

Année: 2021

Thèse N°: 110

bartonellose

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Ahmed Hamza BOUCHANE
Né le 04 Mars 1995

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : *Bartonella*; Lymphadénopathie; Angiomatose bacillaire;
Péliohe hépatique; Doxycycline

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى
الْعَظِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur 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
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen	Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général	Mr. Mohamed KARRA

*** Enseignants Militaires**

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd.Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

*** Enseignants Militaires**

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

*** Enseignants Militaires**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie [Directeur Hôp. My Youssef](#)
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp.Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

*** Enseignants Militaires**

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

*** Enseignants Militaires**

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir.-Adj. HMI Mohammed V](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. CHOHO Abdelkrim *

Pr. CHKIRATE Bouchra

Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair

Pr. EL HAOURI Mohamed *

Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Pr. HAJJI Zakia

Pr. JAAFAR Abdeloihab*

Pr. KRIOUILE Yamina

Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*

Pr. OUJILAL Abdelilah

Pr. RAISS Mohamed

Pr. SIAH Samir *

Pr. THIMOU Amal

Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan

Pr. AMRANI Mariam

Pr. BENBOUZID Mohammed Anas

Pr. BENKIRANE Ahmed*

Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*

Pr. CHAGAR Belkacem*

Pr. CHERRADI Nadia

Pr. EL FENNI Jamal*

Pr. EL HANCHI ZAKI

Pr. EL KHORASSANI Mohamed

Pr. HACHI Hafid

Pr. JABOUIRIK Fatima

Pr. KHARMAZ Mohamed

Pr. MOUGHIL Said

Pr. OUBAAZ Abdelbarre *

Pr. TARIB Abdelilah*

Pr. TIJAMI Fouad

Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah

Pr. ALLALI Fadoua

Pr. AMAZOUZI Abdellah

Pr. BAHIRI Rachid

Pr. BARKAT Amina

*** Enseignants Militaires**

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Chirurgie Pédiatrique

Dermatologie

Gynécologie Obstétrique

Ophtalmologie

Traumatologie Orthopédie

Pédiatrie

Gynécologie Obstétrique

Oto-Rhino-Laryngologie

Chirurgie Générale

Anesthésie Réanimation

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

Anatomie Pathologique

Oto-Rhino-Laryngologie

Gastro-Entérologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Neurologie

Traumatologie Orthopédie

Anatomie Pathologique

Radiologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophtalmologie

Pharmacie Clinique

Chirurgie Générale

Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Rhumatologie

Ophtalmologie

Rhumatologie

Pédiatrie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

*** Enseignants Militaires**

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhoussaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

*** Enseignants Militaires**

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir

*** Enseignants Militaires**

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOU MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANIMohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

* Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed *

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss *

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale *

Pr. HERRAK Laila

Pr. JANANE Abdellah *

Pr. JEAIDI Anass *

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. LEMNOUER Abdelhay*

Pr. MAKRAM Sanaa *

Pr. OULAHYANE Rachid*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham *

Pr. BENAZZOU Salma

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. DOBLALI Taoufik

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Urologie

Hématologie Biologique

Gynécologie-Obstétrique

Microbiologie

Pharmacologie

Chirurgie Pédiatrique

CCV

Médecine Interne

Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Microbiologie

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*** Enseignants Militaires**

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L.
O.R.L.

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L.
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHAFRY Bouchaib *
 Pr. CHAHDI Hafsa *
 Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
 Pr. DAMIRI Amal *
 Pr. DOGHMI Nawfal *
 Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham *
 Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
 Pr. EL HJOUI Aabderrahman *
 Pr. EL KAOUI Hakim *
 Pr. EL WALI Abderrahman *
 Pr. EN-NAFAA Issam *
 Pr. HAMAMA Jalal *
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
 Pr. HJIRA Naoufal *
 Pr. JIRA Mohamed *
 Pr. JNENE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham *
 Pr. MAHFOUD Tarik *
 Pr. MEZIANE Mohammed *
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
 Pr. MOUZARI Yassine *
 Pr. NAOUI Hafida *
 Pr. OBTEL Majdouline
 Pr. OURRAI Abdelhakim *
 Pr. SAOUAB Rachida *
 Pr. SBITTI Yassir *
 Pr. ZADDOUG Omar *
 Pr. ZIDOUH Saad *

Traumatologie-orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-réanimation
 Pharmacie Galénique
 Virologie
 Gynécologie-obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine Interne
 Physiologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-réanimation
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

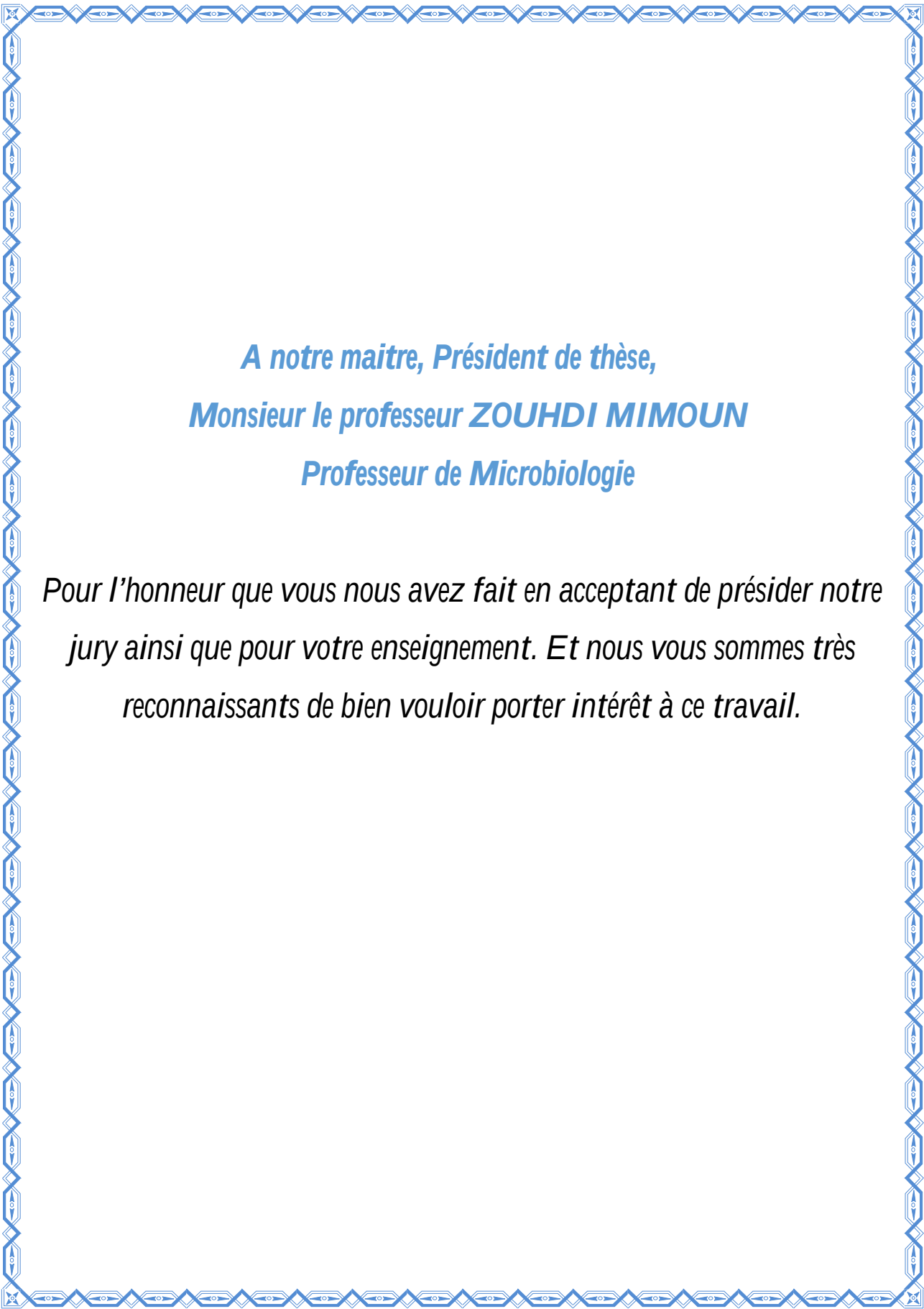
FMPR

*** Enseignants Militaires**



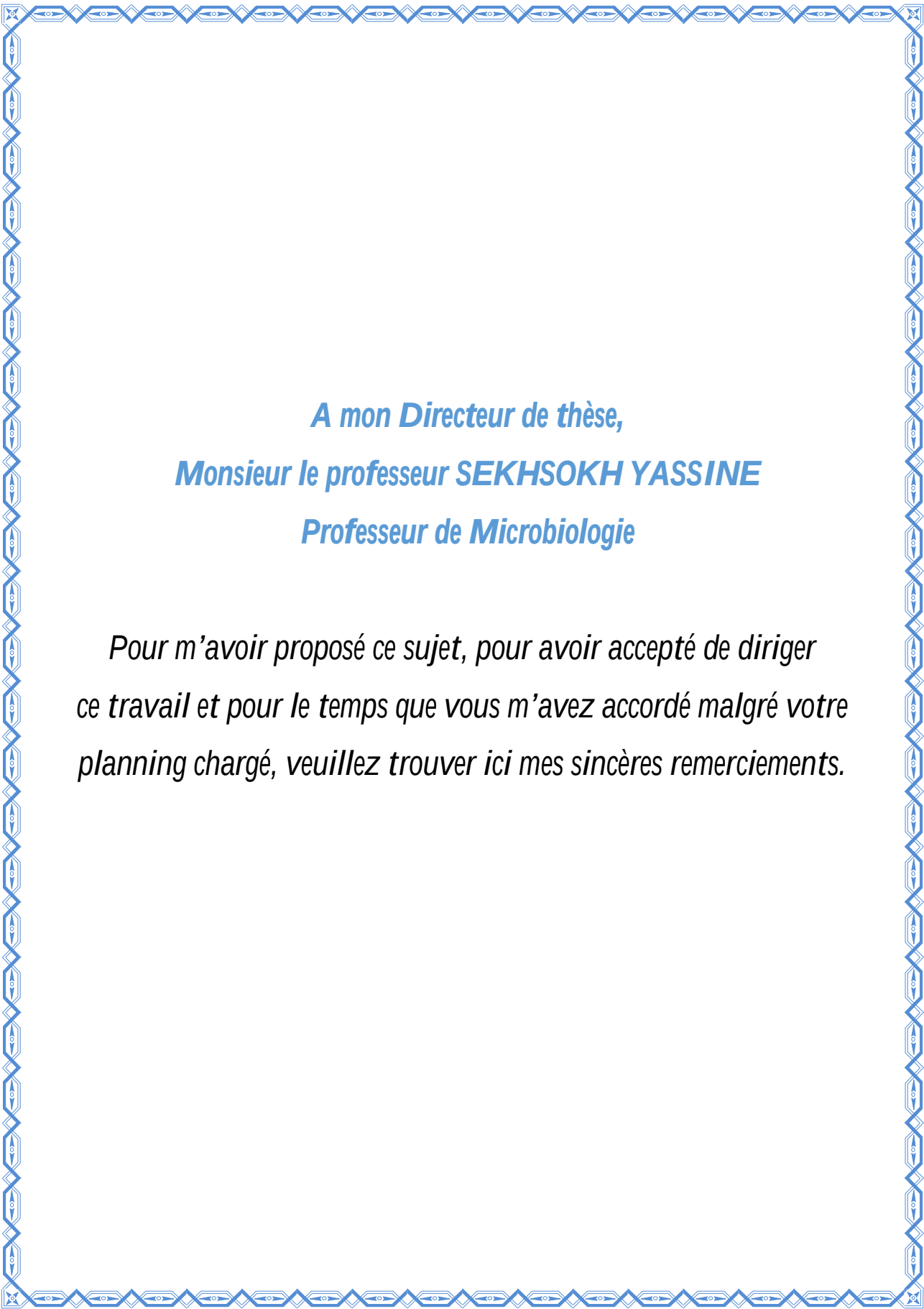
Remerciements





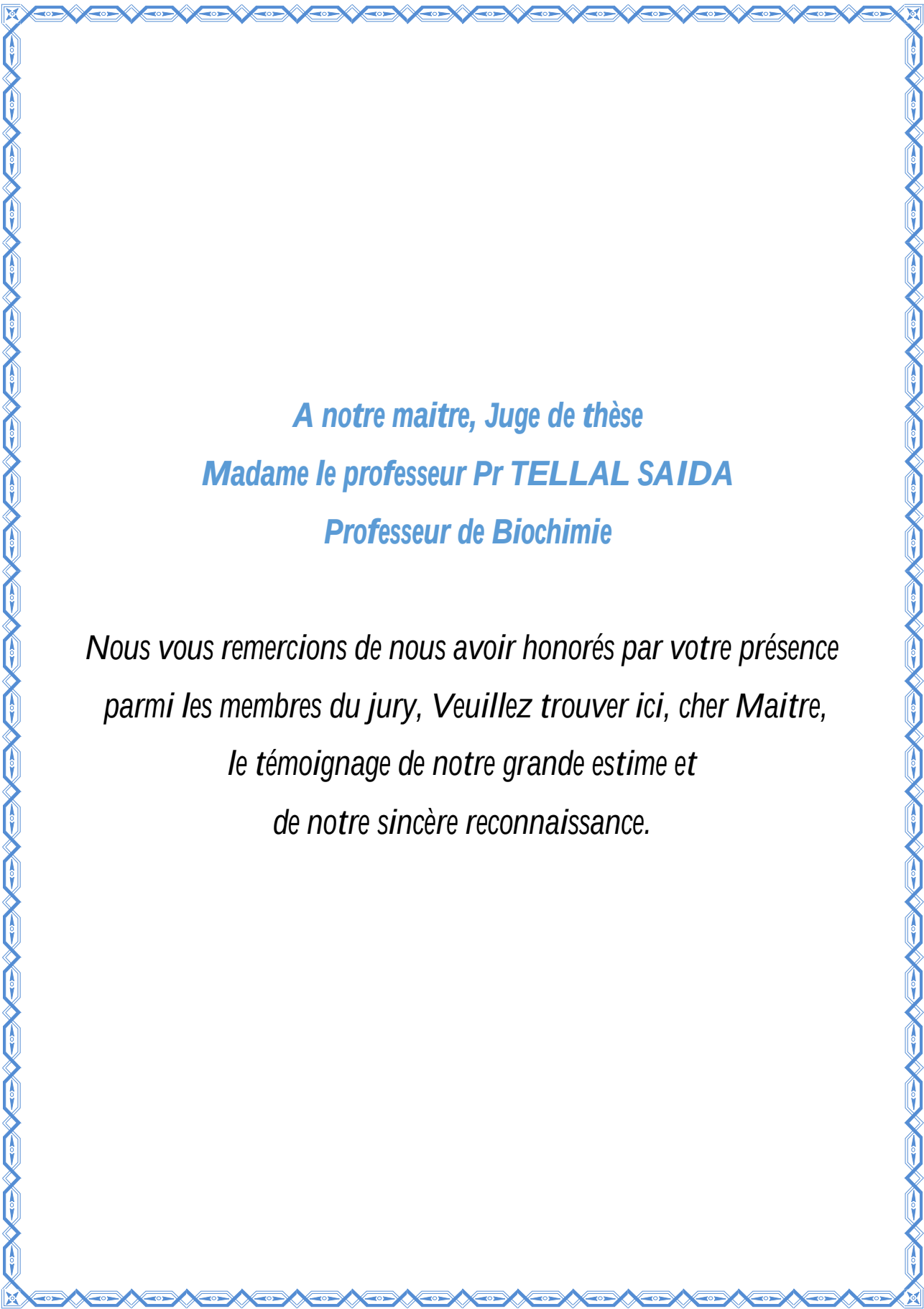
***A notre maître, Président de thèse,
Monsieur le professeur ZOUHDI MIMOUN
Professeur de Microbiologie***

Pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury ainsi que pour votre enseignement. Et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail.



