre hydroélectrolytique, éventuellement procéder à une ou plusieurs transfusions (sang total, concentrés plaquettaires), prescrire des antalgiques, des sédatifs et une oxygénothérapie [36].

#### **IV.4.2.7. Prévention**

La mise au point d'un vaccin contre la dengue est délicate, en raison du risque d'infection secondaire. En conséquence, il est nécessaire d'envisager un vaccin actif sur les 4 sérotypes. Les premiers résultats obtenus avec des vaccins tétravalents atténués montrent que ces vaccins sont relativement bien tolérés et immunogènes chez l'enfant et l'adulte. D'autres vaccins sont à l'étude.

En l'absence de vaccin disponible, la lutte antivectorielle reste la principale mesure efficace et éprouvée pour réduire la transmission de la dengue. L'une des principales causes de l'émergence de la DH dans les Amériques a été l'abandon des campagnes d'éradication d'*A aegypti* sur ce continent alors que les campagnes d'éradication avaient permis en 1962 l'éradication du vecteur sur pratiquement tout le continent.

La lutte antivectorielle nécessite un programme d'actions coordonnées avec : l'éducation des individus pour la conservation de l'eau et la collecte des ordures ; l'utilisation intra- et péri-domiciliaire d'insecticides au niveau des différents gîtes potentiels [37].

#### **IV.4.3. Chikungunya**

Le virus *chikungunya* (CHK) est un *arbovirus* du genre *alphavirus*, transmis par les moustiques *Aedes*, et responsable d'une maladie aiguë caractérisée par une fièvre et des arthralgies invalidantes. Ces dernières font la particularité de l'infection à CHK, et la distinguent notamment de la dengue avec laquelle elle est souvent confondue en raison de similitudes cliniques, géographiques et du partage d'une partie de leurs vecteurs. Le terme « chikungunya » qui désigne indistinctement le virus et la maladie, fait référence à ces arthralgies particulières : il signifie en effet « celui qui marche courbé » en langue swahili. Jusqu'en 2005 la maladie était peu connue, avait la réputation d'être exclusivement bénigne et ne constituait pas une pathologie émergente ou d'importation reconnue.

La situation s'est totalement modifiée depuis l'épidémie de 2005-2006 qui a touché les pays de l'océan Indien et plus particulièrement l'Inde et la Réunion.

Les dernières estimations font état de plus d'un million et demi de cas en Inde depuis 2006. L'épidémie réunionnaise a surpris par son intensité (266000 cas), sa rapidité, son impact socioéconomique et par l'émergence de nouvelles formes cliniques, rares mais

potentiellement graves. Depuis, la circulation virale dans l'océan Indien a diminué, mais des épidémies continuent de se déclarer en Afrique et en Asie. Une zone tempérée a été touchée durant l'été 2007 à partir d'un cas importé du Sud de l'Inde : l'Italie.

L'implantation du vecteur sur les quatre continents et sa capacité à transmettre la maladie à des personnes non immunes fait de CHK une des arboviroses émergentes des années à venir. De plus, l'absence de traitement spécifique et de vaccin, la difficile lutte contre le moustique renforcent le caractère imprévisible que pourrait avoir une nouvelle épidémie [40].

#### **IV.4.3.1. Etiologie**

Le virus CHK est un *arbovirus* classé dans le genre *Alphavirus*, famille des *Togaviridae*. C'est un virus à ARN linéaire monocaténaire, d'un diamètre de 60-70 nm, possédant une enveloppe (« toga » : la toge). Il est sensible à la dessiccation, et inactivé par la chaleur, sèche ou humide, supérieure à 58 °C.

Les analyses phylogénétiques des différentes souches de CHK ont suggéré une origine africaine du virus, et ont identifié trois philogroupes distincts : un lignage ouest-africain, un lignage asiatique et un lignage regroupant les isolats du Centre, de l'Est et du Sud de l'Afrique. Le virus rattaché à l'épidémie de 2005-2006 dans l'océan Indien appartient à ce dernier lignage africain. Il reste difficile d'établir des différences épidémiologiques ou cliniques entre ces différentes lignées. Il existe des interactions complexes entre les différents sous-groupes viraux, les vecteurs compétents et des hôtes immunisés ou non [40].

#### **IV.4.3.2. Epidémiologie**

- **Vecteurs**

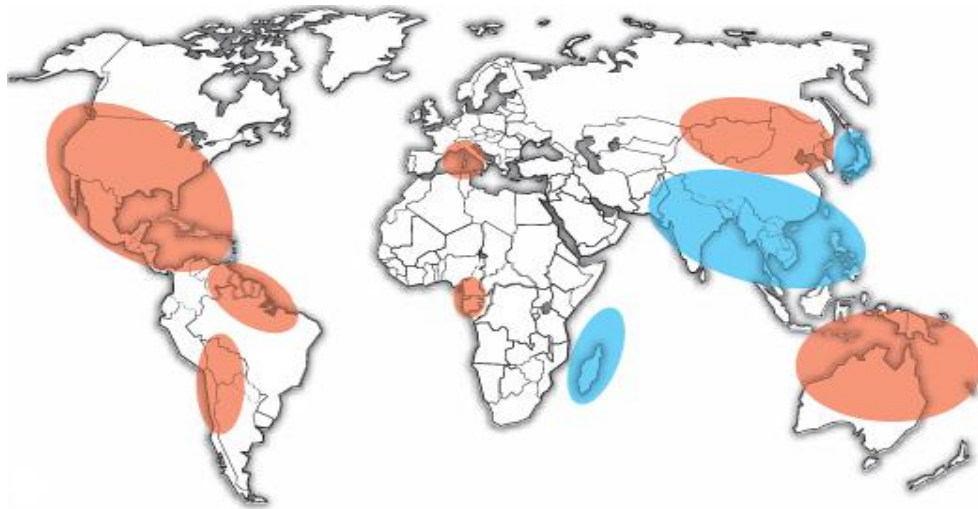
Ils appartiennent principalement au genre *A aegypti* et *A albopictus* en Asie et dans l'océan Indien, et à une variété plus grande d'*Aedes* en Afrique (*Aedes africanus*, *Aedes furcifer*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes taylori*). Les culex et anophèles ont été exceptionnellement incriminés dans la transmission du virus CHK.

Durant l'épidémie dans l'océan Indien en 2005-2006, c'est *A albopictus* qui a devancé *A aegypti* comme vecteur principal de la maladie. *A albopictus* est un « élégant » moustique

baptisé « moustique tigré d'Asie » en raison de ses pattes rayées et de son corps ponctué de taches blanches (« *albopictus* »). Il est surtout un moustique d'une grande adaptabilité, résistant, tout particulièrement en milieu urbain. Grâce à ses œufs robustes, il peut se maintenir dans la nature tout au long de la saison sèche, larves et adultes étant capables d'éclore à la saison des pluies suivante. Ces œufs peuvent ainsi voyager à distance sur des supports inertes contenant de l'eau. Originaire d'Asie du Sud-Est, et initialement selvatique, *A albopictus* s'est considérablement répandu pour atteindre toutes les îles de l'océan Indien, puis les régions extrême-orientales. Il a atteint l'Amérique du Nord et s'y est développé à partir de 1985, où il est devenu un vecteur du virus West Nile. Plus récemment *A Albopictus* a envahi des zones plus tempérées dans le pourtour méditerranéen comme le Sud de la France et l'Italie (Fig. 36).

