

G. Greub^{1,2}, N. Boillat-Blanco²

Bartonella et la maladie des griffes de chat

***Bartonella henselae* est l'agent de la maladie des griffes de chat. Cette zoonose peut ne se manifester que par une adénopathie locorégionale apparaissant au niveau du site de drainage ou causée une maladie plus grave telle qu'une endocardite.**

Introduction

Bartonella est une bactérie intracellulaire facultative qui donne des colonies jaunâtres sur gélose au sang. Cette alpha-protobactérie est un petit bacille Gram négatif, oxydase négatif, de croissance aérobie en présence de 5% de CO₂, caractérisé par des pilis épais (bundle-forming pili) et parfois selon l'espèce par un flagelle polaire (figure 1A). L'analyse phylogénétique démontre que ses plus proches parents sont des bactéries telles que *Agrobacterium tumefaciens*, *Brucella*, *Bosea* ou *Afipia* [1]. *Bartonella henselae*, l'agent de la maladie des griffes de chat, est une maladie zoonotique puisque cette bactérie est généralement transmise par griffures ou morsures de chat (Fig. 1B, 1C). Notons ici que l'autre espèce de *Bartonella* à laquelle nous sommes confrontés en Europe, *Bartonella quintana*, est une bactérie à transmission strictement interhumaine, par le pou de corps (*Pediculus humanus humanus*). Il existe au total près de 14 espèces de *Bartonella* qui peuvent infecter les humains, mais ces autres espèces touchent de manière prépondérante les animaux qui les hébergent (chats, chiens, chevaux, porcs, koalas, marsupiaux et mammifères marins...).

Présentations cliniques

La maladie des griffes de chat, maladie habituellement bénigne, est l'infection à bartonelles la plus fréquente. Un contact avec des chats est rapporté dans la majorité des cas. Une papule ou pustule (lésion d'inoculation) apparaît généralement trois à dix jours après la griffure d'un chat ou la piqûre de puce [2]. Ces lésions typiques d'inoculation sont présentes dans 60% des cas et persistent une à trois semaines.

Par la suite (une dizaine de jours plus tard), la maladie des griffes de chat se caractérise principalement par une adénopathie isolée qui va persister durant deux à six mois. Elle peut s'associer à des symptômes généraux tels que fièvre, myalgies et fatigue. La complication de la maladie des griffes de chat sous la forme d'une suppuration survient chez environ 10 à 15% des personnes. Il est également possible de documenter une atteinte hépatosplénique signant une dissémination hémotogène. Les atteintes articulaires ou ostéoarticulaires, et les atteintes neurologiques sont plus rares [2]. L'endocardite due à *Bartonella* est souvent diagnostiquée tardivement en raison de la négativité des hémocultures. Ainsi, *Bartonella* doit faire partie du diagnostic différentiel des endocardites à hémocultures négatives. Cette entité survient principalement en cas de valvulopathie préexistante.

Chez les patients immunosupprimés (notamment en cas d'infection HIV avancée avec un taux de CD4 <200 cellules/mm³), *B. henselae* peut causer l'angiomatose bacillaire, caractérisée par des néoformations vasculaires verruqueuses. Le syndrome oculoglandulaire de Parinaud est une forme particulière de la maladie des griffes de chat qui survient lors d'inoculations conjonctivales et qui se caractérise par une adénopathie préauriculaire ainsi que par une conjonctivite et/ou rétinite associée [2].

La maladie des griffes de chat lors d'atteinte ganglionnaire mais également lors d'endocardite. Les PCR se font donc généralement sur l'aspiration ganglionnaire ou sur des valves cardiaques. Parfois une PCR pourra être effectuée sur une biopsie hépatique et/ou sur un liquide de ponction articulaire lorsque ces organes sont touchés. La sérologie est très utile lors d'endocardite. En effet, les titres sont alors très élevés (supérieurs à 1/800) et une sérologie négative permet d'exclure une endocardite à *Bartonella* au vu de l'excellente valeur prédictive négative. Notons que la sérologie peut être également utile comme complément diagnostique lors de maladies des griffes de chat. Sa sensibilité est imparfaite lors d'angiomatose bacillaire chez les patients HIV fortement immunosupprimés.