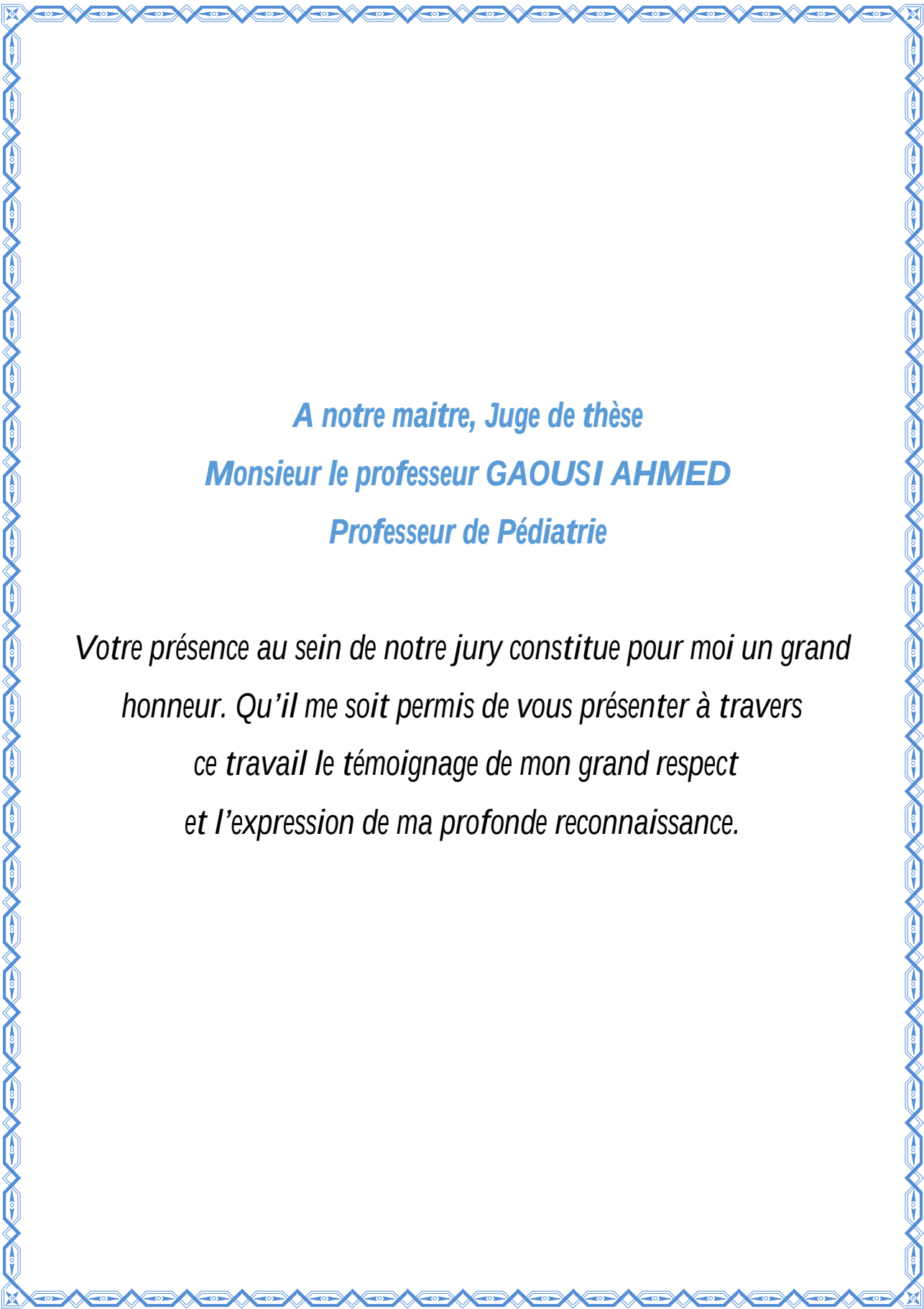
*A mon Directeur de thèse,
Monsieur le professeur SEKHSOKH YASSINE
Professeur de Microbiologie*

*Pour m'avoir proposé ce sujet, pour avoir accepté de diriger
ce travail et pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre
planning chargé, veuillez trouver ici mes sincères remerciements.*



A notre maitre, Juge de thèse
Madame le professeur Pr TELLAL SAIDA
Professeur de Biochimie

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence
parmi les membres du jury, Veuillez trouver ici, cher Maitre,
le témoignage de notre grande estime et
de notre sincère reconnaissance.*



A notre maitre, Juge de thèse
Monsieur le professeur GAOUSI AHMED
Professeur de Pédiatrie

Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi un grand honneur. Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce travail le témoignage de mon grand respect et l'expression de ma profonde reconnaissance.



Dédicace



Je dédie ce modeste travail

***A Mes chers parents** qui m'ont soutenu
et encouragé durant ces années d'études. Qu'ils trouvent ici
le témoignage de mon amour et de ma reconnaissance.*

***A ma famille,** mes proches et à ceux qui me donnent
de l'amour et de la vivacité.*

***A tous mes amis** qui m'ont toujours encouragé,
et à qui je souhaite plus de succès.*

A tous ceux que j'aime.

Merci !



Liste des abréviations



LISTE DES ABREVIATIONS

B	:	Bartonella
BA	:	Angiomatose bacillaire
BAPGM	:	<i>Bartonella</i> alpha- Proteobacteria growth medium
Bep	:	protéine effectrice de <i>Bartonella</i>
CE	:	Cellules endothéliales
Cfa	:	autotransporteurs
CSD	:	Cat scratch disease
FO	:	fièvre d'Oroya
Hbpa	:	Protéine de la liaison à l'hémine
HUVEC	:	les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine
IF	:	immunofluorescence indirect
IFN	:	Interférons
IP	:	test d'immunoperoxydase
LPS	:	Lipopolysaccharides
MALDI	:	La désorption-ionisation laser assistée par matrice
MGC	:	Maladie des griffes du chat
MNT	:	Mycobactérie non tuberculeuse
MRC	:	Institut médical de recherche
PCR	:	polymérase Chain reaction
RFLP	:	polymorphisme de longueur des fragments de restriction
SPP	:	Plusieurs espèces
Subsp/ Spp	:	Sous espèces

T4SS/TRW	:	Système de sécrétion de type IV
TAA	:	Adhésines trimériques autotransporteuses
TFIC	:	Trench Fever Investigation Commission
TLR	:	Récepteur Toll-Like
VP	:	Verrues péruviennes



Liste des illustrations



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Historique de la découverte de la maladie des griffes du chat. (History of cat scratch disease)	8
Figure 2: Voisin rejoignant l'arbre enchaîné de <i>Bartonella</i> spp .basé sur les gènes rpoB, gltA, 16S rRNA et ftsZ	10
Figure 3: Répartition mondiale des espèces de <i>Bartonella</i>	24
Figure 4: Stratégie d'infection courante à <i>bartonellose</i>	29
Figure 5 : Facteurs de virulence utilisés par les espèces ancestrales (<i>Bartonella bacilliformis</i>) et modernes de <i>Bartonella</i> (<i>Bartonella henselae</i> et <i>Bartonella quintana</i>) pour parasiter les érythrocytes et les cellules endothéliales humaines.	42
Figure 6: Effecteurs potentiels des espèces ancestrales (<i>Bartonella bacilliformis</i>) et modernes de <i>Bartonella</i> (<i>Bartonella henselae</i> et <i>Bartonella quintana</i>) qui déclenchent une angiogenèse pathologique dans les cellules endothéliales	43
Figure 7: Structure phylogénétique et distribution des principaux facteurs de virulence chez <i>Bartonella</i> . L'arbre phylogénétique est basé sur une analyse d'un maximum de probabilité près de 500 gènes des 10 espèces de <i>Bartonella</i> séquencées (en gras et souligné) et de <i>Brucella abortus</i>	45

LISTE DES IMAGE

Image1 :L'enfant présente une hypertrophie des ganglions lymphatiques (adénopathie) de l'aisselle (axillaire) qui se sont développés du même côté du corps après avoir été griffés par un chat sur le dos de la main	54
Image2 : Lymphadénopathie par griffure de chat (photo avec l'aimable autorisation de Sherif Emil, MD)[.....	54
Image3 : montrant des Lésions cutanées caractéristiques de type tumoral chez un receveur de greffe d'organe solide atteint d'angiomatose bacillaire	56
Image4 : Angiomatose bacillaire	56
Image5 : Forme moléculaire de la lésion de la verruga	60
Image 6 : Verruga peruana chez une jeune fille.	61
Image 7 : Principaux signes et symptômes de la fièvre des tranchées	67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Classification des agents pathogènes de la famille Bartonellaceae :	10
Tableau II: Les trois principaux agents pathogène du genre <i>Bartonel</i>	15
Tableau III: Espèces de <i>Bartonella</i> associé à une maladie humaine. *	15
Tableau IV: Espèces et sous-espèces de <i>Bartonella</i> , hôtes principaux et vecteurs	16
Tableau V: Fonctions et la contribution à la pathogénèse des Facteurs de virulence des <i>Bartonella</i> . 41	
Tableau VI: Méthodes de diagnostic des infections à Bartonella.	76
Tableau VII: Pathogénicité et traitement des infections à <i>Bartonella</i>	98



Sommaire



SOMMAIRE

I. INTRODUCTION :	2
II. ASPECTS HISTORIQUES :	4
III. EPIDEMIOLOGIE :	10
1. Agent pathogène :	10
1.1 Taxonomie :	10
1.2 Bactériologie :	13
2. Réservoir :	14
3. Vecteur :	17
4. Modes de Transmission :	18
4.1 Maladie des griffes du chat (CSD=cat scratch disease), <i>Bartonella henselae</i>	18
4.2 Fièvre des tranchées, <i>Bartonella quintana</i>	19
4.3 La maladie de Carrión, anciennement appelée <i>bartonellose</i> ;	19
5. Facteurs favorisants :	20
6. Répartition géographique :	24
IV. PHYSIOPATHOLOGIE :	28
1. Mécanisme de pénétration dans l'organisme :	28
1.1 Cycle de vie et stratégie d'infection :	28
1.2 Nature cellulaire de la niche principale :	30
1.3 Les <i>Bartonella</i> intracellulaires dans les cellules nucléées in vivo :	32
1.4 Les facteurs de virulence :	33
2. Réponse immunitaire :	46
1.1 Établissement de l'infection : Évasion du système immunitaire.....	46
1.2 Persistance bactérienne : Réponse pro-inflammatoire et anti-inflammatoire.....	47
V. ETUDE CLINIQUE :	51
1. La maladie des griffes du chat :	51

2. L'angiomatose bacillaire :	55
3. La pélioïse bacillaire :.....	57
4. La fièvre d'Oroya (OF) :	58
5. Endocardite :	62
6. Fièvre des tranchées :.....	63
VI. DIAGNOSTIC :	70
1. Diagnostic direct :.....	70
1.1 Culture :.....	70
1.2 Morphologie cellulaire	72
1.3 Tests biochimiques.....	73
1.4 Les techniques moléculaires :.....	73
2. Diagnostic indirect: Sérologie :.....	75
VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :	78
1. Adénites à pyogènes :	78
2. Adénites à mycobactéries :	80
VIII. EVOLUTION ET COMPLICATION:	84
IX. TRAITEMENT :	92
1. Maladie de griffe de chat :	92
2. Verruga peruana :	93
3. Fièvre d'oraya :	93
4. Angiomatose bacillaire:	94
5. Endocardite à Bartonella :.....	95
6. Bactériémie :	97
X. PREVENTION :	101
1. Lutte et protection anti vectorielle :	101
2. Vaccination :	104
CONCLUSION	107
RESUMES	109
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET WEBOGRAPHIE	113



Introduction



I. INTRODUCTION :

Depuis les années 1950, la maladie des griffes du chat est considérée comme une infection humaine émergente. Les chats représentent le principal réservoir de cette zoonose ubiquitaire. Le mode de transmission se fait par griffure ou morsure. L'Agent *Bartonella henselae* fut isolé en 1992. Depuis le spectre des manifestations cliniques n'a cessé de s'élargir.

L'adénopathie régionale persistante représente la forme clinique la plus commune et bénigne. Avec l'épidémie de sida à la fin des années 80 et au début des années 90 La péliose hépatique et l'angiomatose bacillaire sont des manifestations survenues chez l'immunodéprimé.

La découverte de nouvelles techniques de diagnostic ces vingt dernières années ; en particulier « polymérase Chain réactions » (pcr) et la sérologie a permis de dépister de nombreuses présentations atypiques à la maladie.

Bartonellose comprend à ce jour 24 espèces dont 12 sont considérées pathogènes chez l'homme. *B. quintana* est à l'origine de l'angiomatose bacillaire, la fièvre des tranchées, une bactériémie chronique et une endocardite. Bartonellose bacilliformis est à l'origine de la maladie de Carrion qui se présente comme une maladie aiguë (fièvre d'Oroya) ou chronique (verruces péruviennes) selon l'exposition préalable.

L'objectif de ce travail est de déterminer les particularités épidémiologiques de la bartonellose, et de présenter ses aspects cliniques et ses actualités diagnostiques et thérapeutiques.



Aspects Historiques



II. ASPECTS HISTORIQUES :

La plus ancienne indication d'une infection humaine par *Bartonella* (*bartonellose*) a été trouvée dans une dent d'une personne décédée il y a environ 4 000 ans.

L'histoire de la description scientifique de la *Bartonella* est beaucoup plus courte. Il y a trois maladies aiguës causées par ces bactéries : la fièvre des tranchées, la maladie de Carrión et la maladie des griffes de chat. Elles n'ont été décrites scientifiquement que vers la fin du XIX^e siècle, et l'infection chronique n'a été reconnue qu'à la fin du XX^e siècle. En ce début de XXI^e siècle, des tests précis et des traitements efficaces sont les principaux défis sur lesquels se concentrent les chercheurs sur la *Bartonella*.