C'est sa remarquable adaptabilité à l'homme et à l'urbanisation qui lui a permis de supplanter *A aegypti*, plus fragile, et de devenir un des premiers vecteurs de la dengue, et d'une vingtaine d'autres arboviroses.

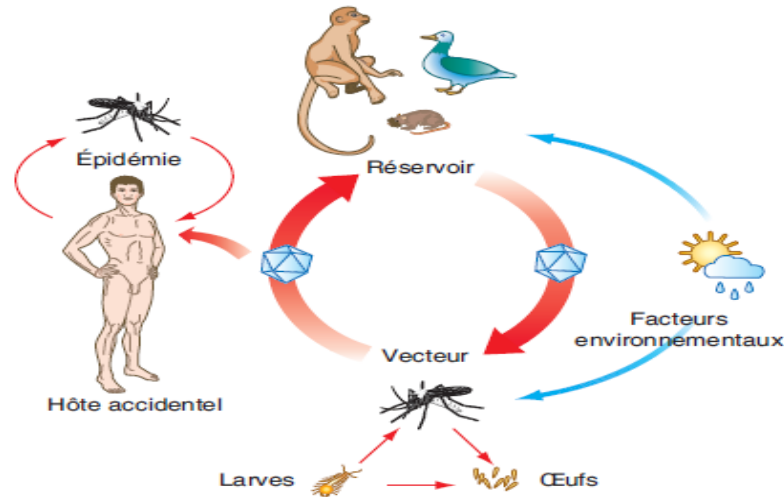
Tous ces caractères expliquent les difficultés considérables que rencontre l'homme à lutter contre la propagation d'*A albopictus*, que lui-même favorise [40].



**Figure 36 :** Évolution de la répartition d'*Aedes albopictus*. En bleu : *Aedes albopictus* avant 1980 ; en orangé : nouvelles implantations de *Aedes albopictus* depuis 1980.

- **Réservoirs**

En période épidémique, c'est l'homme qui sert de réservoir au virus CHIK. Hors période épidémique, ce sont essentiellement des singes, mais également des rongeurs, oiseaux et autres vertébrés qui constituent le réservoir, en un cycle sauvage moustique-animal-moustique.



**Figure 37** : schéma du cycle viral de chikungunya.

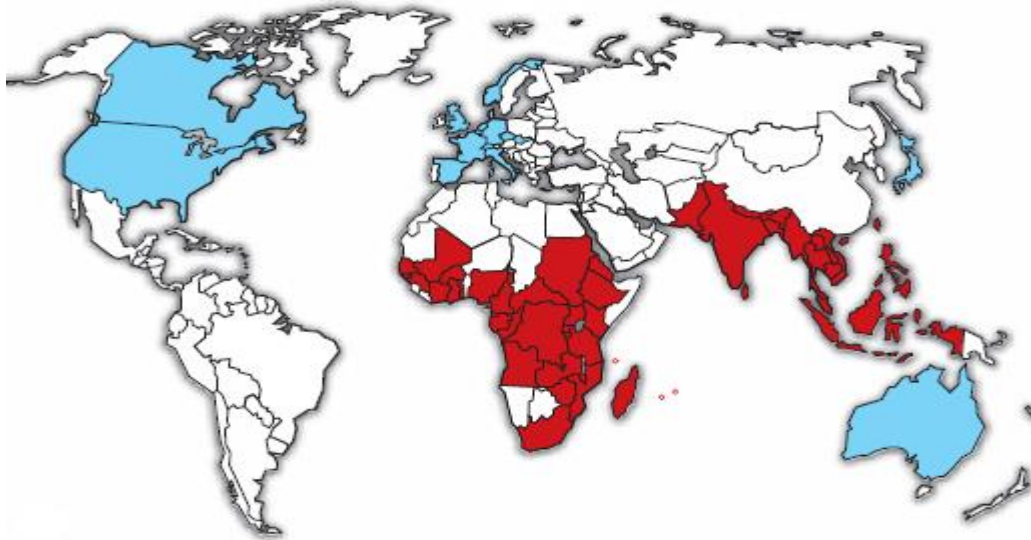
Des épizooties se produisent chez les singes, lorsqu'une majorité d'animaux ne sont pas ou plus immunisés. Ces derniers développent une forte virémie, mais pas de maladie clinique apparente du moins les singes verts, chimpanzés et macaques d'Asie. Sur l'île de la Réunion, aucun réservoir animal n'a encore pu être clairement identifié (Fig. 37) [40].

- **Répartition géographique**

La présence du virus est désormais confirmée sur les quatre continents, dans sa forme endémique, épidémique ou sous la forme de cas importés. Au départ limité à l'Afrique de l'Est (Tanzanie, Ouganda, République du Congo), il a gagné l'Ouest de l'Afrique en touchant le Sénégal dès 1996, puis le Bénin, la Côte-d'Ivoire la Guinée et le Nigeria. En Asie et notamment en Asie du Sud-Est, des épidémies ont été fréquemment signalées de 1960 à nos jours : l'Inde, le Vietnam, la Malaisie et surtout l'Indonésie ont été les plus touchés. En 2005-2006, l'océan Indien a connu une intense circulation virale (Réunion, Comores, Mayotte, Madagascar, Maurice, Seychelles). La propagation du virus dans des zones touristiques et la



globalisation des échanges avec celles-ci a fait que des cas importés ont depuis 2006 été diagnostiqués dans quasiment toute l'Europe et en Amérique du Nord. Des cas sont ainsi survenus en France du fait des relations privilégiées entretenues avec les îles de l'océan Indien, dans les pays scandinaves, en Allemagne, en Italie, etc [40].



**Figure 38 :** Carte de la distribution du virus. En bleu : cas importés ; en rouge : présence endémique-épidémique de chikungunya.

#### **IV.4.3.3. Physiopathologie**

Les mécanismes de l'infection humaine à CHK sont encore imparfaitement élucidés. D'après un modèle murin reproduisant les données anatomopathologiques humaines, une fois introduit dans l'organisme, après une réplication dans l'endothélium des capillaires sinusoides du foie, le virus gagne ses sites d'élection, les fibroblastes articulaires, des muscles et de la peau où il est responsable d'arthralgies, myalgies et d'exanthème. Ainsi, les organes symptomatiques correspondent aux organes infectés et les fibroblastes des tissus conjonctifs constituent la cible majeure.

L'aptitude du CHK à disséminer dans l'organisme serait inversement corrélée à l'âge, donc plus importante chez le nouveau-né. Celle-ci ferait intervenir l'immunité innée, notamment l'interféron de type I. Ainsi, les nouveau-nés sont plus susceptibles de manifester des localisations atypiques, notamment un neurotropisme, ce qui semble être vérifié ; dans

notre expérience, la proportion de nouveau-nés infectés présentant une encéphalopathie est supérieure à celles des enfants infectés présentant une forme neurologique [39].

#### **IV.4.3.4. Etude clinique**

- **Forme classique**

Les symptômes cliniques sont précédés d'une phase d'incubation silencieuse moyenne de 4 à 7 jours. Le début est volontiers brutal avec une fièvre élevée, des céphalées, des dorsalgies, des myalgies et des arthralgies. Ces dernières touchent principalement les extrémités (chevilles, poignets, phalanges, mais également les grosses articulations). Des signes cutanés sont rencontrés (œdème facial, éruption cutanée, purpura minime). L'évolution générale est le plus souvent bénigne en moins de 10 jours. Les atteintes articulaires peuvent persister plusieurs mois avec un caractère erratique, invalidant. Les femmes y seraient plus exposées que les hommes [40].