L'histologie et l'immunohistologie peuvent également apporter un diagnostic présomptif initial sur la base

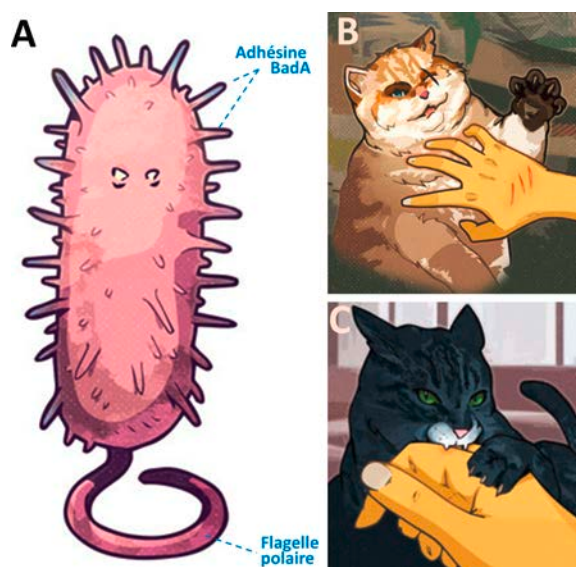


Figure 1. Panel A. *Bartonella* est un bacille Gram négatif (rose à la coloration de Gram) caractérisé par des pilis épais (constituée de la protéine BadA, une adhésine majeure de *Bartonella*, également impliquée dans l'angiogenèse et dans la prévention de la phagocytose) et selon l'espèce par un flagelle polaire (présent notamment chez *B. bacilliformis*). Panels B & C. *Bartonella henselae* se transmet généralement par les griffures de chat (panel B), mais peut aussi se transmettre par morsure (panel C). © KROBS

1 Institut de microbiologie de l'Université de Lausanne

2 Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne

Diagnostic

La biologie moléculaire est un outil précieux pour diagnosti-

d'une lymphadénite nodulaire abcédée, relativement typique. La culture est peu sensible. Certains auteurs ont utilisé la culture cellulaire et l'ont comparée à la culture sur gélose au sang. Une culture cellulaire effectuée à l'aide de cellules endothéliales et couplant une centrifugation initiale s'avère dix fois plus sensible que la culture sur gélose au sang [3]. La sensibilité peut être améliorée par sous-culture des hémocultures après une culture initiale du bouillon sur sept jours. Une congélation-décongélation ou une lyse des globules rouges par saponine permet un meilleur rendement de la sous-culture des hémocultures [3]. Cette sous-culture se justifie au vu de la faible production de CO₂ par les bartonelles, expliquant que les croissances sont souvent non détectées par les automates d'hémocultures.

Ainsi, en résumé, la sérologie a une bonne sensibilité y compris dans les maladies des griffes de chat. La PCR a une très bonne sensibilité sur les valves cardiaques (environ 98% de sensibilité). La PCR peut être également effectuée chez les patients suspects d'endocardite sur du sang EDTA. Cependant, sa sensibilité est de l'ordre de 20 à 40% [4].

Traitement

Les traitements sont différents en fonction des présentations cliniques [5]. Dans la maladie des griffes de chat, l'évolution est dans la plupart des cas spontanément favorable sans traitement. L'azithromycine pour deux à cinq jours permettra d'accélérer la disparition des adénopathies et est recommandée en cas d'infection compliquée ou d'immunosuppression. En cas de rétinite (syndrome de Parinaud), le traitement associera alors de la doxy-

cycline et rifampicine pour une durée de quatre à six semaines. L'endocardite se traite également pour quatre à six semaines, mais dans ce contexte, la gentamicine sera généralement associée durant les deux premières semaines à la doxycycline qui elle sera poursuivie pour un total de quatre à six semaines. Finalement, pour le traitement de l'angiomatose bacillaire, la doxycycline et l'érythromycine sont toutes deux utilisées en monothérapie avec succès. Un traitement prolongé de l'ordre de trois mois est généralement recommandé.

Pathogenèse de l'infection à *Bartonella*

La pathogenèse est principalement liée à la perméabilité des érythrocytes et des cellules endothéliales ainsi qu'à la protéine BadA (*Bartonella* adhesin A), une adhésine qui stimule l'angiogenèse [6, 7]. L'angiogenèse est liée à la production de VEGF par les cellules endothéliales présentes à proximité des cellules infectées par *Bartonella*. Cette angiogenèse couplée à un certain degré d'inhibition de l'apoptose des cellules endothéliales infectées permet à *Bartonella* d'avoir un nombre accru de niches de réplication [8].