La fièvre des tranchées, également appelée fièvre des cinq jours, est aujourd'hui surtout observée dans les populations sous-logées et sans abri. Elle a été identifiée pour la première fois chez les soldats engagés dans la guerre des tranchées de la Première Guerre mondiale, où les conditions d'hygiène et de promiscuité ont permis à des vecteurs comme les poux de se développer. Ces soldats l'ont appelée "fièvre des tibias" en raison des douleurs associées aux jambes. On pense que jusqu'à un tiers des soldats britanniques et jusqu'à un cinquième des soldats allemands ont été infectés. Des vétérans célèbres, dont les écrivains J.R.R. Tolkien et C.S. Lewis, sont parmi ceux qui ont développé la maladie.

Pendant la Première Guerre mondiale, le major W. Byam et des membres de l'armée britannique ont prouvé que les poux de corps transmettaient la maladie. Leurs résultats ont été publiés en **1919**. Ils ont découvert qu'ils pouvaient diagnostiquer *Bartonella quintana* en laissant les poux non infectés se nourrir du patient, puis en inspectant les poux pour détecter des signes de bactéries.

Bartonella quintana ("quin" est la fièvre des cinq jours) a été prouvé comme étant l'agent causal de la fièvre des tranchées dans les années **1960** par J.W. Vinson. Vinson, qui travaillait pour l'armée américaine, a réussi à cultiver la bactérie dans le sang. Vinson a prouvé que la bactérie causait la fièvre des tranchées en infectant les poux du corps et en permettant aux poux de mordre les volontaires.

Alors que l'Europe s'achemine vers la Première Guerre mondiale, les travailleurs immigrés à l'autre bout du monde sont confrontés à une autre espèce de *Bartonella*. La maladie causée par *Bartonella bacilliformis* se manifestait parfois par de la fièvre et une anémie sévère et parfois par des nodules cutanés caractéristiques ressemblant à des verrues. Ces nodules, appelés aujourd'hui verrues péruviennes, apparaissent sur une figure humaine sculptée de plus de 2 000 ans.

Lorsque les travailleurs immigrés sont tombés malades, la maladie a été appelée maladie de Carrión. Daniel Alcides Carrión Garcia avait prouvé en **1885** que les nodules cutanés étaient liés à la maladie de la fièvre en s'infectant lui-même à partir d'un nodule cutané. Il est mort de l'infection par la suite. Le gouvernement péruvien l'a déclaré héros national en **1991**.

Les travailleurs du chemin de fer La Oroya-Lima au Pérou étaient malades et mouraient à un rythme jamais vu auparavant. Lorsque l'épidémie a pris fin, pas moins de 10 000 personnes étaient mortes. En **1905**, le Dr Alberto Leonardo Barton Thompson a trouvé dans leur sang une bactérie que nous appelons aujourd'hui *Bartonella bacilliformis*. Pour cette découverte, il a reçu l'Orden del Sol de la Nación du Pérou et lorsque le genre *Bartonella* a été séparé de *Rickettsia*, il a été nommé en son honneur.

En dehors de la guerre et des travaux forcés, la maladie des griffures de chat était une maladie qui frappait dans les foyers. Les enfants présentaient souvent des symptômes de fièvre et d'inflammation des ganglions lymphatiques. Bien que les humains aient probablement souffert de la maladie de la griffure de chat pendant des milliers d'années, les symptômes ont été décrits scientifiquement pour la première fois en **1889** par Henri Parinaud, un médecin français.

En **1950**, Robert Debre a précisé le syndrome et a identifié les chats comme étant le réservoir de la bactérie. Après un faux pas dans lequel *Afipia felis* était considéré comme la bactérie responsable, une étude plus approfondie des réactions des anticorps des patients atteints de la maladie des griffes du chat a permis de clarifier que *Bartonella henselae* et une autre espèce, *Bartonella clarridgeiae*, étaient responsables de la maladie des griffes du chat.

En **1985**, un technologue en microbiologie clinique de l'université de l'Oklahoma a prélevé des échantillons lors d'une épidémie. Elle s'appelle Diane Marie Hensel et la bactérie qu'elle a collectée, *Bartonella henselae*, a été nommée en son honneur.

Dans les années **1990**, l'apparition des infections à *Bartonella henselae* chez les patients atteints du VIH a montré clairement que la bactérie infectait plus de personnes que celles présentant uniquement les symptômes de la maladie de la griffure de chat. Dans le passé, on pensait que la maladie de la griffure de chat se résorbait d'elle-même et que seules les personnes immunodéprimées (celles dont le système immunitaire était réduit) développaient des symptômes. Cependant, les espèces de *Bartonella* sont de plus en plus impliquées dans des maladies chroniques dont les symptômes sont non spécifiques ou atypiques.

En **2014**, le Dr Paul M. Lantos de l'Université de Duke, les docteurs

Breitschwerdt et Maggi, et d'autres ont publié les résultats d'une étude documentant l'infection à *Bartonella* comme un risque professionnel des vétérinaires. Des recherches sont actuellement menées pour en savoir plus sur la prévalence des infections à *Bartonella* chez les personnes ne présentant pas de signes évidents des affections nommées causées par la *Bartonella* , mais elles n'en sont qu'à leur début.

Cette histoire ne couvre que trois espèces communes de *Bartonella*. À l'heure actuelle, deux douzaines d'espèces ont été identifiées et d'autres sont soupçonnées d'exister. Les symptômes que ces nouvelles espèces peuvent provoquer et leur mode de transmission ne sont pas clairs, mais les méthodes scientifiques se sont heureusement considérablement améliorées depuis la fin du XIXe siècle. Le procédé PCR est actuellement utilisé dans la recherche pour approfondir la compréhension des espèces de *Bartonella* et des maladies qui leur sont associées dans le monde entier[1-6].

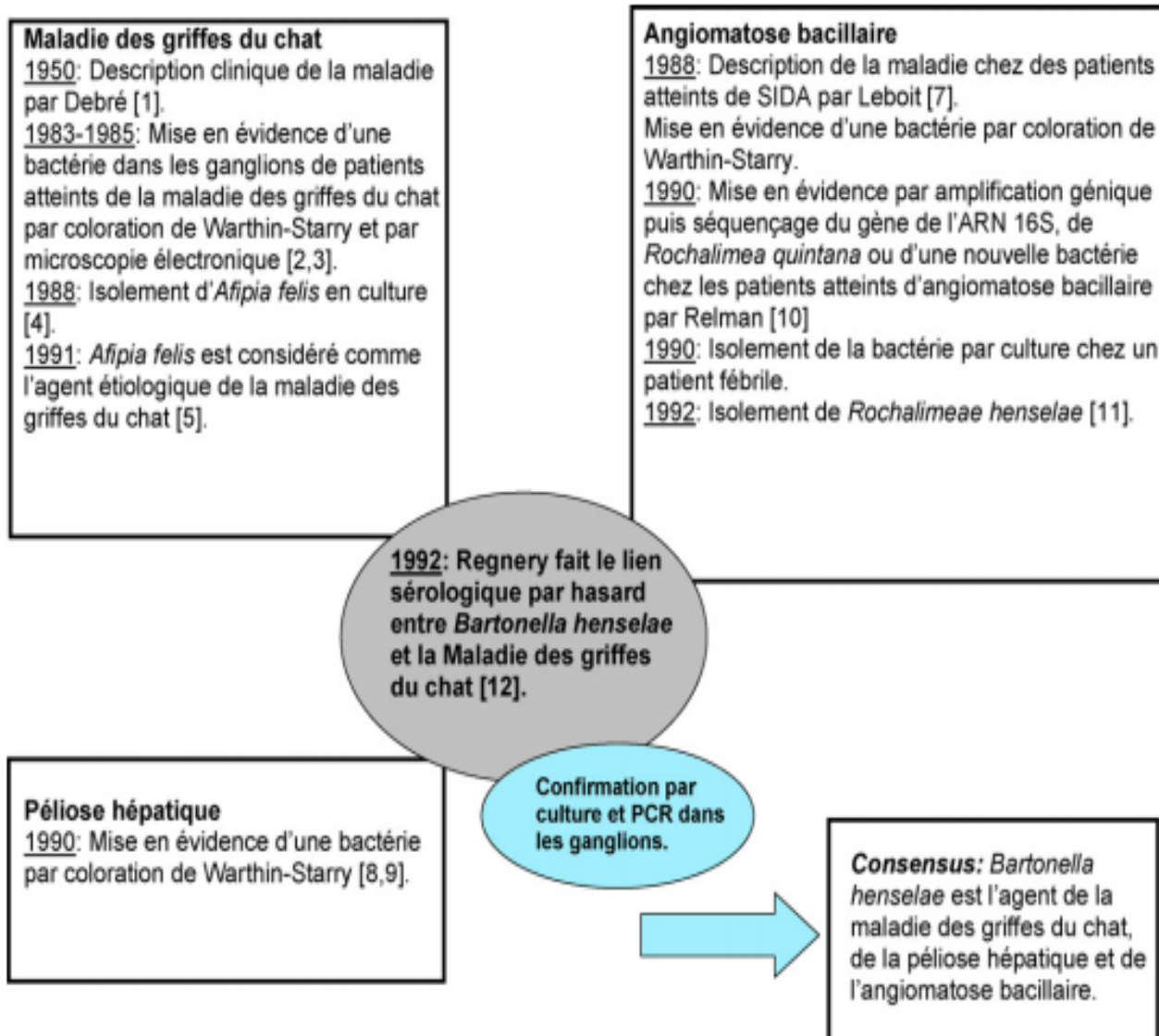


Figure 1 : Historique de la découverte de la maladie des griffes du chat.
 (History of cat scratch disease)[7]



Epidémiologie



III. EPIDEMIOLOGIE :

1. Agent pathogène :

1.1 Taxonomie :

Tableau I: Classification des agents pathogènes de la famille Bartonellaceae :

Classification	
Règne	<i>Bacteria</i>
Embranchement	<i>Proteobacteria</i>
Classe	<i>Alpha Proteobacteria</i>
Ordre	<i>Rhizobiales</i>
Famille	<i>Bartonellaceae</i>

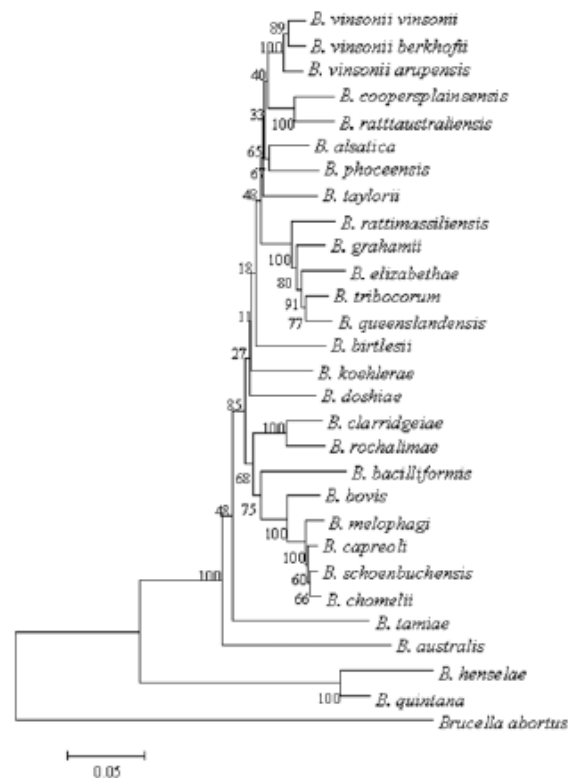


Figure 2: Voisin rejoignant l'arbre enchaîné de *Bartonella spp*. basé sur les gènes *rpoB*, *gltA*, 16S rRNA et *ftsZ*[8].

Le genre *Bartonella* a récemment subi une réorganisation taxonomique majeure. Depuis la description de *Bartonella bacilliformis* en 1909, cette espèce était la seul représentant de genre décrit par A. L. Barton. Cependant, les bactéries qui constituaient autrefois les genres *Rochalimaea* et *Grahamella* ont été reclassés dans le genre *Bartonella*, augmentant le nombre de espèces potentielles à 15.

Trois espèces de *Bartonella* sont des agents étiologiques liés aux principales maladies infectieuses émergentes chez l'homme (Tableau II). Quatre autres espèces (et deux sous-espèces) de *Bartonella* décrits comme des agents pathogènes humains dans les rapports de cas isolés (Tableau III). Enfin, dix espèces n'ont pas été associées à maladie humaine mais ont été trouvés dans une variété d'animaux hôtes.

La famille des *Bartonellaceae* a été supprimée de l'ordre des Rickettsiales, un groupe qui comprenait à l'origine les *Anaplasmataceae*, *Rickettsiaceae* et *Bartonellaceae*. Les membres de la famille des *Bartonellaceae* partagent certaines caractéristiques de rickettsie telles que leur petite taille (par exemple, le "virus-like particules" de *B. bacilliformis*), sa transmission à l'homme se fait par l'intermédiaire d'un arthropode vecteur (phlébotome), et par sa capacité à vivre dans des cellules hôtes.

Cependant, il ne s'agit pas d'un véritable parasite intracellulaire obligatoire comme les rickettsies, ainsi que plusieurs propriétés phénotypiques diffèrent entre les membres de *Bartonellaceae* et des rickettsies. Par exemple, les espèces *Bartonella* (*B. bacilliformis* était le seul membre flagellé au sein de l'ordre), *Grahamella* et *Rochalimaea* et quelques espèces de *Wolbachia* étaient les seuls membres des Rickettsies qui peuvent être cultivé in vitro, alors que les véritables rickettsies sont obligatoires des parasites intracellulaires des cellules eucaryotes.

A partir des séquences du gène de l'ARNr 16S, on a clairement montré que *Rochalimaea* et *Bartonella* sont plus étroitement liés les uns aux autres qu'à toute rickettsie et plus étroitement liés aux membres du sous-groupe α -2 des protéobactéries en particulier les Rhizobiaceae.

Sur la base de ces résultats, les espèces de *Rochalimaea* ont ensuite été reclassées en *Bartonella*, et les *Bartonellaceae* (contenant à la fois le *Grahamella* et le *Bartonella* genera) ont été retiré de l'ordre des Rickettsiales. Une étude ultérieure a reclassé cinq espèces de *Grahamella* en tant que *Bartonellae* sur la base de la parenté avec l'ADN données et caractéristiques phénotypiques, ce qui éliminer le genre *Grahamella*. Le genre *Bartonella* contient actuellement les 18 les espèces énumérées dans les tableaux I à III.

La relation phylogénétique de *Bartonella* avec d'autres α -Proteobacteria indique que les parents les plus proches de *Bartonella* comprennent *Agrobacterium*, *Rhizobium* et L'espèce *Brucella*, cette dernière étant la plus proche.