- **Cas particulier des arthralgies et arthrites**

Jusqu'à l'épidémie réunionnaise, ces formes cliniques n'avaient fait l'objet que de descriptions anecdotiques. Des manifestations articulaires à type d'arthrite ou d'arthropathie étaient mieux connues avec des *alphavirus* voisins tels que les virus *O'Nyong Nyong*, *Sindbis* et *Igbo Ora* en Afrique, le *Mayaro* en Amérique du sud, le *Ross River* et le *Barmah Forest* en Australie. Ces derniers ont d'ailleurs été rattachés à des phénomènes de « polyarthrites épidémiques » en Australie.

La récente phase épidémique qu'a connue le virus CHK entre 2005 et 2006 a permis de dévoiler des formes et des fréquences d'arthropathies méconnues. À la Réunion, 96,6 % des cas ont présenté des douleurs articulaires pendant leurs symptômes.

Dans les pays où des cas importés ont été recensés, 100 % des voyageurs ont eu, dans les 10 jours qui ont suivi le début des symptômes, des douleurs articulaires. Toutes les atteintes articulaires ont été décrites : arthralgies, arthrites simples, arthrites fébriles, ténosynovites intéressant les petites comme les grosses articulations. Il semble toutefois que des atteintes distales symétriques et nombreuses touchant les doigts, les poignets, les chevilles et les orteils soient les plus fréquemment constatées. Chez une proportion bien moins

importante de malades, les douleurs articulaires ont été prolongées, voire sont réapparues plusieurs semaines ou plusieurs mois après la phase aiguë, constituant ainsi une véritable seconde phase de la maladie. Ces polyarthrites chroniques intéressaient préférentiellement des articulations initialement touchées, mais pouvaient aussi se voir dans des localisations initialement indemnes.

Le diagnostic différentiel comprend, outre la dengue, les autres alphavirus qui ne sont à considérer qu'en fonction d'un contexte géographique ou épidémiologique particulier. En revanche, devant un cas isolé importé, il faut considérer d'autres maladies tropicales fébriles et algiques, notamment la leptospirose, les rickettsioses, la fièvre typhoïde, le paludisme, ou d'autres viroses cosmopolites telles que rubéole, primo-infection à CMV, à parvovirus B19, et la mononucléose infectieuse [40].

- **Formes rares et graves du chikungunya de l'adulte et de l'enfant observées à la Réunion**

Jusqu'en 2005, le virus CHK n'était pas connu pour mettre en jeu le pronostic vital. En Asie, d'où provenaient la majorité des données disponibles, aucun décès ni aucune forme clinique grave particulière n'avaient été rapportés.

Les choses ont changé en 2006 avec l'épidémie réunionnaise : 834 cas dits émergents hospitaliers y ont été diagnostiqués. Parmi eux, 247 étaient des cas graves d'infection par le CHK et 67 sont décédés. Chez les 222 cas adultes graves, la moyenne d'âge était de 70 ans avec un sex-ratio (Homme/Femme) de 0,9, la plupart présentaient des antécédents médicaux ou suivaient un traitement médical au long cours. Les manifestations les plus fréquemment observées étaient cardiovasculaires (61%) avec des cas de myo-/péricardites, neurologiques (53 %) avec des méningoencéphalites (15) et des syndromes de Guillain-Barré (4), hépatiques (19 %) avec 16 cas d'hépatites aiguës, respiratoires (53 %) et rénales (44 %). Pour les 65 adultes décédés où l'infection par le CHK figurait sur le certificat de décès comme cause principale ou associée, la manifestation la plus fréquemment renseignée était une décompensation cardiaque, décrite chez 18 (28 %) des cas. Chez les enfants, 25 cas graves ont été recensés parmi les 224 cas émergents hospitaliers. Les manifestations les plus fréquentes étaient dermatologiques, neurologiques et digestives. Les cas graves étaient plus souvent des garçons avec un sex-ratio (Homme/Femme) à 1,7 avec un âge médian inférieur à 1 an. Deux

enfants sans antécédents médicaux particuliers, une fille et un garçon de 9 ans sont décédés de méningoencéphalites, avec comme seule cause retrouvée une infection à CHK.

Enfin, les infections graves à CHK apparaissent exceptionnelles ; leur incidence peut en effet être chiffrée à 3,5 cas émergents hospitaliers et une forme sévère pour 1000 infections à CHK alors que les décès ne représentent que 0,03 % des cas [40].

#### **IV.4.3.5. Diagnostic biologique**

Il existe deux types de tests diagnostiques : la RT-PCR, et la sérologie spécifique IgM ou IgG anti-CHK. En pratique, aucun de ces tests n'est encore commercialisé, chaque laboratoire ayant développé sa propre technique.

Les prélèvements réalisés dans les laboratoires sont envoyés dans les centres nationaux ou internationaux de référence des arboviroses. La RT-PCR est utile en phase initiale virémique (j0-j7), dans les formes graves ou dans le cas de transmission materno-fœtale, sur des prélèvements (biopsie, liquides de bulles). Ce type de prélèvement doit être acheminé au laboratoire à 4 °C en 6 à 12 heures idéalement. La sérologie utilise une gamme technique classique (inhibition de l'hémagglutination, fixation du complément, immunofluorescence, Elisa). Elle est de pratique plus aisée. Les IgM peuvent être mises en évidence dès le 5<sup>e</sup> jour, et persistent de quelques semaines à 3 mois ; les IgG se positivent à partir de la 2<sup>e</sup> quinzaine et peuvent être détectées pendant des années. La spécificité de la sérologie n'est pas bien établie, notamment la possibilité de faux positifs par réactions croisées avec les IgM de la dengue ou d'autres *arbovirus*. La culture est réservée aux laboratoires spécialisés. Elle est utile en début d'épidémie pour confirmer avec certitude la nature du virus en cause. C'est le contexte épidémique qui doit guider la démarche clinique et l'indication des tests diagnostiques. Il n'est en effet pas utile de confirmer biologiquement chaque cas en période épidémique. La sérologie peut en revanche être proposée en début d'épidémie dans des zones à risque, dans les formes atypiques ou sévères et chez le voyageur de retour d'une zone d'endémie.

Enfin, le diagnostic biologique s'applique également, avec des techniques adaptées de PCR, de détection d'antigène, de culture virale et au diagnostic de l'infection du moustique par le CHK [40].

#### **IV.4.3.6. Traitement**

Il n'existe aucun traitement antiviral efficace contre CHK. Une seule étude in vitro suggère que l'association interféron/ribavirine aurait un effet antiviral synergique.

Le traitement de la maladie CHK est donc uniquement symptomatique : antalgiques non salicylés, dont le paracétamol en première intention et les AINS. La prise en charge préventive et curative du nourrisson et de la femme enceinte se heurte aux contre-indications absolues ou relatives de certains produits répulsifs ou des AINS [40].

#### **IV.4.3.7. Prévention**

En l'absence de vaccin, les seuls moyens de prévention véritablement efficaces concernent la protection contre les piqûres de moustiques et les mesures de lutte antivectorielle. Cette dernière est en tout point superposable à celles qui ont été appliquées à la dengue. Cependant, il s'agit d'une lutte permanente, coûteuse, mobilisant un grand nombre de personnels, et qui n'est pas toujours bien acceptée par des populations dont la collaboration est pourtant indispensable [40].