Notons que BadA n'est pas seulement impliquée dans l'angiogenèse mais que cette adhésine forme les pilis de type 4, «bundle-forming pilus», qui permettent l'adhésion des bartonelles à l'endothélium. Ces pilis au vu de leur grande taille et de leur épaisseur (sorte de corde) permettent à *Bartonella* d'éviter dans une certaine proportion la phagocytose [7]. Ainsi, le facteur de virulence le plus important de *Bartonella* est BadA qui joue un rôle d'adhésine, de facteur antiphagocytaire, de facteur pro-angiogénique et représente égale-

Bartonella und die Katzenkratzkrankheit

Bartonella henselae heisst der Erreger, der die Katzenkratzkrankheit auslöst. Diese Zoonose kann sich entweder nur durch eine sehr lokal begrenzte Entzündung einiger Lymphdrüsen in der Nähe der Hautverletzung äussern oder aber eine deutlich schwerere Erkrankung wie etwa eine Endokarditis hervorrufen. Die entsprechende Diagnose stützt sich vor allem auf das PCR-Verfahren und serologische Untersuchungen, denn dieses intrazelluläre Bakterium lässt sich nur schwer auf Agarmedien kultivieren. Die Behandlung hängt von der Schwere der Infektion ab, basiert jedoch im Allgemeinen auf der Verabreichung von Makroliden und/oder von Doxycyclin. Die Pathogenese, die weitgehend von einem grossen Adhäsion, dem sogenannten BadA, induziert wird, ist gekennzeichnet durch Gefässneubildungen, eine Resistenz gegen Phagozytose und die Fähigkeit, in den roten Blutkörperchen zu verharren, ohne aber deren Lyse zu induzieren, was eine Übertragung durch infizierte Arthropodenvektoren während ihrer Blutmahzeiten ermöglicht.

ment, au vu de sa taille importante, une protéine immunogénique majeure, utilisable par exemple en sérologie (western blot).

Conclusion

Bartonella henselae est une zoonose fréquente sous nos contrées. Près de 30% des chats étant porteurs de cette bactérie, les mesures simples de précaution sont d'éviter les griffures et morsures de chat, par exemple en caressant les chatons derrière la nuque. En cas d'infection, la PCR et la sérologie sont les clés diagnostiques. Enfin, rappelons qu'il n'y a pas forcément besoin d'antibiotique pour une maladie des griffes de chat non compliquée au vu de l'évolution généralement favorable des adénopathies.

Correspondance
gilbert.greub@chuv.ch

Références

1. Zeaiter Z, Fournier PE, Ogata H, Raoult D. Phylogenetic classification of *Bartonella* species by comparing groEL sequences. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2002 Jan; 52(Pt 1): 165–71.
2. G. Greub, D. Raoult. *Bartonella* infections re-surgence in the new century. In: Re-emergence of established pathogens in the 21st century. Fong I.W. & Drlica K. Kluwer Academic / Plenum Publishers, New York 2003.
3. Fournier PE, Robson J, Zeaiter Z, McDougall R, Byrne S, Raoult D. Improved culture from lymph nodes of patients with cat scratch disease and genotypic characterization of *Bartonella henselae* isolates in Australia. *J Clin Microbiol*. 2002 Oct; 40(10): 3620–???
4. Z. Zeaiter, P.E. Fournier, G. Greub, D. Raoult. Diagnosis of *Bartonella* endocarditis using real time nested PCR from serum. *J Clin Microbiol* 2003; 41(3): 919–925.
5. Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Jun; 48(6):1921–33.
6. G. Greub and D. Raoult. *Bartonella*: new explanations for old diseases. *J Med Microbiol* 2002; 51: 915–923.
7. Riess T, Andersson SG, Lupas A, Schaller M, Schäfer A, Kyme P, Martin J, Wälzlein JH, Ehehalt U, Lindroos H, Schirle M, Nordheim A, Autenrieth IB, Kempf VA. *Bartonella* adhesin a mediates a proangiogenic host cell response. *J Exp Med*. 2004 Nov 15; 200(10): 1267–78.
8. Scherler A, Jacquier N, Greub G. Chlamydiales, Anaplasma and *Bartonella*: persistence and immune escape of intracellular bacteria. *Microbes Infect*. 2018 Aug–Sep; 20(7-8): 416–423.