Bartonella spp et *Brucella spp* sont tous deux des parasites intracellulaires de cellules de mammifères, alors que Les espèces d'*Agrobacterium* et de *Rhizobium* peuvent parasiter ou s'associer avec les plantes. Aucune de ces bactéries n'est parasites obligatoires, et tous peuvent être cultivés in vitro. Il est intéressant de noter que les maladies humaines causées par *Brucella* et *Agrobacterium spp* présentent des similitudes superficielles avec les *bartonelloses*. Comme avec les *Bartonella spp*, les infections opportunistes aux radiobactéries *Agrobacterium* sont principalement présentes dans des patients immunodéprimés et peut provoquer bactériémie et endocardite. En outre, certaines manifestations de la brucellose ressemblent aux symptômes associés à

l'infection par *B. henselae* ou *B. quintana* . Par exemple, la brucellose est une maladie fébrile caractérisée par la présence de tissu granulomateux dans les ganglions lymphatiques, du foie, de la rate et des os et est accompagné de lymphadénopathie, bactériémie et parfois endocardite.[9]

1.2 Bactériologie :

Les espèces de *Bartonella* sont des coccobacilles pléomorphes ou des bâtonnets légèrement courbés (0,5 par 1 à 2 μm) de petite taille, gram-négatifs, fastidieux et difficiles à manipuler. En raison de la lenteur de la croissance de ces bactéries et l'absence de méthodes biochimiques reproductibles pour leur d'identification, elles sont généralement identifiées à l'aide de méthodes moléculaires. Récemment, La **désorption-ionisation laser assistée par matrice** (en anglais *Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation* ou MALDI) est une technique d'ionisation douce utilisée en spectrométrie de masse est apparue comme une nouvelle technique d'identification des espèces, c'est une méthode reproductible pour l'identification rapide et peu coûteuse des espèces de *Bartonella* . La bactérie peut se développer sur des milieux enrichis en sang avec une atmosphère à 5 % de dioxyde de carbone après 5 à 15 jours et jusqu'à 45 jours la culture primaire. La température de croissance optimale varie de 28° C pour *B. bacilliformis* à 35 à 37° C pour les autres espèces. Les espèces de *Bartonella* peuvent également être cocultivé avec des cellules endothéliales. Les espèces de *Bartonella* sont soit flagellées ou des cellules non flagellées. *B. bacilliformis* utilise les flagelles pour se lier et se déformer dans la surface des érythrocytes. Les bactéries peuvent soit persister dans le sang de l'hôte comme parasites intra-érythrocytaires ou coloniser les cellules endothéliales humaines[10].

2. Réservoir :

Les espèces de *Bartonella* ont été isolées ou détectées dans une large éventail d'espèces animales. Parmi la liste des animaux réservoirs potentiels : chats, chiens, rongeurs, lapins et ainsi qu'un groupe d'animaux sauvages comprenant les chats sauvages (lynx, pumas et lions de montagne), les coyotes, les cerfs, les élans et les renards. Au moins trois espèces ont été identifiées comme principaux agents pathogènes humains (Tableau II), et leur syndrome de maladies sont décrits ci-dessous. Quatre autres espèces, dont deux sous-espèces, ont été associées à des maladies humaines soit indirectement ou par le biais de cas isolés (Tableau III). Cependant, leur identification en tant qu'agent pathogène majeurs attend de nouveaux rapports prouvant l'association à des maladies humaines. Actuellement onze autres espèces de *Bartonella* ont été isolées des animaux (Tableau IV).

La séparation des espèces individuelles en agents humains et animaux est susceptible de changer à mesure que les tests de diagnostic deviennent plus spécifiques pour toutes les espèces de *Bartonella*.

La transmission de *Bartonella* à l'homme se produit par un insecte vecteur. La liste des vecteurs comprend les mouches, les puces, les tiques, les poux et les acariens (Tableaux II et III). La possibilité de la transmission mécanique de *B. henselae* des chats à l'homme, entraîne à la maladie des griffes du chat (CSD; cat scratch disease). Le rôle de la puce du chat dans ce processus semble probable et peut impliquer la contamination des griffes du chat par des excréments de puce infectés. La transmission de *B. henselae* entre chats semble nécessiter la puce du chat comme vecteur. L'association épidémiologique des puces de chat avec des cas de maladie humaine de la griffe de chat renforce l'idée que des excréments de puces contaminés sont nécessaires pour la transmission. [9]

Tableau II: Les trois principaux agents pathogène du genre *Bartonel*

Espèces	manifestation(s) en commun	Vecteurs	Reservoir(s)
<i>bacilliformis</i>	Oroya fever, verruga peruana	phlébotome	Homme
<i>henselae</i>	MGC, endocardite, bacillary angiomatosis, bacillary peliosis, Syndrome bactériémique(SB)	Chats, puces	Chats
<i>quintana</i>	fièvre des tranchées, endocardite, bacillary angiomatosis (SB)	Pou du corps	Homme

Tableau III: Espèces de *Bartonella* associé à une maladie humaine. *

Espèces	Manifestations cliniques	Vecteurs	Reservoir(s)
<i>clarridgeiae</i>	MGC	Chats	Chats
<i>elizabethae</i>	Endocardite	Inconnu	Inconnu
<i>grahamii</i>	Retinite	Inconnu	rongeurs
<i>vinsonii</i> sub sp. <i>aurepensis</i>	Bacteremie	Tiques?	Chien domestique, rongeurs
<i>vinsonii</i> sub sp. <i>berkhoj</i>	Endocardite	Inconnu	Inconnu

*Inclut les espèces associées à la pathologie par le biais de la sérologie ou des rapports de cas individuels de maladie associés à l'isolement ou à la détection.

[9]

Tableau IV: Espèces et sous-espèces de *Bartonella* , hôtes principaux et vecteurs :[11]

<i>Bartonella</i>	Réservoir principal	Vecteur principal
<i>B. alsatica</i>	Lapin (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	Inconnu
<i>B. bacilliformis</i> ***	Homme	Phlébotome (<i>Lutzomia</i> sp)
<i>B. bovis</i> ***	Bovin (<i>Bos taurus</i>), ruminants	<i>Hippoboscidae</i> ?
<i>B. birtlesii</i>	<i>Apodemus</i> sp	Puces (<i>Ctenocephalimus nobilis</i>)
<i>B. capreoli</i>	Chevreuil (<i>Capreolus capreolus</i>)	<i>Hippoboscidae</i> ?
<i>B. chomelii</i>	Ruminants	Inconnu
<i>B. clarridgeiae</i> ***	Chat (<i>Felis catus</i>)	<i>Ctenocephalides felis</i>
<i>B. doschiae</i>	Campagnol agreste	
<i>B. elizabethae</i> **	Rat (<i>Rattus norvegicus</i>)	<i>Xenopsylla cheopis</i>
<i>B. grahamii</i> ****	Micromammifères sauvages (<i>Clethrionomys glareolus</i> , <i>Microtus agrestis</i> , <i>Apodemus flavicollis</i>)	Puces
<i>B. henselae</i> ***	Chat (<i>Felis catus</i>)	<i>Ctenocephalides felis</i>
<i>B. koehlerae</i> **	Chat (<i>Felis catus</i>)	<i>Ctenocephalides felis</i>
<i>B. phoceensis</i>	Rat (<i>Rattus rattus</i> ?)	Puces
<i>B. quintana</i> ***	Homme	<i>Pediculus humanus corporis</i>
<i>B. ratiomassiliensis</i>	Rat (<i>Rattus rattus</i> ?)	Puces ?
<i>B. rochalimae</i> **	Renards roux et gris	Inconnu
<i>B. schoenbuchensis</i>	Chevreuil (<i>Capreolus capreolus</i>)	<i>Hippoboscidae</i> ?
<i>B. talpae</i>	Taupe	Inconnu
<i>B. tamiiae</i> **	Tamias	Inconnu
<i>B. taylori</i>	Rongeurs	Inconnu
<i>B. vinsonii</i> subsp. <i>vinsonii</i> subsp. <i>berkhoffii</i> *** subsp. <i>arupensis</i> **	Rongeurs Coyote (<i>Canis latrans</i>) Souris sauvage (<i>Peromyscus leucopus</i>)	Inconnu Inconnu (<i>Ixodes</i> spp ?) Inconnu (puces ? tiques ?)
<i>B. waschoensis</i> ***	Ecureuil fouisseur de Californie (<i>Spermophilus beecheyii</i>)	Inconnu (puces ?)

* : pathogène animal, ** : agent de zoonose, *** : pathogène humain

3. Vecteur :

De nombreuses espèces de *Bartonella* sont des maladies à transmission vectorielle. Le cycle contient un réservoir avec une bactériémie intra-érythrocytaire chronique et des parasites transmis par vecteur des hôtes réservoirs aux nouveaux hôtes susceptibles, aux réservoirs naturels, nouveaux réservoirs compétents ou aux hôtes fortuits. Les ectoparasites impliqués dans la transmission de *Bartonella* sont les phlébotomes, les poux, les puces, les acariens et les tiques. Le phlébotome, en particulier *Lutzomyia verrucarum*, est le vecteur de *B. bacilliformis*, tandis que *L. peruensis* a été soupçonné de transmettre une *Bartonella* spp ressemblant à *B. Grahamii*.

En outre, diverses sortes de puces, telles que *Ctenocephalides felis* (puce du chat), *C. canis* (puce du chien), *Ctenophthalmus* spp, *Leptopsylla segnis*, *Nosopsyllus fasciatus*, *Xenopsylla cheopis* (puce des rongeurs), *Sternopsylla texanus* (puce de la chauve-souris), *Orchopeas howardi* (puce de l'écureuil volant) et *Pulex imitans* (puce de l'homme), ont été associées à la transmission de *Bartonella* chez les mammifères.

Flexman (1995) et Maruyama (2004) ont isolé *B. henselae* à partir de puces prélevées sur des chats en Australie et au Japon. Pour mieux comprendre d'autres vecteurs potentiels ou suspectés d'être responsables de la transmission de *Bartonella*, divers arthropodes ont été étudiés. *B. schoenbuchensis* et *B. henselae* ont été identifiés à partir de lipoptène du cerf (*Lipoptena mazamae*) et collectés sur des cerfs de Virginie aux États-Unis.

Des tiques (*Amblyomma americanum*, *Carios kelleyi*, *Dermacentor spp*, *Haemaphysalis spp*, *Ixodes spp* et *Rhipicephalus sanguineus*) et des acariens abritent également des *Bartonella spp*. Il est intéressant de noter que des vecteurs collectés dans les nids de campagnols et se déplaçant dans les pâturages, les forêts et la végétation en raison des habitats réservoirs se sont révélées infectés par *Bartonella* en Chine, en Corée et en Russie. Comme pour de nombreuses infections de *bartonellose* à transmission vectorielle chez les arthropodes, la compétence et le potentiel vectoriel sont nécessaires pour réduire la prévalence de l'infection chez l'hôte principal.

4. Modes de Transmission :

4.1 Maladie des griffes du chat (CSD=cat scratch disease), *Bartonella henselae*

les gens peuvent contracter la CSD en se grattant sur les chats domestiques ou sauvages, en particulier les chatons. La maladie se manifeste le plus souvent chez les enfants de moins de 15 ans. Les chats peuvent être infestés par des puces infectées qui sont porteuses de la bactérie *Bartonella*. Ces bactéries peuvent être transmises d'un chat à une personne lors d'une égratignure. Certaines données suggèrent que la MGC peut être transmise directement aux personnes par la morsure de puces de chat infectées, bien que cela n'ait pas été prouvé. La CSD est présente dans le monde entier, quel que soit l'endroit où vivent les chats. Les chats errants peuvent être plus susceptibles que les animaux de compagnie d'être porteurs de *Bartonella*.

Les tiques peuvent être porteuses de certaines espèces de la bactérie *Bartonella*, mais il n'existe actuellement aucune preuve causale que les tiques peuvent transmettre l'infection à l'homme par leurs piqûres.

4.2 Fièvre des tranchées, *Bartonella quintana*

La fièvre des tranchées est transmise par le pou du corps humain. En raison de son association avec les infestations par les poux, la fièvre des tranchées est le plus souvent associée aux sans-abri ou aux zones à forte densité de population et aux mauvaises conditions sanitaires. La fièvre des tranchées a reçu son nom pendant la Première Guerre mondiale, lorsque de nombreux soldats combattant dans les tranchées européennes ont été infestés par des poux corporels infectés et sont tombés malades.

La fièvre des tranchées est présente dans le monde entier. Des cas ont été signalés en Europe, en Amérique du Nord, en Afrique et en Chine.

4.3 La maladie de Carrión, anciennement appelée *bartonellose* ;

Elle est transmise par les piqûres de mouches des sables infectées (genre *Lutzomyia*). La maladie de Carrión n'est présente que dans les Andes, entre

3000 et 10 000 pieds d'altitude, dans l'ouest de l'Amérique du Sud, y compris au Pérou, en Colombie et en Équateur. La plupart des cas sont signalés au Pérou.

Quelques cas de fièvre Oroya et de verruga peruana (verrues péruviennes) ont été signalés chez des voyageurs qui revenaient des hauts plateaux andins d'Amérique du Sud, mais le risque est faible. On ignore encore beaucoup de choses sur les animaux qui pourraient faire partie du cycle naturel de cette maladie.[12]

5. Facteurs favorisants :

Nos conclusions selon lesquelles le nombre de cas de MGC en France varie selon les saisons sont similaires à celles du Japon et des États-Unis. Au Japon, 64 % des cas MGC se sont produits entre septembre et décembre et ont atteint un pic en novembre. Aux États-Unis, la plupart des cas MGC se sont produits au cours des six derniers mois de l'année, avec un pic en septembre. En outre, l'analyse de trois bases de données nationales américaines a indiqué que la plupart des cas de MGC se sont produits en septembre-janvier, avec des pics en novembre et décembre. D'autre part, 60 % des admissions pour la MGC chez les enfants aux États-Unis ont eu lieu entre juillet et octobre. Le fait que les États-Unis soient un grand pays avec des climats divers, alors que la France continentale a un climat plus homogène, peut expliquer les différences de saisonnalité.

On peut expliquer la saisonnalité de la maladie de la griffe du chat par la saisonnalité de la naissance des chats et l'activité de leurs puces, France, 1999-2009.

La présence de puces de *Ct. felis* est essentielle pour maintenir l'infection à *B. henselae* au sein de la population féline. L'infestation par les puces est plus fréquente chez les chats bactériémiques que chez les chats non bactériémiques, en particulier chez les chats de compagnie. Après avoir parasité un chat hôte, les puces de chat adultes se nourrissent de son sang et transmettent *B. henselae*. Les puces passent par 4 stades du cycle de vie : œuf, larve, nymphe et imago (adulte).

La température et l'humidité relative sont les 2 facteurs les plus essentiels pour la reproduction, le développement et la survie des puces. Les chats ayant été infestés par des puces au cours des 6 mois précédents étaient plus susceptibles d'être séropositifs que les chats sans puces, et la séroprévalence de *B. henselae* est plus élevée dans la population des chats de compagnie dans les climats chauds et humides que dans les climats froids et secs, car les puces de *Ct. felis* sont plus fréquentes dans les climats chauds. Par conséquent, les chats ont plus de puces pendant les mois d'été et d'automne que pendant les deux autres saisons.