- **Au niveau individuel**

La prévention passe par l'utilisation de moyens de protection physique : vêtements longs, moustiquaires et répulsifs. Les moustiquaires de lit ne protègent qu'imparfaitement contre les piqûres diurnes d'*Aedes*. Elles sont cependant à recommander aux enfants, malades et personnes âgées qui font la sieste ou restent alités dans la journée. Elles le sont aussi à l'hôpital dans les maternités et chez les hospitalisés virémiques pour réduire le risque de transmission homme-moustique-homme. Les répulsifs cutanés ont une efficacité suboptimale (ils repoussent, mais ne tuent pas), des contraintes d'utilisation (durée de protection, humidité), et ils possèdent enfin des effets secondaires (irritation cutanéomuqueuse) et certaines contre-indications notamment chez les nourrissons. Les produits actuellement recommandés par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dans le cadre des épidémies de dengue et de CHK contiennent les principes actifs suivants : le citridiol, l'IR 3535, le KBR 3023 et le DEET. Ce dernier produit chimique est le seul à pouvoir être utilisé chez les enfants de moins 2 ans (à des concentrations inférieures à 30 % contre 50 % chez les

adultes) et à comporter peu d'effets secondaires. Aucune de ces mesures n'est efficace à 100 %. C'est leur utilisation conjointe couplée à des mesures individuelles et collectives de lutte antivectorielle qui permet de diminuer la transmission virale [40].

- **Au niveau collectif**

Une des toutes premières étapes et la plus difficile à réaliser est la réduction du nombre de gîtes larvaires par suppression de tous les contenants potentiels d'eau stagnante dans et à proximité des habitations. Lorsque cette suppression physique n'est pas possible, on recourt à l'application de larvicides chimiques de type organophosphorés (dans la plupart des pays du monde : téméphos ou pyréthrinoïdes, ou de larvicides biologiques tel le *Bacillus thuringiensis israelensis*. Cette lutte antilarvaire est inopérante sans une information solide et une réelle coopération de la communauté locale. L'épandage aérien d'insecticides continue d'être utilisé, mais il est inefficace sur les larves de moustique et surtout mal perçu par les populations. Le choix des insecticides à utiliser doit prendre en compte le ratio bénéfice/risque qui varie en fonction de la situation épidémiologique locale, de la résistance des vecteurs, des conditions climatiques et de la nature de la maladie que l'on veut contrôler [40].

#### **IV.4.4. Encéphalite virale à tiques**

L'encéphalite à tiques d'Europe Centrale (ou méningoencéphalite à tiques ou méningoencéphalite estivale (ou FMSE pour *Früh Sommer Meningo-Encephalitis* ou encore fièvre de lait diphasique) est l'arbovirose européenne la plus fréquente. Elle est due au virus TBE (*tick-borne encephalitis*) transmis par morsure de tiques. Sa première description remonte à l'année 1931 en Autriche (maladie de Schneider). La preuve de sa transmission par un arthropode (la tique *Ixodes persulcatus*), puis de son réservoir animal était apportée par des auteurs soviétiques quelques années plus tard [41].

##### **IV.4.4.1. Etiologie**

Il s'agit d'un virus enveloppé à ARN, de la famille des *Flaviviridae*. Deux sous-types antigéniques du virus sont décrits : *Eastern* (souche orientale de l'Est de la Russie) et *Western* (souche occidentale). La protéine C structurale de la nucléocapside et la protéine E

d'enveloppe sont stables et identiques dans toutes les souches. L'hémagglutinine E porte les antigènes spécifiques responsables de la synthèse d'anticorps neutralisants protecteurs. La protéine M, autre protéine d'enveloppe, varie selon les souches isolées. Le virus TBE est inactivé par chauffage, pasteurisation ou par les solvants ; il peut survivre de façon prolongée dans le lait et résister à l'acidité gastrique [41].

#### **IV.4.4.2. Epidémiologie**

- **Les vecteurs**

Les tiques sont des arthropodes, parasites hématophages d'animaux divers : rongeurs, mammifères domestiques ou sauvages, oiseaux et reptiles. L'homme est un hôte accidentel qui se contamine après morsure de tiques. Si au moins 14 espèces de tiques sont capables de transmettre le virus TBE, deux espèces principales du genre *Ixodes* en constituent les vecteurs habituels : *Ixodes persulcatus* en Russie et en Asie et *Ixodes ricinus* en Europe Occidentale et Centrale. La contamination de la tique s'effectue lors d'un repas sanguin pris sur un animal infecté en phase virémique. Après multiplication virale, le virus dissémine dans tous les organes de la tique et notamment dans les glandes salivaires et les ovaires. Il y survit longtemps. Les larves, nymphes et les formes adultes peuvent transmettre le virus à l'homme.

La transmission à l'hôte survient au moment de la morsure par injection de salive. Les risques d'infestation sont étroitement liés à l'activité de la tique : au repos dans le sol pendant l'hiver, en activité maximale du printemps à l'automne dans les zones boisées ou broussailleuses expliquant l'allure saisonnière et la répartition géographique limitée de la maladie. La consommation de lait de vaches, de chèvres ou brebis contaminées en phase virémique, constitue un autre mode de contamination possible pour l'homme. La contamination transfusionnelle est également possible [41].

- **Répartition géographique**

La méningoencéphalite à tiques sévit à l'état endémique en Europe. Elle s'étend d'ouest en est, depuis la Forêt Noire et la Suisse jusqu'à l'Oural, et du nord au sud de la Scandinavie à la Grèce. Ainsi les cas sont rapportés d'Allemagne, d'Autriche, de Biélorussie, de Bulgarie, de Chine, de Croatie, du Danemark, d'Estonie, de Finlande, de France, de Grèce, de Hongrie,

d'Italie, du Japon, du Kazakhstan, de Lettonie, de Lituanie, de Norvège, de Pologne, de République tchèque, de Russie, de Roumanie, de Slovaquie, de Slovénie, de Suède et de Suisse [41].

#### **IV.4.4.3. Physiopathologie**

La première phase, fébrile, de l'infection correspond à la période virémique de la maladie faisant suite à l'inoculation du virus par la tique et à son passage dans le système lymphatique. La phase neurologique correspond à la dissémination virale dans le système nerveux central. Une production accrue d'oxyde nitrique expliquerait les dégâts tissulaires constatés sur les modèles expérimentaux in vivo.

Les titres en anticorps IgM spécifiques dans le LCR sont significativement plus faibles chez les malades atteints d'encéphalite par rapport à ceux ne présentant que des signes méningés au 9<sup>e</sup> jour après le début de l'infection. La persistance de ces anticorps dans le sérum ou le LCR n'est cependant pas corrélée avec la sévérité de l'infection. Les données autopsiques disponibles et les modèles expérimentaux attestent d'une infiltration diffuse des méninges par des lymphocytes et parfois des leucocytes. Le système nerveux central, oedématié et hyperhémique, est le siège de lésions microscopiques diffuses tout particulièrement au niveau du bulbe, du pont, du cervelet, du tronc cérébral, du diencéphale, du thalamus et de la moelle épinière. Ces lésions associent une prolifération de cellules gliales, une infiltration lymphocytaire périvasculaire et une nécrose. Au niveau du cortex, ce sont les zones motrices qui sont généralement concernées par une nécrose des cellules pyramidales et une prolifération gliale alors que les cellules de Purkinje et les cellules de la corne antérieure sont atteintes aux étages cérébelleux et médullaire [41].