À Nancy, en France, 53 % des 94 chats errants étaient infectés par *B. henselae* ou *B. clarridgeiae*. À Paris, Chomel a signalé une séroprévalence de *B. henselae* de 36 % chez 64 chats de compagnie, dont 11 % étaient infectés par *B. henselae*. Gurfield a déterminé que 16,5 % des chats testés étaient infectés par *Bartonella*, et 41 % étaient séropositifs pour *B. henselae* ou *B. clarridgeiae* (15). Le risque d'infection par *Bartonella* ou de séropositivité était plus élevé chez les chats provenant de foyers à plusieurs chats et chez les chats adoptés à la fourrière ou dans la rue.

L'activité sexuelle des félins peut également influencer la saisonnalité de la MGC. Dans l'hémisphère nord, la reproduction des chats augmente au printemps et en été, et les chatons restent avec leur mère jusqu'à l'âge de 12-16 semaines. En outre, les humains sont plus susceptibles d'acquérir des chatons pendant les mois d'automne. L'infection à *B. henselae* semble être plus fréquente chez les jeunes chats, et l'infection diminue avec la durée de possession du chat. En outre, les chats rencontrent davantage de puces pendant l'été et l'automne, et la transmission de *B. henselae* de chat à chat est facilitée pendant cette période.

En conclusion, la MGC est une maladie saisonnière avec une incidence accrue en automne, avec des pics en décembre, et une diminution au printemps. Ce schéma peut s'expliquer par la saisonnalité du comportement reproductif des chats, les activités de leurs puces et le fait que pendant l'été les chats passent le plus de temps à l'extérieur de la maison, alors qu'en automne ils restent à l'intérieur.[15]

Parmi les facteurs favorisant l'infection l'affaiblissement du système immunitaire de l'hôte lié à transplantation d'organes, la thérapie anticancéreuse et l'apparition de maladies immunodéficientes.

Le premier isolement de *B. henselae* a été effectué à partir du sang d'un patient atteint du sida présentant un taux de CD4 très faible, car les personnes gravement immunodéficientes peuvent être bactériémiques pendant plusieurs semaines lorsqu'elles souffrent d'angiomatose bacillaire. Des cas d'angiomatose bacillaire ont ensuite été associés à cette bactérie lorsque ces patients avaient été exposés à un chat domestique (généralement griffé). Récemment, un taux élevé d'infection par *Bartonella henselae* chez des patients séropositifs en consultation externe à Johannesburg, en Afrique du Sud, a été signalé, avec près de 10 % des 188 patients atteints de la bactérie *Bartonella*, déterminé par l'amplification en chaîne par polymérase.

En outre La Co-infection par plusieurs agents infectieux contribue à l'aggravation l'infection. Des formes cliniques graves d'infections à *B. henselae* ont été signalées chez des patients co-infectés par d'autres organismes infectieux, tels que *Borrelia*, le VIH ou le virus EspteinBarr. Chez les chiens, tous les cas d'endocardite à *Bartonella* signalés dans une étude du nord de la Californie étaient séropositifs pour *A. phagocytophilum*, ce qui suggère que la co-infection par ces deux agents à transmission vectorielle pourrait conduire à cette pathologie grave.

De même, dans l'est des États-Unis et en Thaïlande, la co-infection de chiens avec plusieurs agents pathogènes transmis par les tiques, dont *Bartonella* , a été documentée.

L'exposition humaine à certaines *Bartonella* transmises par les rongeurs ; en particulier *B. elizabethae*, a été associée à l'exposition aux rats chez les sans-abri ou les utilisateurs de drogues par voie intraveineuse dans les zones urbaines des États-Unis ou à des activités de plein air en Europe du Nord, en particulier chez les orienteurs en Suède. L'exposition aux tiques a également été suggérée pour des infections humaines. En outre, il a été démontré que pour les chiens, le fait de vivre dans un environnement rural et d'être fortement exposés aux tiques et aux puces était un facteur de risque associé à l'infection par *Bartonella* . En Californie du Nord, les chiens de troupeau étaient plus susceptibles d'être séropositifs pour la *Bartonella* et les chiens de compagnie moins susceptibles d'être séropositifs que les autres races de chiens.[16]

6. Répartition géographique :

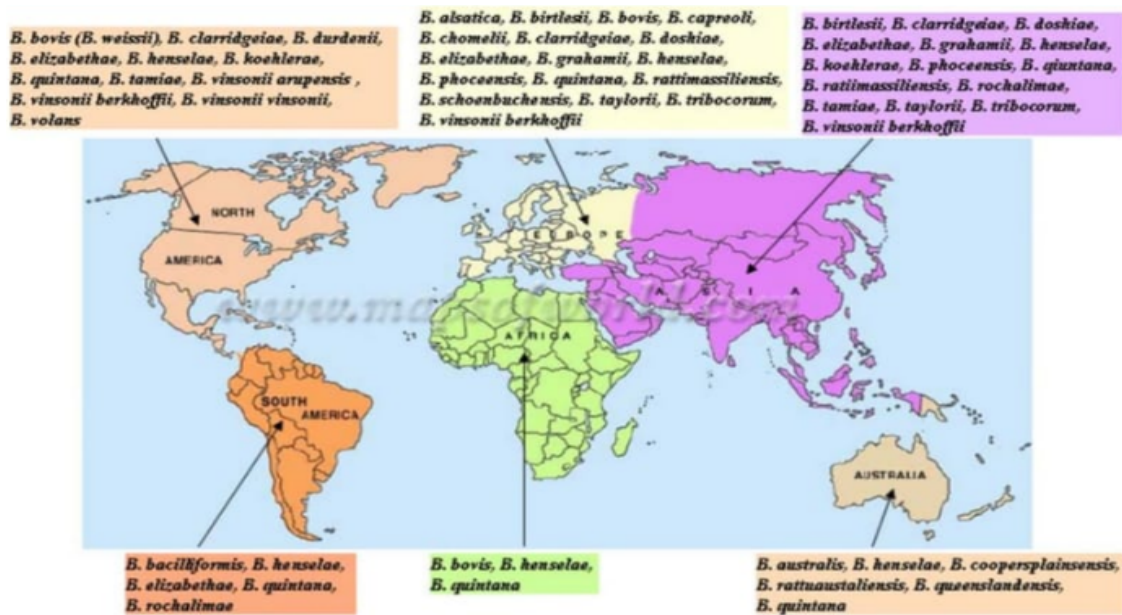


Figure 3: Répartition mondiale des espèces de *Bartonella* [8]

L'homme est accidentellement infecté par *Bartonella*. Les trois espèces importantes responsables des maladies infectieuses émergentes chez l'homme sont *B. bacilliformis* (l'agent causal de la maladie de Carrion), *B. quintana* (l'agent causal de la fièvre des tranchées) et *B. henselae* (l'agent causal de la maladie des griffes du chat).

Les humains sont les hôtes et les réservoirs de *B. bacilliformis* et de *B. quintana*. *B. bacilliformis* n'a une distribution qu'en Amérique du Sud, tandis que *B. henselae* et *B. quintana* ont une distribution mondiale. En Asie et en Australie, les infections à *Bartonella* chez l'homme consistaient principalement en *B. henselae* et *B. quintana*, tandis que *B. koehlerae* a été signalé chez un patient souffrant d'endocardite, et que *B. Tamiae* a été isolé pour la première fois chez trois patients atteints de maladie fébrile en Thaïlande.

Les maladies signalées en Asie et en Australie comprenaient l'endocardite, la MGC, la fièvre prolongée, l'uvéite et d'autres manifestations moins fréquentes.

D'autre part, 13 espèces ou sous-espèces de *Bartonella* peuvent provoquer des maladies humaines dans le monde entier, mais le rôle pathogène est largement méconnu chez certaines espèces, comme *B. elizabethae*, *B. Vinsonii* Subsp. *Arupensis*, *B. Vinsonii* Subsp. *Berkhoffii*, *B. clarridgeiae*, *B. Grahamii*, *B. washoensis*, *B. kohlerae*, *B. alsatica*, *B. rochalimae*, et le nouveau *B. Tamiiae*

Aux États-Unis : L'incidence des patients sortant des hôpitaux avec un diagnostic de maladie de la griffe du chat était comprise entre 0,77 et 0,86 pour 100 000 habitants par an. Soit Cinquante-cinq pour cent des patients étaient âgés de 18 ans ou moins. Les hommes représentaient 60 % des cas. L'incidence varie selon les saisons ; environ 60 % des patients ont reçu leur congé entre septembre et janvier. L'incidence de la maladie chez les patients ambulatoires était estimée à 9,3 pour 100 000 habitants par an.[13]

En France: en France, l'incidence annuelle de la maladie des griffes du chat est estimée à 5000 cas. Aucune recherche n'est actuellement menée pour évaluer avec précision l'ampleur de cette prévalence et son évolution. L'endocardite due à *Bartonella* est caractérisée par une localisation préférentielle au niveau de la valve aortique.[14]

Une étude réalisée en Chine orientale sur des patients atteints de rage et chez les donneurs de sang (557 patients) a révélé une séroprévalence d'environ 20 %. Les patients mordus par un chien présentaient une séroprévalence plus élevée que les donneurs de sang (27 % contre 14 %).

L'infection à *B. quintana* a été signalée chez 16 % des patients hospitalisés sans domicile fixe en France.

Des études menées aux États-Unis, au Japon et en France ont montré une saisonnalité de la maladie des griffes du chat. Aux États-Unis, la plupart des cas sont diagnostiqués au cours des six derniers mois de l'année, au Japon, la transmission se fait principalement de septembre à décembre avec un pic en novembre, et en France, la plupart des cas ont été trouvés entre septembre et avril avec un pic en décembre. Cela est probablement lié au climat, au comportement reproductif des chats, à leur fréquence de contact avec les humains et à l'activité des puces.



Physiopathologie



IV. PHYSIOPATHOLOGIE :

1. Mécanisme de pénétration dans l'organisme :

1.1 Cycle de vie et stratégie d'infection :

Le cycle d'infection de *Bartonella* est initié par l'inoculation d'un hôte réservoir mammifère, typiquement à la suite d'une transmission par des arthropodes suceurs de sang. Lors de l'inoculation, les bartonelles ne sont pas capables de coloniser directement les érythrocytes. Au lieu de cela, une période de résidence préalable dans une niche primaire est apparemment nécessaire pour rendre la bactérie et/ou l'hôte compétents pour cette étape. À partir de la niche primaire, les bartonelles sont introduites dans la circulation sanguine et infectent les érythrocytes selon une séquence d'étapes allant de l'adhésion à l'invasion éventuelle et à la persistance intracellulaire qui permet une transmission vectorielle continue. Pendant toute la durée de l'infection, l'absence d'une réponse immunitaire efficace de l'hôte et un profil inflammatoire globalement modéré sont très bénéfiques pour *Bartonella* et sont favorisés par l'agent pathogène à la fois par l'évasion immunitaire passive et l'immunomodulation active. Le cycle d'infection de *Bartonella* a été largement étudié et passé en revue ailleurs. Il est important de noter que, bien qu'il soit évident que certaines différences d'une espèce à l'autre existent et sont probablement dûes à des voies spécifiques d'adaptation entre l'agent pathogène et l'hôte, on pense généralement que le concept global de ce cycle d'infection est conservé chez les membres du genre *Bartonella* [17-18].

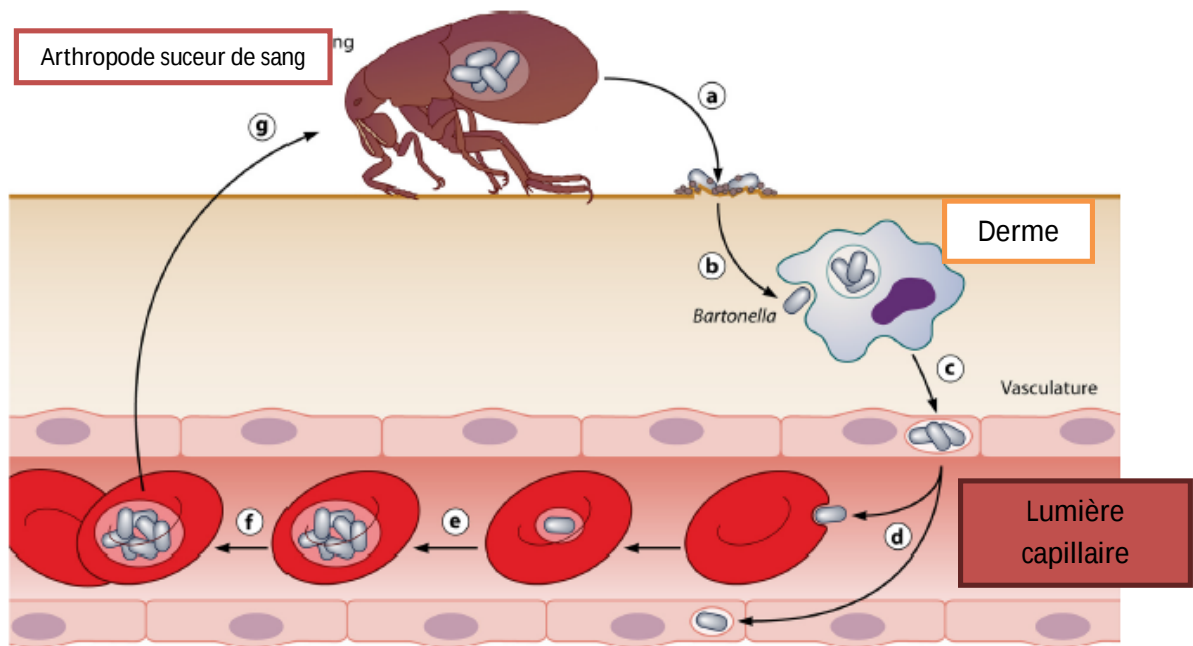


Figure 4: Stratégie d'infection courante à *bartonellose*[19].

Le dessin illustre le concept général d'infection des hôtes réservoirs par la *Bartonella*. Après une transmission par un arthropode vecteur (a), les *Bartonella* colonisent la niche primaire, ce qui implique probablement l'entrée dans les cellules migratoires (b) et le transport vers l'endothélium vasculaire (c), où les bactéries persistent de manière intracellulaire. À partir de la niche primaire, les bactéries sont introduites dans la circulation sanguine (d), où elles envahissent les érythrocytes et réinfectent la niche primaire. Après une réplication limitée à l'intérieur du globule rouge (e), elles persistent dans la niche intra-érythrocytaire (f) ou elles deviennent aptes pour être transmis par un arthropode suceur de sang (g).