#### **IV.4.4.4. Etude clinique**

L'incubation de la maladie est en moyenne de 7 à 14 jours, avec des extrêmes allant d'un à 28 jours. En général, l'infection reste au stade infraclinique ou n'entraîne qu'un syndrome pseudogrippal. L'évolution dans la forme typique de la maladie est biphasique. Les chiffres de 20 à 30 % de formes diphasiques sont habituellement cités dans les revues de synthèse sur le sujet. Ainsi dans un travail rétrospectif mené en Croatie entre 1973 et 1995 chez des patients présentant une forme neurologique d'infection à TBE, 67,4 % d'entre eux



avaient une évolution monophasique. Cependant dans l'étude prospective de Kaiser, 656 observations en Allemagne de l'Ouest de 1994 à 1998, 74 % des patients présentaient une évolution biphasique. Au cours de la première phase, un tableau pseudogrippal associant fièvre, céphalées, myalgies, asthénie, arthralgies, conjonctivite et catarrhe résume la clinique. Ces symptômes se prolongent en général une semaine avant de disparaître.

La deuxième phase, inconstante, apparaît 8 à 10 jours plus tard. C'est la phase neurologique contemporaine d'une recrudescence fébrile de 4 à 10 jours mais parfois prolongée pendant un mois. Plusieurs présentations sont possibles : méningites, méningoencéphalites ou méningoencéphalomyélites. Elles représentent respectivement 49,41 % et 10 % des tableaux cliniques rencontrés par Kaiser. De nombreux signes cliniques peuvent être rencontrés : l'altération de la conscience, les hallucinations, l'ataxie, les parésies des membres inférieurs, les parésies des nerfs crâniens, les tremblements, les dysesthésies, la dysphasie, le nystagmus, l'insuffisance respiratoire et des signes neurovégétatifs divers. Les formes neurologiques sont les plus sévères. La mortalité est plus importante dans les formes extrêmes-orientales (sous-type *Eastern*) (de 5 à 20 %), que dans les formes occidentales (sous-type *Western*) où la mortalité est d'environ 1 à 2%. La sévérité de la maladie augmente avec l'âge et les formes sévères sont rares chez les enfants avant dix ans. Les patients qui présentent un tableau d'encéphalomyélite et/ou de radiculite ont les risques les plus élevés en termes de mortalité et de séquelles neurologiques. Ces séquelles neurologiques sont possibles sous forme d'atteintes motrices ou de troubles des fonctions supérieures. L'apparition de signes chroniques non spécifiques (asthénie, céphalées, déficits mnésiques, hypoacousie, tremblements, troubles de la coordination) au décours de la phase aiguë de l'infection à virus TBE définit le syndrome postencéphalitique. Celui-ci était présent dans 36 % des observations d'une enquête scandinave [41].

#### **IV.4.4.5. Diagnostic biologique et imagerie**

Le syndrome inflammatoire biologique n'est pas spécifique. Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles ou, à l'inverse, une neutropénie et/ou une thrombopénie sont présents à la phase initiale. Les anomalies du LCR sont constantes : pléiocytose modérée (de 10 à 1000 éléments/mm<sup>3</sup>), protéinorachie élevée mais normoglycorachie.

Elles persistent pendant trois à six semaines et parfois jusqu'au 4<sup>e</sup> mois. Le diagnostic de certitude repose, à l'heure actuelle, sur la mise en évidence d'IgM spécifiques dans le sang ou dans le LCR, par technique Elisa. Ces anticorps sont présents dès la deuxième phase de la maladie et jusqu'à trois à dix mois plus tard. L'apparition des IgG est contemporaine de celle des IgM. Les IgG persistent plusieurs années et peuvent entraîner des réactions croisées chez les patients infectés par d'autres *flavivirus*.

L'IRM du cerveau peut montrer des anomalies non spécifiques du signal. Ces lésions se situent dans le thalamus, le cervelet et le tronc cérébral [41].

#### **IV.4.4.6. Traitement**

Le traitement est purement symptomatique ; il n'existe aucun traitement spécifique. L'utilisation des corticoïdes n'est validée par aucune étude contrôlée ou non. L'utilisation d'immunoglobulines hyperimmunes à titre prophylactique après exposition a été interrompue compte tenu de son caractère possiblement délétère : aggravation des signes liée à la présence d'anticorps.

La vaccination après morsure de tique en zone d'endémie a été discutée à titre prophylactique. Cependant, elle ne permet pas, même avec les schémas accélérés de vaccination, d'atteindre les taux d'anticorps neutralisants nécessaires dans le temps voulu chez les sujets non vaccinés. Chez les patients ayant déjà reçu au moins une injection de vaccin antérieurement, le rapport bénéfice/risque doit être évalué individuellement. D'autres schémas de vaccination doivent être évalués dans cette indication [42].

#### **IV.4.4.7. Prévention**

- **Prévention contre les morsures de tiques**

Porter des vêtements qui protègent l'intégralité du corps, de préférence serrés aux chevilles, aux poignets et au col ; utiliser des répulsifs ; après une marche en forêt, inspecter et faire inspecter le corps, plus particulièrement les zones à peau fine. Ni la douche ni le bain ne suffisent à éliminer les tiques fixées ;

En cas de morsure :

- Retirer la tique le plus rapidement possible : attraper le corps de la tique avec un tire-tique ou entre deux doigts, exercer de petites rotations pour extraire la tique dans sa totalité (ne pas laisser la « tête » sous la peau) ; désinfecter la plaie et se laver les mains ; noter la date et le lieu de la morsure ;

- Ne pas utiliser d'éther ou une cigarette, toutes ces manœuvres font régurgiter la tique et augmenter le risque d'infection ;

- Ne pas trop appuyer avec une à épiler, la « tête » risque de rester sous la peau [42].

- **Prévention vaccinale**

Deux vaccins sont commercialisés en Europe, préparés à partir de deux souches très voisines du sous-type TBEV-européen : Le FSME-IMMUN et l'Encepur<sup>®</sup>.

Ces vaccins sont préparés sur cellules fibroblastiques d'embryon de poulet, inactivés par le formaldéhyde et purifiés par ultracentrifugation.

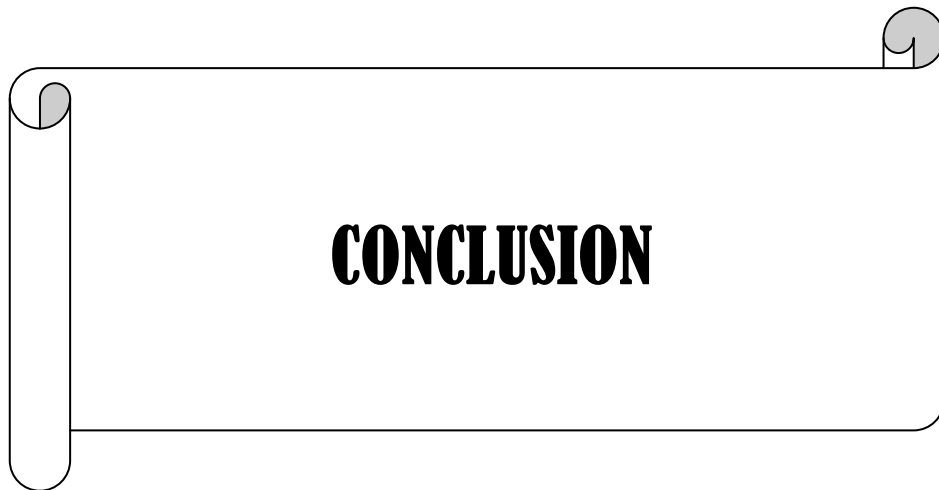
Le schéma vaccinal est le même pour les deux vaccins et comporte trois injections : la deuxième injection peut se faire 1 à 3 mois après la première injection et la troisième injection 5 à 12 mois après la seconde. Ce schéma induit la formation d'anticorps à des concentrations estimées comme protectrices dans plus de 90 % des cas chez les enfants et les adultes. Des échecs vaccinaux ont cependant été rapportés. Les taux protecteurs d'anticorps ne sont pas clairement définis ni standardisés, rendant la comparaison difficile entre les deux vaccins.

L'immunogénicité des deux vaccins est comparable. La quantité d'antigènes du vaccin pour adulte contenue dans FSME-IMMUN est de 2,4 µg et de 1,5 µg pour l'Encepur<sup>®</sup>. La moitié de la dose est utilisée pour la présentation pédiatrique. La réponse immune est âge-dépendant, les enfants ayant une réponse plus importante que les adultes chez qui la réponse est moins bonne après 60 ans. Un rappel est recommandé après 3 ans. Après ce rappel, la concentration d'anticorps semble plus stable permettant un intervalle de 5 ans pour le second rappel. La date de ce rappel doit être discutée en fonction de l'âge et du risque d'exposition.

Compte tenu du schéma vaccinal, l'idéal pour les voyageurs en zones d'endémie est de se faire vacciner 6 à 8 mois avant le séjour programmé. Il existe cependant un schéma d'immunisation plus rapide : la deuxième injection pouvant être faite deux semaines après la

première pour le vaccin FSME-IMMUN (une troisième dose devra être faite 5 à 12 mois après cette seconde dose) et selon un schéma J<sub>0</sub>, J<sub>7</sub> et J<sub>21</sub> pour l'Encépur<sup>®</sup>. Ces schémas accélérés donnent cependant des taux d'anticorps et des taux de séroconversion moindres.

Il n'y a pas eu d'essai contrôlé d'efficacité pour ces vaccins ; cependant, le vaccin FSME-IMMUN s'est montré très efficace en particulier en Autriche où l'augmentation de la couverture vaccinale s'est accompagnée d'une diminution très importante du nombre de cas. Un taux de protection est de l'ordre de 95% a pu être estimé pour ce vaccin. La tolérance de ces vaccins est bonne [42].



# Conclusion

Les morsures, griffures, et piqûres représentent des risques non négligeables de transmission de maladies infectieuses, justifiant une connaissance de leurs épidémiologies, des symptômes cliniques, des outils de diagnostic les plus performants, ainsi que les moyens curatifs et préventifs les plus efficaces.

Les morsures ou griffures d'animaux nécessitent une prise en charge relativement simple, en urgence (désinfection locale, après rinçage à grande eau de la plaie, une antibiothérapie prophylactique), ce qui permet d'éviter le risque infectieux.

Quand aux zoonoses dues aux morsures et piqûres d'arthropodes qui entraînent encore des taux très élevés de décès chaque année, par la méconnaissance ou le retard de traitement et l'absence de traitement préventif, une prophylaxie bien conduite, permet de diminuer ces pathologies, les conseils médicaux surtout pour les voyageurs en zones endémiques sont d'une grande importance.

La mise en place de stratégies simples de prévention, véhiculée notamment par les pharmaciens, passe par une connaissance des situations préoccupantes et l'apprentissage des bons réflexes.



## Résumé

- **Titre : Zoonoses bactériennes et virales, dues à des morsures, griffures et piqûres.**

- **Auteur : Abdessamad ELBADRAOUI**

- **Mots clés : Epidémiologie ; Diagnostic ; Traitement ; Prévention.**

Les zoonoses sont des maladies infectieuses qui se transmettent naturellement des animaux à l'homme. Elles sont dues à des bactéries, virus, parasites, champignons ou prions. Généralement il n'existe pas de transmission interhumaine. Les animaux représentent le réservoir principal tandis que l'homme est un hôte accidentel.

Les zoonoses provoquées par morsures, griffures, et piqûres constituent un facteur important de mortalité dans le monde. La rage reste plus de 120 ans après les premières vaccinations chez l'homme, la maladie infectieuse la plus constamment mortelle avec 55000 décès annuels dans le monde. La borréliose de lyme et les rickettsioses, ont un caractère potentiellement grave, voire mortel, en absence de diagnostic et de traitement rapide ; les arboviroses, figurent parmi les plus fréquentes des maladies virales de l'homme.

Une meilleure connaissance des épidémiologies, des symptômes cliniques, des outils de diagnostic, ainsi que des moyens curatifs et préventifs, permettrait une prise en charge de ces pathologies. Des études en cours sont prometteuses, elles permettront l'élaboration des outils plus rapides de diagnostic et d'entrevoir des possibilités de développement de nouveaux médicaments, ainsi que de nouveaux vaccins.



## Abstract

- **Title : Bacterial and Viral zoonoses caused by bites, scratches and bites.**

- **Author : Abdessamad ELBADRAOUI**

- **Keywords : Epidemiology ; Diagnostic ; Treatment ; Prevention.**

The zoonoses are infectious diseases that are naturally transmitted from animals to humans. They are caused by bacteria, viruses, parasites, fungi or prions. Generally there is no human to human transmission. The animals represent the main reservoir, while the man is an accidental host.

The bacterial and Viral zoonoses caused by bites, scratches and sting are an important factor of mortality in the world. More than 120 years after the first immunization in humans, rabies is the infectious disease most uniformly fatal with 55 000 annual deaths worldwide. Lyme disease and rickettsial diseases have a character potentially serious or fatal in the absence diagnosis and prompt treatment; arboviruses are among the most frequently viral diseases human.

A better understanding of the epidemiology, clinical symptoms, diagnostic tools, as well as curative and preventive means, would allow treatment of these diseases. Studies under way are promising, they will allow the development of diagnostic tools and offer opportunities for developing new drugs and new vaccines.

## ملخص

- العنوان : الأمراض الحيوانية المنشأ البكتيرية والفيروسية الناجمة عن عضات، خدشات ووخزات الحيوانات.