1.2 Nature cellulaire de la niche principale :

Peu de preuves *in vivo* sont disponibles qui nous permettraient de dresser un tableau précis du stade d'infection entre l'inoculation de *Bartonella* dans la peau (par exemple, à partir des excréments de vecteurs d'arthropodes) ou dans le sang (par exemple, des tiques ou des mouches des sables) et le stade bactériémique de l'infection. L'inoculation intraveineuse de *Bartonella* n'entraîne pas une infection immédiate des globules rouges, ce qui suggère fortement que la bactérie et/ou l'hôte doivent être amorcés dans un moyen de permettre la colonisation des érythrocytes. Ce qui implique que La *Bartonella* persiste dans une niche primaire avant de passer à l'infection au niveau sanguin. Si la nature de cette niche dans le cas des infections avec l'espèce moderne constitue l'une des principales controverses sur le terrain, presque aucune recherche n'a été effectuée sur la niche dans les infections à *B. bacilliformis*. Toutefois, l'existence d'une telle niche pour cette espèce est largement acceptée et peut expliquer en partie la durée d'incubation remarquablement longue d'Oroya fièvre (60 jours en moyenne).

Il n'y a pas de preuve concluante permettant de révéler sans ambiguïté l'identité cellulaire de la niche principale. Cependant, la quantité de données recueillies *in vitro* soutenant les interactions étendues entre les agents pathogènes, et leur proximité évidente avec la circulation ont montré que les cellules endothéliales constituent une cible importante pour *Bartonella* *in vivo* et un candidat potentiel pour la niche principale.

Toutefois, il est probable que d'autres types de cellules se trouvent dans cette niche et apportent des propriétés que les cellules endothéliales ne peuvent pas fournir.

De toute évidence, le besoin apparent de transport bactérien au sein de l'hôte (par exemple, l'inoculation intradermique typique) n'implique que les cellules migratoires qui jouent un rôle sous-estimé dans la création des infections à *Bartonella*. C'est raisonnable de supposer que les bartonelles pourraient pénétrer dans les cellules migratoires après l'inoculation et se déplacer passivement vers un endroit éloigné dans le corps de l'hôte où elles persisteraient et se multiplieraient.

L'implication fréquente des ganglions lymphatiques dans l'infection à *Bartonella* indique que le transport pourrait se faire par le système lymphatique, il a été proposé que les lymphocytes mononucléés ou les phagocytes pourraient être les vecteurs et moyen de transport de *Bartonella* vers la niche principale. La longue durée de vie de ces cellules et leur migration circulatoire entre les tissus et le système vasculaire pourraient non seulement faire partie de l'évolution classique de l'infection à *Bartonella*, mais aussi être le principal vecteur de transport de *Bartonella*, ainsi favoriser la diffusion de l'agent pathogène dans l'organisme de l'hôte comme la complication courante de la maladie des griffes du chat.

D'autres études ont proposé d'autres cellules faisant partie de la niche principale; cellules progénitrices hématopoïétiques ou les érythroblastes, les progéniteurs nucléés des érythrocytes. Il est intéressant de noter l'hypothèse selon laquelle *Bartonella* pourrait infecter les progéniteurs érythrocytaires et entrer ensuite dans le de la circulation sanguine coïncidant avec leur maturation.

Cependant, il a été démontré que *B. Tribocorum* que *Bartonella* peut envahir les globules rouges matures in vivo. Il n'est donc pas nécessaire de supposer que les progéniteurs d'érythrocytes font partie de la niche principale, bien qu'il semble clair que *Bartonella* peut infecter ces cellules in vivo et contribuer à l'(ré) infection de la circulation sanguine lors de leur mobilisation ainsi la dissémination de l'agent pathogène.

La récurrence fréquente des infections à *Bartonella* dans les réservoirs et les hôtes fortuits après un traitement antibiotique et/ou une élimination apparente de la bactérie par le système immunitaire indiquent que la bactérie est potentiellement dans des niches diffusées ou elle serait protégée de ces agressions.

Un ensemencement périodique des bactéries de la niche primaire dans la circulation à des intervalles de plusieurs jours a été démontré dans le modèle d'infection du rat par *B. Tribocorum* et pourrait très bien expliquer la rechute cyclique de ("fièvre des 5 jours") qui est la caractéristique de l'infection à *B. quintana* chez l'homme. Toutefois, on ne sait pas si cette régularité est une caractéristique générale des infections à *Bartonella* .

1.3 Les *Bartonella* intracellulaires dans les cellules nucléées in vivo :

Les *Bartonella* intracellulaires dans les cellules nucléées in vivo ont été fréquemment signalée, par exemple *B. bacilliformis* dans les cellules littorales qui tapissent les sinus lymphatiques ou *B. quintana* dans l'endothélium cardiaque des patients souffrant d'endocardite infectieuse, bien que la relation de ces compartiments avec le créneau principal ne soit pas claire. Un certain nombre d'études in vitro ont montré que *B. henselae* peut envahir divers types de cellules comme les cellules endothéliales, les cellules progénitrices

endothéliales, les cellules épithéliales, les cellules progénitrices hématopoïétiques, les monocytes/macrophages (y compris les cellules microgliales), et même les cellules de tiques.

La capacité à la manipulation d'une telle variété de types de cellules est très susceptible de contribuer à des maladies très diverses avec une pléthore de symptômes différents qui peuvent survenir chez les patients atteints de la maladie de griffe de chat. Un large éventail de types de cellules différentes a également été envahi par *B. bacilliformis*, y compris les cellules HeLa comme les fibroblastes dermiques humains, les cellules épithéliales du larynx humain et les cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC).

L'interaction de *Bartonella* avec les cellules hôtes nucléées (en particulier les cellules endothéliales) ont été étudiées de manière approfondie in vitro, révélant un ensemble de phénotypes principaux : invasion cellulaire, activation de la signalisation NF- κ B et HIF-1, l'inhibition de l'apoptose, et la stimulation mitogénique.

1.4 Les facteurs de virulence :

Plusieurs facteurs de virulence de *Bartonella* , tels que les autotransporteurs trimériques ou le système de sécrétion VirB/D4 de type IV (T4SS), ont montré qu'ils participaient à l'interaction avec cellules hôtes nucléées, et il semble qu'elles ne contribueraient pas à des aspects strictement séparés de l'infection mais manipulerait plutôt un ensemble de réponses cellulaires[20].

Les facteurs qui contribuent au trophisme des érythrocytes comprennent la motilité médiée par les flagelles et les protéines de surface associées au système de sécrétion de type IV Trw (T4SS). C'est important de noter que les gènes de la motilité par flagellation et du Trw sont mutuellement exclusifs ; la lignée "ancestrale" de *Bartonella*, *B. bacilliformis*, est flagellée et ne possède pas de Trw, alors que les lignées plus récentes, dont *B. quintana* et *B. henselae* ("moderne" *Bartonella*), ne sont pas flagellées mais possèdent du Trw.

Les premiers travaux ont montré que la liaison de *B. bacilliformis* aux érythrocytes était absente chez les bactéries non mobiles ou tuées. Des recherches ultérieures ont montré que si la motilité de *B. bacilliformis* est altérée par des anticorps antflagelline, l'association bactérienne et l'invasion des érythrocytes humains sont considérablement réduites in vitro, ce qui suggère que la motilité augmente la capacité de l'agent pathogène à parasiter les érythrocytes hôtes.

Le facteur de déformation ou "deformin" (figure 5) est un autre facteur qui renforce la capacité d'adhésion de *B. bacilliformis* et *B. henselae* [13]. La déformine est libérée dans le milieu de culture au cours de la croissance in vitro et peut provoquer indépendamment des piqûres importantes et l'invagination des membranes des cellules érythrocytaires. On ignore dans quelle mesure ces modifications membranaires contribuent à la colonisation des érythrocytes de *Bartonella* in vivo.

Les premières analyses ont montré que la déformine était une protéine thermosensible de 130 kDa (masse moléculaire native), alors que des recherches ultérieures ont montré qu'il s'agissait d'une petite molécule hydrophobe de 1400 Da ayant une forte affinité pour l'albumine.

La clarification de la nature biochimique de la déformine, de sa présence chez d'autres espèces de *Bartonella* et de son rôle dans l'adhésion in vivo justifie des recherches supplémentaires, surtout compte tenu des changements morphologiques marqués qu'elle peut provoquer dans les érythrocytes.

Des travaux plus récents ont révélé que la Trw T4SS, avec ses multiples copies variantes de la piline (TrwL) et du composant associé au pilus (TrwJ), est impliquée dans l'adhésion des érythrocytes chez *Bartonella Tribocorum* (un agent pathogène des rongeurs) et nécessaire pour la persistance de la bactérie en intra-érythrocytaire.

Les systèmes Trw de *B. quintana* et *B. henselae* peut jouer des rôles analogues dans les infections humaines. Il est intéressant de noter que l'absence d'un orthologue TrwB (VirD4) suggère que le système Trw de *Bartonella* a perdu la capacité de transloquer les molécules effectrices T4SS.

Au lieu de cela, la nature multigénique et la coexpression des composants de Trw est considérée comme un moyen d'aider à établir une gamme d'hôtes en vertu de la reconnaissance et de la liaison au(x) récepteur(s) érythrocytaire(s) apparenté(s). La nature de la ou des adhésines érythrocytaires de *B. bacilliformis* est un mystère, malgré sa capacité à pratiquer une adhésion sans système Trw.

La nature des ligands érythrocytaires participant à l'adhérence de *Bartonella* reste floue. Les premiers travaux de Walker et Winkler ont montré que *B. bacilliformis* a une préférence de liaison pour les érythrocytes humains par rapport à ceux des autres mammifères et que le(s) récepteur(s) est(sont) sensible(s) au traitement par glucosidase.

Des travaux ultérieurs ont révélé que plusieurs protéines érythrocytaires, dont les glycophorines A et B, sont reconnues par *B. bacilliformis* et que les fragments d'hydrates de carbone sont importants pour la liaison de l'agent pathogène.

L'invasion des érythrocytes par *Bartonella* est un événement important et central dans la pathogenèse. Les premiers travaux sur *B. bacilliformis* ont permis d'identifier un gène associé à l'invasion, appelé ialB (figure 5), qui pourrait conférer un phénotype érythrocytaire invasif aux souches d'*Escherichia coli* adaptées au laboratoire. Des travaux ultérieurs ont montré que les mutants ialB-knockout de *B. bacilliformis* étaient gravement altérés (réduction de 50 %) dans leur capacité à envahir les érythrocytes humains in vitro, et que le phénotype pouvait être restauré par la transcomplémentation. Deux études ont localisé la protéine IalB dans les fractions de membrane interne et externe de *B. bacilliformis* et *B. henselae*, respectivement ; une contradiction qui mérite d'être clarifiée.

Il est intéressant de noter que l'expression de la protéine IalB répond à deux indices environnementaux qui seraient probablement rencontrés par *B. bacilliformis* dans le contexte de l'intestin moyen des phlébotomes.

Par exemple, l'expression et la synthèse d'ialB sont plus élevées dans des conditions semblables à celles des arthropodes (20°C, pH 5,0) que dans des conditions semblables à celles des humains (37°C, pH 7,2). Ces indices pourraient en théorie "amorcer" la bactérie pendant son séjour dans le vecteur, renforçant sa virulence en vue d'une transmission ultérieure à l'homme lorsque le phlébotome se nourrira à nouveau dans quelques jours.

Le mécanisme par lequel IalB augmente l'invasion des érythrocytes par *Bartonella* est inconnu mais clairement intrigant. Enfin, les protéines hémolytiques de *Bartonella* pourraient jouer un rôle dans l'hémotrophie (tableau V et figure 5). Par exemple, *B. bacilliformis* produit une hémolysine dépendante du contact qui est exprimée au maximum pendant la croissance en phase exponentielle. L'hémolysine agit indépendamment de la déformine et peut être responsable du phénotype -hémolytique - observé avec *B. bacilliformis* après plusieurs jours de croissance sur gélose au sang. On peut supposer que l'hémolysine dépendante du contact est utilisée par *B. bacilliformis* pour s'échapper des vacuoles ou des cellules hôtes pendant le parasitisme intracellulaire.

Un deuxième groupe de protéines hémolytiques est celui des cohemolysines. Par définition, l'activité des cohemolysines n'est apparente qu'en présence d'une hémolysine, où elle provoque une réaction d'hémolyse synergique (c'est-à-dire une réaction de test CAMP). Les travaux de Litwin et Johnson ont identifié une cohemolysine, appelée Cfa, de *B. henselae* qui est un autotransporteur de 180 kDa protein avec des orthologues présents dans *B. quintana*. La fonction de virulence potentielle de la Cfa est importante, d'autant plus que son domaine est sécrété dans le milieu de culture pendant la croissance in vitro et que la protéine a une certaine homologie répétée dans les hémolysines de la toxine (RTX). La fonction de virulence de Cfa, la caractérisation des orthologues de Cfa provenant d'autres *Bartonella* et l'analyse d'autres protéines autotransporteuses de *Bartonella* e, comme la protéine de répétition acide de *B. henselae*, nécessitent des recherches plus approfondies.

Parmi les facteurs favorisant l'adhésion à l'endothélium : les protéines de la membrane externe (omps) de *Bartonella*, de type YadA, constituent une famille d'adhésines afimbriales (excroissances de la membrane externe) pour les cellules endothéliales (CE). Les YadA-like-omps *Bartonella* sont définies comme des adhésines trimériques autotransporteuses (TAA), en référence à leur structure de surface en bobine trimérique, à leur utilisation de la sécrétion de type V lors de l'exportation et son rôle conservé dans l'adhérence aux cellules hôtes. On pensait autrefois que les TAA de *Bartonella* étaient des pili de type IV, en raison de leur ressemblance superficielle avec ces appendices sous fort grossissement.

Les TAA sont de grandes protéines (jusqu'à 330 kDa de monomères) qui forment quatre domaines principaux, dont un domaine C-terminal ancré dans la membrane extérieure (qui sert également de pore pendant la sécrétion), un domaine de la tige en spirale très répétitif et variable, et une région du cou courte et conservée qui relie la tige à un domaine de la tête composé de plus grandes cellules de B-helices.

Les orthologies *Bartonella* TAA comprennent : *Bartonella* adhesin A (BadA) de *B. henselae*, les omps (Vomps) à expression variable de *B. quintana*, et la protéine répétitive A (BrpA) de *Bartonella* de *B. vinsonii*. Pour éviter toute confusion due à la nomenclature des différentes orthologies de *Bartonella*, nous les appellerons collectivement TAA.

La TAA (BadA) de *B. henselae* est essentielle pour la liaison des CE grâce à sa reconnaissance de la cellule hôte B1-intégrins. En outre, la BadA assure la liaison avec les protéines de la matrice extracellulaire, telles que les collagènes et la fibronectine, cette dernière pouvant servir de pont entre l'adhésine et les 1-intégrines.

Ce TAA inhibe également de manière significative la phagocytose des cellules J774 in vitro par rapport aux souches de type sauvage. Des travaux récents ont montré que la tête du BadA est cruciale pour la liaison de la CE et du collagène, tandis que la tige est essentielle pour la liaison de la fibronectine.

Cette même étude a également montré que seul le domaine de la tête de BadA peut favoriser l'auto-agrégation des cellules de *B. henselae*, comme on l'a observé dans les souches exprimant une BadA intacte.