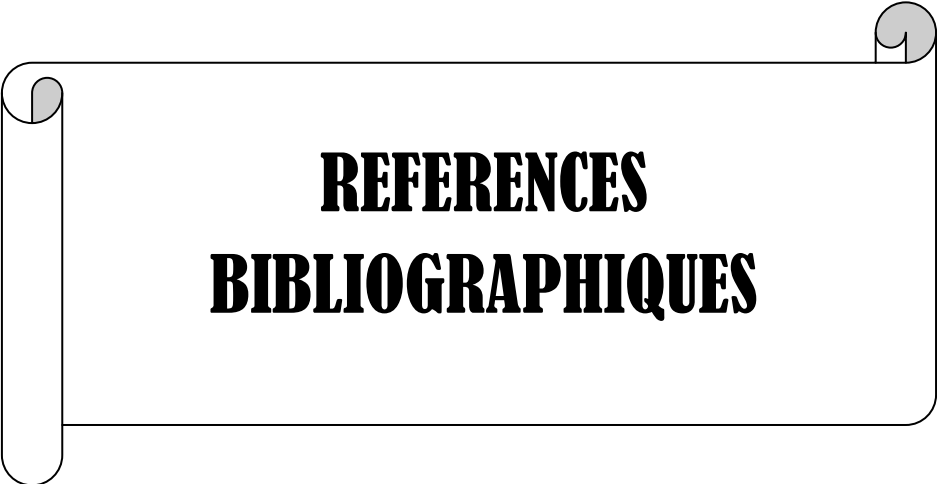
- من طرف : عبد الصمد البدراوي

- الكلمات الرئيسية : علم الأوبئة، التشخيص، المعالجة، الوقاية.

تنتقل الأمراض الحيوانية المنشأ بشكل طبيعي من الحيوانات إلى الإنسان بسبب البكتيريات، الفيروسات، الفطريات، الطفيليات و البريونات. وعلى العموم ليس هناك إنتقال بين الإنسان. الحيوانات تمثل الخزان الرئيسي، في حين أن الإنسان هو مضيف عرضي.

الأمراض الحيوانية المنشأ البكتيرية و الفيروسية الناجمة عن العضات، الخدشات و اللدغات هي عامل هام للوفيات في العالم. فلا زال داء الكلاب بعد أكثر من 120 سنة عن التطعيم الأول عند البشر يحصد 55000 قتيلا سنويا عبر العالم. أما مرض لايم و الأمراض الريكتيسية فلها طابع خطير و ممكن أن تؤدي إلى الموت في غياب التشخيص و العلاج الفوري. كما أن الأرويفيروسيات هي من بين الأمراض الفيروسية الأكثر شيوعا عند الإنسان .

من شأن الفهم الجيد لعلم الأوبئة، الأعراض السريرية، أدوات التشخيص، وسائل العلاج و الوقاية الإسهام في السيطرة على هذه الأمراض. كما أن الدراسات الجارية تعد بالكثير وسوف تسمح بتطوير أدوات التشخيص السريع وخلق فرص لتطوير عقاقير و لقاحات جديدة.



**REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**

- [1] [www.pasteur.fr/rage](http://www.pasteur.fr/rage) .rage 2010.
- [2] Barkat A, Amrani R, Lamdouar Bouazzaoui N. La rage, Une prévention efficace mais... ; Hôpital d'Enfants de Rabat. [www.Maghrebsanté.com](http://www.Maghrebsanté.com). 2005.
- [3] Ribadeau Dumas F, Dacheux L, Goudal M, Bourhy H. La rage. *Maladies infectieuses* 2010 ; 8-065-C-10.
- [4] Aubry P, Rotivel Y. La rage. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 2001 ; 8-065-C-10.
- [5] Rotivel Y, Goudal M. La rage. *Pédiatrie/ Maladies infectieuses* 2007 ; 4-284-B-10.
- [6] Faouzi A, Anga L, Barkia A, Benmamoune A, Amarouch H, Nourli J. La rage humaine au Maroc de 2000 à 2008. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2009 ; 57S S3–S59.
- [7] Strady C. Rage. *Traité de médecine Akos* 2010 ; 4-1260.
- [8] Arvieux C, Tattenvin P, Albert JD, Guggenbuhl P. Arthrites et ténosynovites à *Pasteurella*: diagnostic et traitement. *Revue du rhumatisme* 2006 ; 73 : 357-361.
- [9] Lemenand O, Donnio PY, Avril JL. Pasteurelloses. *Maladies infectieuses* 2006 ; 8-035-C-10.
- [10] Geffray L. Infections à *Pasteurella*, *Yersinia*, *Francisella*. *Encyclopédie Pratique de médecine* 1999 ; 4-1080, 3p.
- [11] Morand JJ, Lightburn E. Envenimations, morsures, griffures et piqûres animaux. *Encyclopédie médico-Chirurgicale*, 2002 ; 98-400-A-10.
- [12] Morand JJ. Envenimations et morsures animales. *Dermatologie*, 2010 ; 98-400-A-10.
- [13] Baud O, Beytout J. Blessure d'origine animale. *Encyclopédie Pratique de Médecine*, 1999 ; 4-0940, 4p.

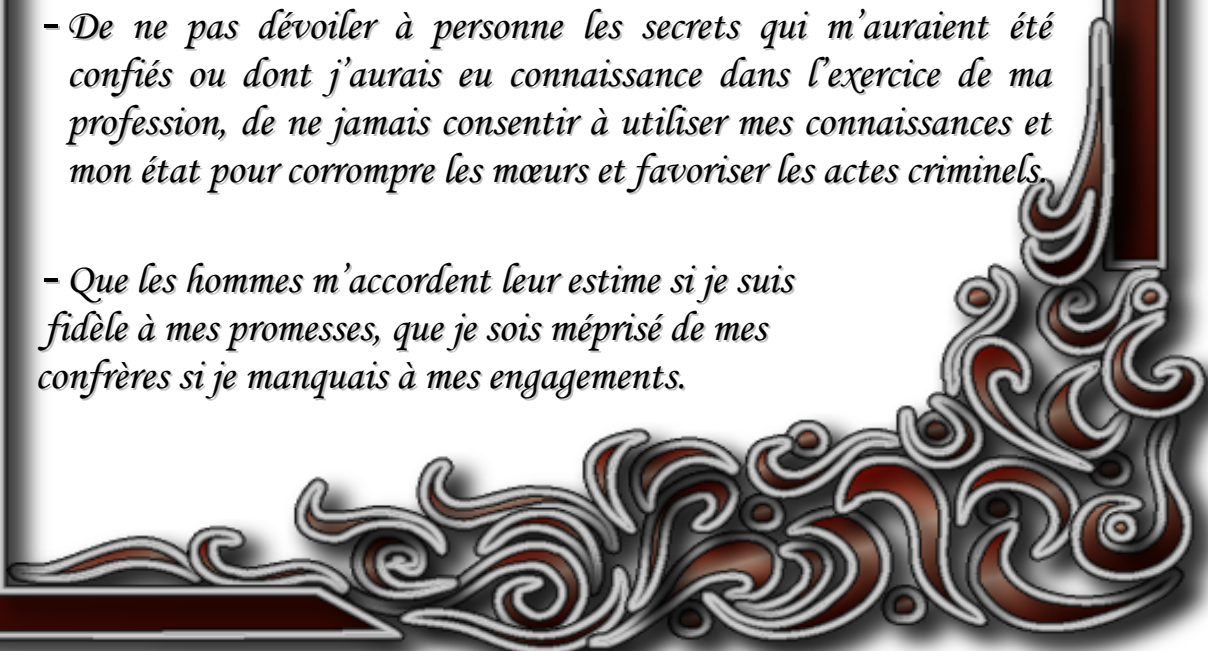
- [14] Faure S. Animaux domestiques, attention aux zoonoses. *Actualités pharmaceutiques* 2010 ; 497 : 29-31.
- [15] Boulouis HJ. Les infections par morsures de chiens ou chats : agents bactériens et stratégies thérapeutiques. *Antibiotiques* 2004 ; 6 : 103-107.
- [16] Bouvet E, Caslino E. Chimio prophylaxie des maladies infectieuses. *Maladies infectieuses* 2009 ; 8-002-D-10.
- [17] Edouard S, Raoult D. Bartonelle henselae, un agent d'infection ubiquitaires. *Médecine et maladies infectieuses* 2010 ; 40 : 319-330.
- [18] Berbis P. Bartonelloses. *Dermatologie*, 2010 ; 98-350-A-10.
- [19] Hansmann Y. Infections à Bartonella. *Maladies infectieuses*, 2010 ; 8-037-I-30.
- [20] Bournerias I. Bartonelloses. *Encyclopédie Pratique de Médecine* 1999 ; 4-1120, 5p.
- [21] Descamps V, Bouscarat F. Bartonelloses et affections apparentées. *Encyclopédie Médico-chirurgicale* 2001 ; 98-350-A-10.
- [22] Blancou J. Nouveaux risques zoonotiques en pratique canine. *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie* 2009 ; 44,1-8.
- [23] Abadia G, Picu C. Zoonoses d'origine professionnelle. *Pathologie professionnelle* 2005 ; 16-100-A-10.
- [24] Kaouadji K, Kaker N, Vallet B. Morsures, griffures et envenimations. *Médecine d'urgence* 2007 ; 25-030-E-10.
- [25] Popoff MR, Poulain B. Tétanos : Physiopathologie, épidémiologie, formes cliniques, traitements et vaccination. *Pathologie infectieuse, antibiotiques* 2005 ; 7 : 23-41.
- [26] Salomon J, Clarissou J, Ader F, Perronne C. Maladie de lyme. *Traité de Médecine AKOS* 2007 ; 4-1151.

- [27] Pourel J, Chary-Valckenaere I. Borréliose de lyme. *Appareil locomoteur* 2007 ; 14-211-A-10.
- [28] [www.maladie-a-tiques.com](http://www.maladie-a-tiques.com)
- [29] Faure S, Donas-Courtin S. Il n'y a plus vraiment de "saison à tiques". *Actualités pharmaceutiques* 2008 ; 474 : 41-42.
- [30] Lipsker D, Cribier B, Grosshans E. Manifestations cutanées des borrélioses. *Encyclopédie Médico-chirurgicale* 1999 ; 98-345-A-10.
- [31] Faure S. Les tiques, loin d'être anodines. *Actualités pharmaceutiques* 2010, 497 : 22-24.
- [32] Kuntzer T, Péter O. Borréliose de lyme et neuroborréliose. *Neurologie*, 2007 ; 17-051-B-40.
- [33] Lagier JC, Doudier B, Parola P. Rickettsioses. 2009 ; 4-1110.
- [34] Hansmann Y. Rickettsioses éruptives. *Maladies infectieuses* 2009 ; 8-037-I-20.
- [35] Rebaudet S, Brouqui P. Ehrlichioses et anaplasmoses humaines. *Maladies infectieuses*, 2008 ; 8-037-I-25.
- [36] Rodhain F. Fièvre jaune, dengue et autres arboviroses. *Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses*, 2001 ; 8-062-A-10, 19 p.
- [37] Bourgade A, Marchou B. Fièvre jaune, dengue, encéphalite japonaise et virose West Nile, 4 arboviroses majeures. *Médecine et maladies infectieuses* 2003 ; 33 : 385–395.
- [38] Marianneau P, Desprès P, Deubel V. Connaissances récentes sur la pathogénie de la fièvre jaune et questions pour le futur. *Médecine et maladies infectieuses* 2010 ; 54 : 89–105.

- [39] Gérardin P. Aspects pédiatriques de la dengue et du chikungunya. Archives de pédiatrie 2010 ; 17 : 86–90.
- [40] Lassel L, Pialoux G. Infection à chikungunya. Traité de Médecine Akos, 2008 ; 4-1245.
- [41] Jaussaud R, Magy N, Strady A, Dupond J.L, Deville J.F. L'encéphalite virale à tiques. Rev Méd Interne 2001 ; 22 : 542-8.
- [42] Gaudelus J. Méningo-encéphalite à tiques chez l'enfant. Médecine et maladies infectieuses 2009 ; S 108-113.

## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
  - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
  - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
  - De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
  - Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 



جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

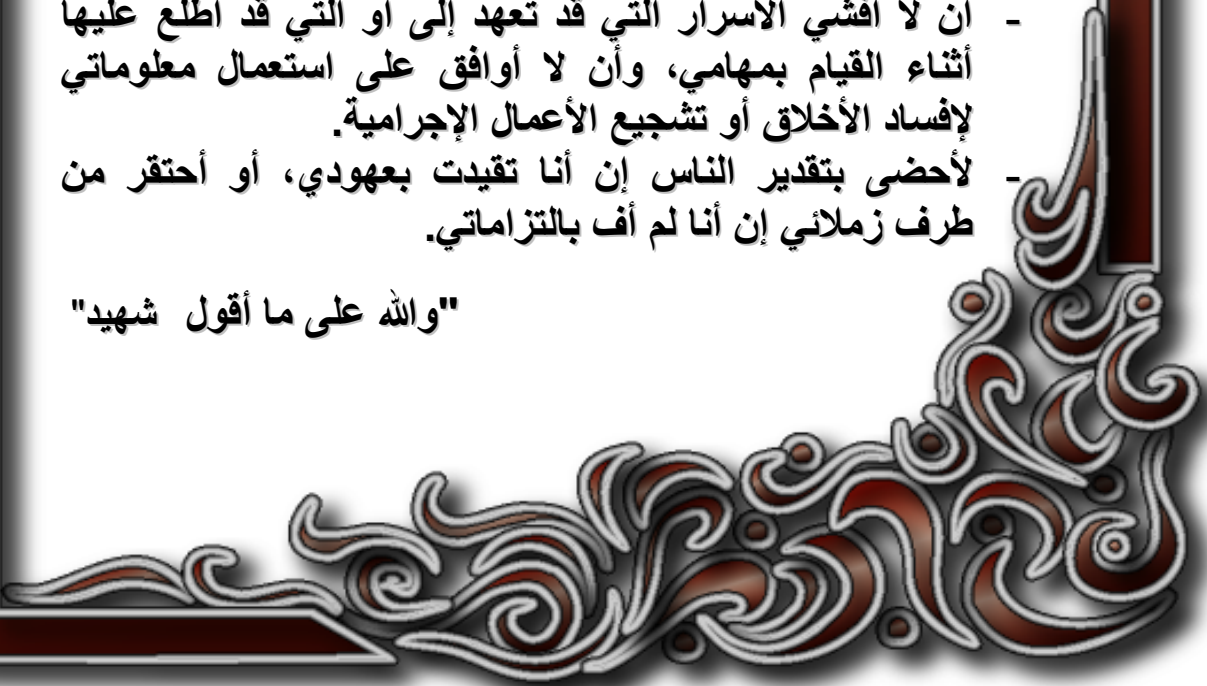
### قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



أطروحة رقم: 33

سنة : 2011

الأمراض الحيوانية المنشأ البكتيرية

و الفيروسية الناجمة عن عضات، خدشات و وخزات الحيوانات.

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

### من طرف

السيد: عبد الصمد البدراوي  
المزاد في: 11 مارس 1985 بوزان

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: علم الأوبئة - التشخيص - المعالجة - الوقاية.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي

السيد: محمد مليح

أستاذ مبرز في طب الأطفال

أعضاء

}