Les TAA (Vomps) de *B. quintana* sont également impliqués dans l'auto-agrégation de la bactérie et la liaison du collagène IV. Il est intéressant de noter que l'expression différente des Vomps par diverses souches de *B. quintana* ne semble pas être en corrélation avec la capacité de l'agent pathogène à adhérer aux cellules de macrophages en Co culture (THP-1) ou aux cellules épithéliales (HeLa 229).

Une enquête récente a également montré qu'une souche avec une mutation silencieuse de *B. quintana* n'était pas capable d'établir une bactériémie dans le modèle d'infection des macaques (singe). Cependant, un état bactériémique pourrait être généré chez les macaques en utilisant un mutant partiellement silencieux contenant les gènes *vompC* et *vompD*. Un fait remarquable se produit, les mutations naturelles des gènes *vompA* et *vompB* apparaissent in vivo chez les macaques chroniquement infectés. La caractérisation des récepteurs Vomp sur les cellules hôtes serait une étude intéressante, car ils peuvent être utilisés de manière différenciée pour parasiter divers types de tissus chez l'hôte.

Des travaux récents ont montré que les protéines de liaison à l'hème de *Bartonella* (Hbps, également appelée Pap31), peuvent représenter un autre ensemble d'adhésines potentielles pour les CE et/ou les constituants de la matrice extracellulaire tels que la fibronectine et l'héparine. Compte tenu de la relation entre l'Hbps et les protéines d'opacité gonococcique (Opa), de leur nature extrêmement hydrophobe et de leur emplacement en surface dans le *Bartonella*, une fonction d'adhésine est certainement possible et assurerait effectivement un rôle multifonctionnel à l'Hbps.

Après avoir adhéré aux CE, *Bartonella* pénètre probablement dans la cellule par un processus dépendant de l'actine. Par exemple, chez *B. bacilliformis*, il a été démontré que l'internalisation impliquait les GTPases actiniques, Cdc42, Rho et Rac, et chez *B. henselae*.

Des preuves récentes indiquent que *B. henselae* évite la voie endocytaire normale en utilisant une vacuole spécialisée contenant des *Bartonella* (BCV) qui ne s'acidifie pas et ne fusionne pas avec des lysosomes dans les CE ou dans les macrophages. La BCV offre un compartiment idéal pour la réplication bactérienne à un pH neutre sans l'attaque d'effecteurs immunitaires innés ou d'enzymes dégradantes stockées dans les lysosomes.

Le mécanisme par lequel la maturation des endosomes est inhibée est inconnu, mais *Bartonella* joue manifestement un rôle actif dans le processus, car les bactéries mortes sont traitées par une phagolyse normale.

Le dépistage d'une banque de mutants de *B. henselae* pour réduire l'évasion de la voie endocytaire a permis d'identifier vapA5 (un gène de virulence hypothétique), hbpD (codant pour la HbpD) et cycA (codant pour un transporteur d'acides aminés). Chacune de ces mutations pourrait être complétée en trans avec un gène de type sauvage pour restaurer le phénotype d'évasion du lysosome[21].

**Tableau V: Fonctions et la contribution à la pathogénèse
des Facteurs de virulence des *Bartonella*. [19]**

Facteurs de virulences	Fonctions direct	Contribution à la pathogénèse
Trimeric autotransporter adhesins	Auto-agrégation bactérienne, attachement à la matrice extracellulaire, liaison à la cellule hôte via les 1- intégrines, l'activation de HIF-1 et NF-B, l'inhibition la phagocytose des macrophages	Une interaction stable avec la cellule hôte comme base pour de nouvelles manipulation, sécrétion de cytokine proangiogène
Système de sécrétion VirB/D4 de type IV, Protéines effectrices de <i>Bartonella</i>	Inhibition de l'apoptose, activation pro-inflammatoire, modulation de l'angiogenèse, formation d'invasomes	Mise en place et contrôle de la niche intracellulaire
Facteur inconnu (probablement protéine de surface)	Activation de la signalisation cellulaire via 1-integrins	Déclenchement de l'invasion dans la cellule hôte
Protéines de la membrane externe	Activation de la signalisation NF-B, adhésion à la cellule hôte	Sécrétion du MCP-1 et régulation à la hausse de l'E-selectin et ICAM-1 (dans le cadre de la signalisation proangiogénique)
Facteur sécrété (GroEL)	Inconnu, activation de la signalisation Ca2 ?	inhibition de l'apoptose et stimulation mitogénique de cellules hôtes
Système de sécrétion de type IV Trw	Adhérence à la surface des érythrocytes	l'invasion des érythrocytes (lignée 4)
Deformin	Formation d'invaginations dans les membranes des érythrocytes	Permet l'invasion des érythrocytes
Invasion-associated locus (IalAB)	Inconnu	l'invasion des érythrocytes
Lipopolysaccharides	Invisibilité au TLR4, antagoniste de la signalisation TLR4	Evasion immunitaire et immunomodulation
Autotransporters	Inconnu, activité de cohémolysine (Cfa) ?	Inconnu
Hémagglutinines filamenteuses	Inconnu	Inconnu
Protéines de liaison à l'hémine	Liaison de l'hémine, liaison de la fibronectine (HbpA)	Adhésion des cellules hôtes, formation d'une surface d'hème couche (barrière antioxydante ? réservoir nutritif ?)
OMP43	Liaison à la fibronectine, liaison à la cellule hôte	Adhésion à la cellule hôte ?

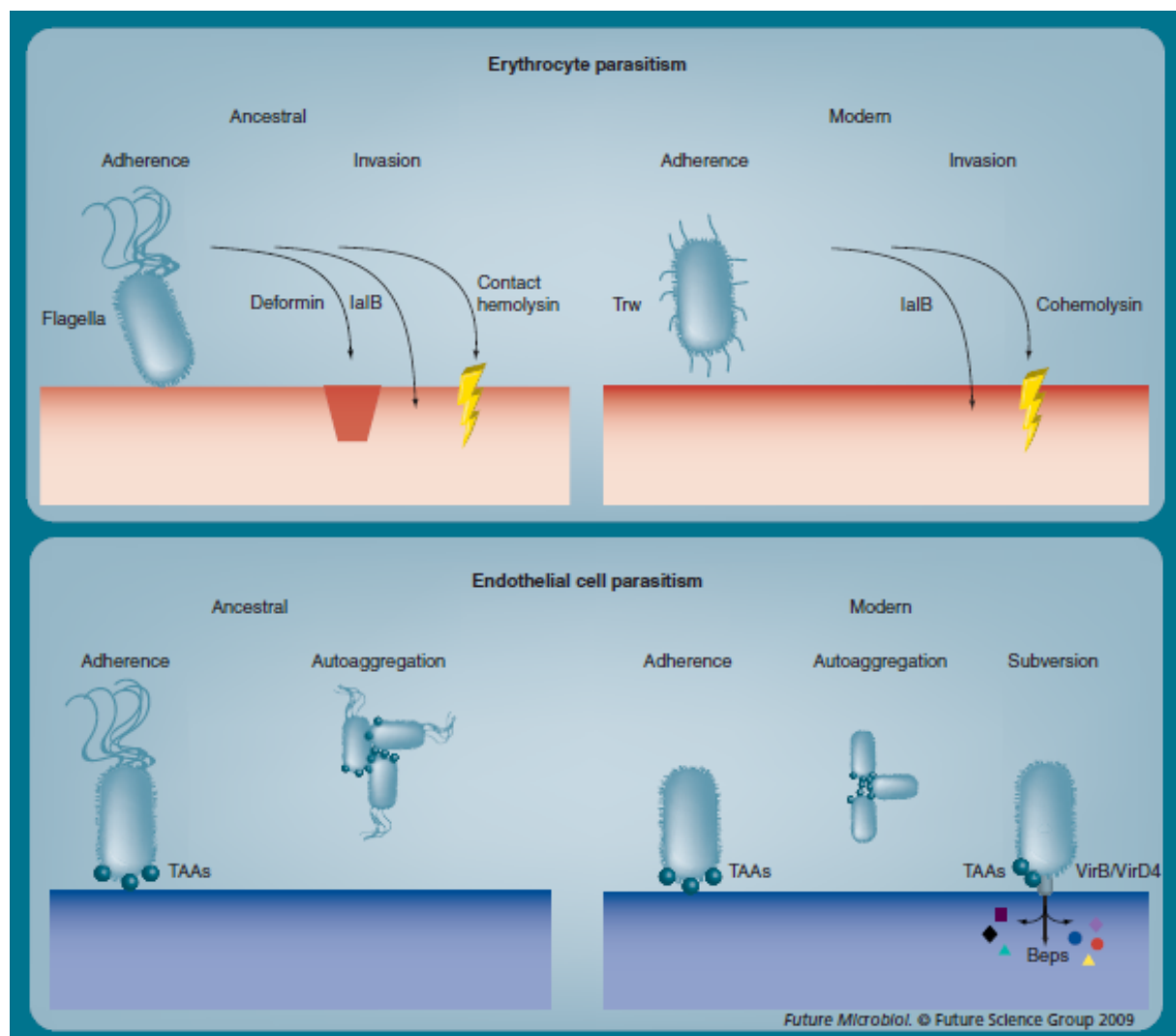


Figure 5 : Facteurs de virulence utilisés par les espèces ancestrales (*Bartonella bacilliformis*) et modernes de *Bartonella* (*Bartonella henselae* et *Bartonella quintana*) pour parasiter les érythrocytes et les cellules endothéliales humaines. Un résumé des déterminants décrits et leur présence dans les *Bartonella* pathogènes est fourni dans le tableau V. Bep : protéine effectrice de *Bartonella* ; TAA : adhésine autotransportée du trimère[21].

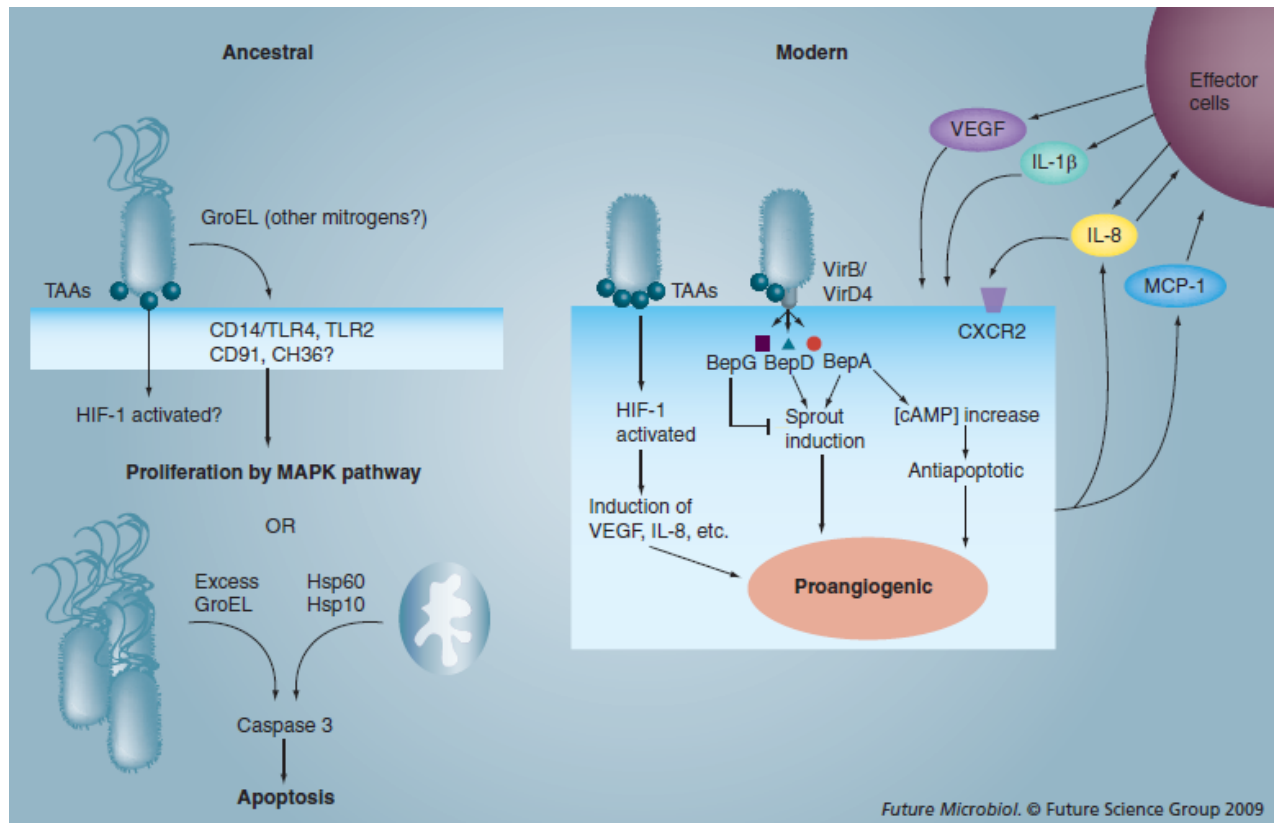


Figure 6: Effecteurs potentiels des espèces ancestrales (*Bartonella bacilliformis*) et modernes de *Bartonella* (*Bartonella henselae* et *Bartonella quintana*) qui déclenchent une angiogenèse pathologique dans les cellules endothéliales[21].

Les TAAs sont probablement nécessaires pour les *Bartonella* ancestrales et modernes, bien que l'on sache peu de choses sur les orthologies de *B. bacilliformis*. Le GroEL extracellulaire sécrété peut servir de mitogène à *B. bacilliformis*, alors que l'excès de GroEL produit par *B. bacilliformis* intracellulaire dans les cellules endothéliales (CE) de la veine ombilicale humaine induit l'apoptose, peut-être parce que c'est une orthologie de Hsp60 [54]. Les *Bartonella* modernes évoquent des conditions proangiogéniques dans les CE en activant les interactions HIF-1 par TAA (par exemple, BadA) avec la membrane de la cellule hôte [28,55]. À son tour, l'activation de HIF-1 induit l'expression de plusieurs médiateurs angiogéniques, dont l'IL-8 et le VEGF. Le système de sécrétion de type IV VirB/VirD4 délivre la BepA au cytosol, où il déclenche une augmentation de l'AMPc cytosolique, qui inhibe l'apoptose. En outre, la BepA et la BepD induisent toutes deux la formation de germes dans les CE, tandis que la BepG est antagoniste de ce processus. Toute l'infection est accompagnée d'une activation du NF- κ B, qui contribue à un état pro-inflammatoire [56]. On pense que les MCP-1 et IL-8 des CE servent de chimiotaxines pour le recrutement de diverses cellules effectrices - une source supplémentaire de VEGF, d'IL1 et d'IL-8 (en haut à droite).

Bep : protéine effectrice de *Bartonella* ; CD : Groupe de différenciation ; CXCR : récepteur de chimiokines à motif CXC ; HIF : Facteur inductible par l'hypoxie ; Hsp : protéine de choc thermique ; GroEL : chaperon moléculaire ; MCP : protéine chimioattractante des monocytes/macrophages ; TAA : adhésine autotransporteuse du trimère ; TLR : récepteur Toll-like.

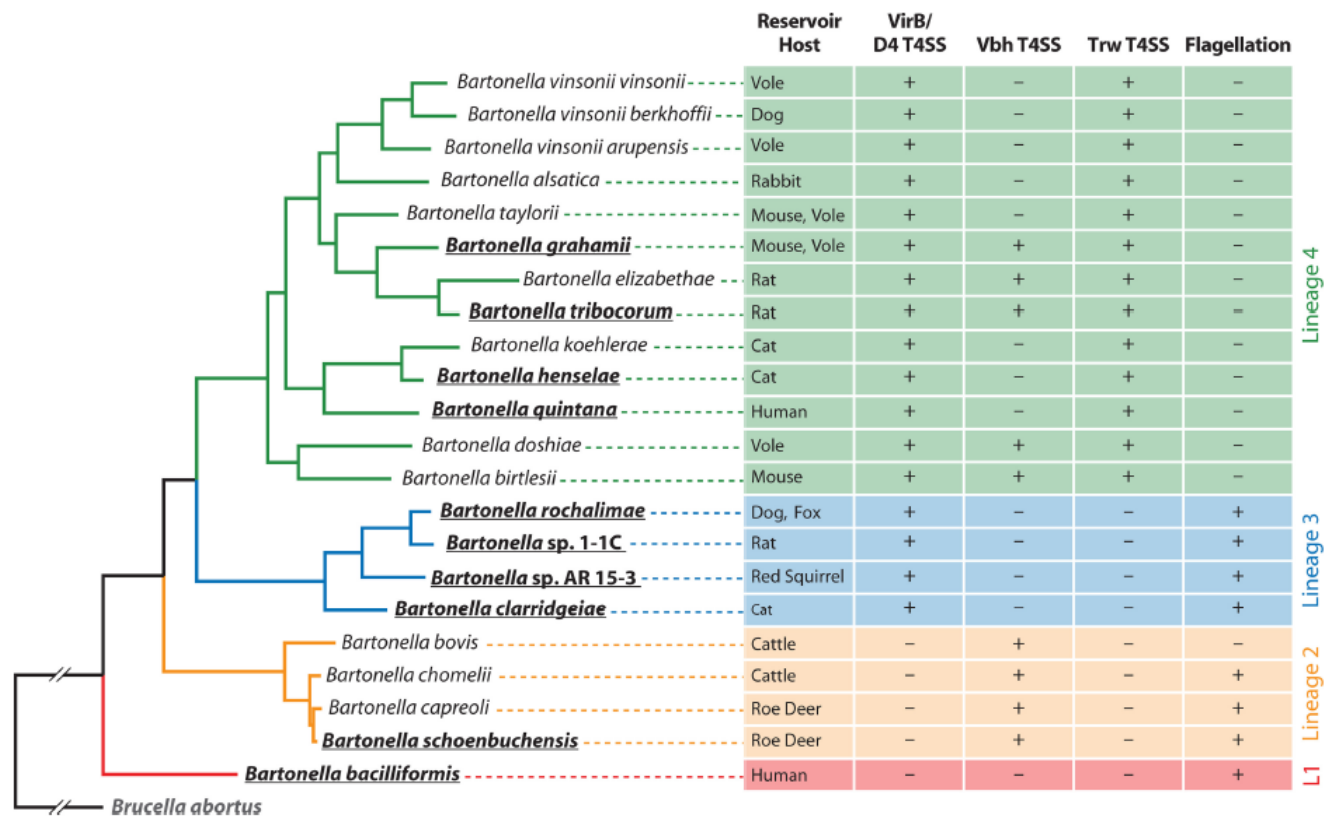


Figure 7: Structure phylogénétique et distribution des principaux facteurs de virulence chez *Bartonella*. L'arbre phylogénétique est basé sur une analyse d'un maximum de probabilité près de 500 gènes des 10 espèces de *Bartonella* séquencées (en gras et souligné) et de *Brucella abortus*[19].

La séparation du genre *Bartonella* en trois lignées modernes 2 à 4 et l'ancestrale *B.bacilliformis* (lignée 1). En outre, les systèmes de sécrétion de type IV sont présents dans toutes les espèces modernes mais pas chez *B. bacilliformis*, et la flagellation en tant qu'ancien déterminant de virulence a apparemment été remplacé par le Trw T4SS dans la lignée 4.

2. Réponse immunitaire :

1.1 Établissement de l'infection : Évasion du système immunitaire.

Malgré une connaissance approfondie des syndromes de la maladie causée par l'espèce *Bartonella* chez l'homme, on sait peu de choses sur les mécanismes immunitaires humoraux et cellulaires impliqués dans l'établissement et la persistance de l'infection à *Bartonella* chez les humains. Des études expérimentales utilisant l'inoculation de *B. Tribocorum* sur un modèle de rat immuno-compétent ont montré que l'inoculation est suivie de 3-5 jour d'une bactériémie inapparente avant la réémergence d'une bactériémie intra-érythrocytaire qui dure de 8 à 11 semaines.

Ce modèle met en évidence l'existence possible d'un site de refuge où l'infection initiale s'établit avant de devenir persistante intra-érythrocytaire. Jusqu'à présent, trois sites sanctuaire potentiels

a) la matrice extracellulaire où une forte réplication bactérienne locale qui peut être obtenue après l'infection initiale, (b) les cellules souches de la moelle osseuse telles que les cellules progénitrices érythroïdes où les cellules CD34+ dans la moelle osseuse qui peuvent être infectées, suivie de la libération des cellules érythrocytaires infectées dans le sang ou les cellules endothéliales progénitrices qui peuvent également être infectées dans l'os de la moelle avant leur mobilisation dans circulation pour réparation endothéliale enfin, (c) les cellules endothéliales matures.

Bartonella présente plusieurs caractéristiques qui favorisent l'évasion de la réponse immunitaire. Le lipopolysaccharide de *Bartonella* (LPS) est composé d'une combinaison unique de Lipide A et de graisse à longue chaîne et contribue probablement à la capacité de la bactérie d'échapper au système immunitaire.

Des données empiriques ont montré que *Bartonella* échappe initialement au système immunitaire inné parce que ses molécules de surface ne sont pas reconnues par la TLR-4 sur les cellules dendritiques ou les macrophages, ce qui permet l'établissement d'une infection persistante. Le LPS n'induit pas le facteur de nécrose tumorale alpha et réduit la stimulation du récepteur 2 de type Toll (TLR2) et donc une endotoxicité réduite. Le LPS de *B. quintana* peut même s'opposer au récepteur de type Toll 4 (TLR4), qui est un élément clé de l'immunité innée. il a été démontré que le LPS de *B. quintana* entraînait la régulation à la baisse des monocytes humains de presque toutes les cytokines normalement produit par TLR4 en réponse aux LPS et L'antagonisme de *B. quintana* à l'égard du TLR4 qui peut être responsable de l'absence des symptômes normalement associés à la bactériémie avec les organismes Gram-négatifs, comme le choc septique[22].

1.2 Persistance bactérienne : Réponse pro-inflammatoire et anti-inflammatoire.

Historiquement, les études cliniques et in vitro ont mis en cause une réponse immunitaire Th1 à l'infection par *Bartonella* . L'ancien test cutané de *Bartonella* consiste à une injection intradermique de matériel suppuratif dérivé des ganglions lymphatiques des patients atteints de maladies des griffes du chat et a été interprétée comme positive si leur peau a développé une large zone érythémateuse en 48 heures. Ce test est une réaction classique d'hypersensibilité

retardée, par l'intermédiaire de la réponse immunitaire Th1. In vitro Des études ont également soutenu l'utilisation d'une réponse Th1 avec des splénocytes de souris montrant une production accrue du Th1 cytokines IFN γ et IL-12 en réponse à *B. hensleia*.

Le rôle de l'immunité innée est également démontré par une augmentation IL-8 en réponse à *B. henselae* .

Des études plus récentes ont porté sur le rôle des cytokines dans l'infection aiguë et chronique à *Bartonella* . Infection aiguë chez des sujets immunocompétents atteints de MGC ont révélé une augmentation de la régulation des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, IL-6) et anti-inflammatoires (IL-10). Contrairement, à un faible taux de CD4 (un marqueur du déficit immunitaire) associé à des taux élevés d'IL-10 pendant l'infection aiguë à *Bartonella* , un milieu de cytokines permet à la infection de persister, surtout aux anti-inflammatoires l'IL-10. L'infection chronique est associée à des niveaux élevés d'interféron-alfa et d'IL-4 chez les humains atteints d'angiomatose bacillaire, mais pas chez les sujets immunocompétents atteints de CSD.

Jusqu'à présent, les données expérimentales concernant l'infection à *Bartonella* et le rôle de la vasoprolifération sont mieux interprétées à partir des cytokines, et moins compris dans l'immunité humorale ou cellulaire.

La plupart des recherches sur les infections impliquant des hôtes immunodéprimés ont porté sur l'établissement d'angiogenèse stimulée par les bactéries. La compréhension de la défense immunitaire de l'espèce *Bartonella* chez les patients immunodéprimés a été entravée par l'absence de bon modèle animal. Puisque la réponse du système immunitaire implique Th1 et l'immunité innée par le biais des macrophages On peut logiquement en déduire que les

patients séropositifs et les autres patients immunodéprimé auront des difficultés à limiter l'infection et donc développent des manifestations systémiques.

Cette déduction, n'a toutefois pas encore été démontrée comme étant le mécanisme par lequel le VIH facilite la propagation de la *Bartonella*.

Des chercheurs ont reporté un modèle d'infection chronique par *B. Taylorii* chez des souris SCID/Beige (déficiences en cellules B, T et NK). Il a été décrit que ce modèle Immunologique développe la péliose bacillaire et la splénite humaines causées par *Bartonella* qui se développent en agrégats extracellulaires dans la rate et le foie. Cependant, il est clair que la persistance intra-érythrocytaire est caractéristique des infections chez les personnes immunocompétentes tandis que la persistance endothéliale/péridothéliale conduit à la vasoprolifération est caractéristique d'une infection chez les hôtes immunodéficient [23].



Etude clinique



V. ETUDE CLINIQUE :

1. La maladie des griffes du chat :

La MGC est l'une des causes les plus fréquentes de lymphadénite chronique chez l'enfant. La présentation typique commence par une griffure ou une morsure de chat, suivie par le développement d'une papule brun-rouge à l'endroit du contact 7 à 12 jours plus tard. Une lymphadénopathie, souvent dans les sites régionaux drainant la zone de la papule, apparaît 1 à plusieurs semaines plus tard. Les lymphadénopathies cervicales et axillaires sont les plus fréquentes, mais les ganglions sous-mandibulaires, préauriculaires, fémoraux et inguinaux ont également été touchés. Les ganglions lymphatiques affectés peuvent être très petits et non détectés ou ils peuvent s'élargir de plusieurs centimètres. Les ganglions sont souvent sensibles, chauds et érythémateux, et 10 à 30 % d'entre eux finissent par suppurer. Les ganglions hypertrophiés peuvent persister pendant des semaines, voire des mois. De la fièvre, avec des températures pouvant atteindre 40°C (104°F), a été décrite chez 30 à 50 % des patients. D'autres symptômes constitutionnels, tels que malaise, anorexie, éruption cutanée et mal de gorge, sont moins fréquents. Les patients semblent généralement en bonne santé. D'autres infections pouvant présenter un tableau similaire sont celles causées par des mycobactéries atypiques, la tularémie, la brucellose, la toxoplasmose et la tuberculose.

Les tumeurs malignes, en particulier le lymphome et la leucémie, et la sarcoïdose font également partie du diagnostic différentiel et doivent être envisagées chez les patients qui présentent une lymphadénopathie chronique.

Des présentations atypiques de la MGC ont été décrites plus fréquemment au cours des dernières années, des études récentes montrant que 20 à 25 % des cas se présentent au médecin pour des raisons autres que la lymphadénopathie[24].

L'une des manifestations atypiques les plus courantes de l'infection par la MGC est le syndrome oculoglandulaire de Parinaud, qui peut également se produire avec d'autres infections, comme la tularémie, la tuberculose et la syphilis. Dans le syndrome oculoglandulaire, le site d'inoculation est la conjonctive, et la lymphadénopathie qui s'ensuit se situe dans les zones préauriculaires et, plus rarement, submandibulaires. La conjonctivite est typiquement non suppurative et indolore, avec un granulome conjonctival au site d'inoculation. Une fièvre prolongée d'origine inconnue (FUO) sans lymphadénopathie est le symptôme de présentation dans 10 à 30 % des cas de MGC ; une étude récente portant sur 146 patients présentant une FUO a révélé qu'environ 5 % d'entre eux étaient atteints de la MGC. Des microabcès hépatospléniques multifocaux et des lésions osseuses ostéolytiques ont été décrits chez de nombreux patients, qu'ils aient eu ou non de la fièvre ou d'autres caractéristiques de la MGC. Un purpura thrombocytopénique associé à la MGC a été signalé dans de rares cas. Les complications neurologiques de la MGC ont été bien décrites dans la littérature, allant des céphalées et des anomalies des nerfs crâniens ou périphériques à l'encéphalopathie avec modifications de l'état mental et convulsions. Un examen récent de cinq enfants d'âge scolaire en bonne santé qui avaient un état épileptique a révélé que quatre d'entre eux présentaient des signes de MGC à l'examen sérologique. Des cas de neurorétinite et de myélite transverse ont également été signalés.

Au cours des dernières années, un certain nombre de rapports de cas ont associé la MGC et d'autres processus pathologiques. Une revue des patients ayant eu un purpura de hénoch-Schönlein (rhumatoïde) a trouvé une augmentation significative des titres d'anticorps contre *B. henselae* par rapport aux témoins, suggérant une association d'une infection antérieure de la MGC avec le développement du purpura de hénoch-Schönlein.

Le développement d'une bartonellose systémique a été rapporté en association avec une coinfection par le virus Epstein-Barr. Un patient a présenté une iléite et on a constaté qu'il était atteint de la MGC plutôt que d'une maladie intestinale inflammatoire.

Des cas de rejet aigu de greffe rénale dus à la MGC ont été signalés. Il est donc évident que les présentations atypiques de la MGC sont de plus en plus souvent reconnues et que les cliniciens doivent être conscients de ces différentes manifestations. Les infections à *Bartonella* peuvent se présenter différemment chez les patients immunodéprimés, notamment ceux qui ont le SIDA[24].



Image1 :L'enfant présente une hypertrophie des ganglions lymphatiques (adénopathie) de l'aisselle (axillaire) qui se sont développés du même côté du corps après avoir été griffés par un chat sur le dos de la main[25].



Image2 : Lymphadénopathie par griffure de chat (photo avec l'aimable autorisation de Sherif Emil, MD)[26]

2. L'angiomatose bacillaire :

Aussi appelée "BA", cette maladie résulte d'une infection par *B. henselae* ou *B. quintana*. Le syndrome a été observé pour la première fois chez des patients atteints du SIDA dans les années 1980 et bien qu'il touche généralement des personnes immunodéficientes, il a été signalé chez des patients immunocompétents. L'évolution de la maladie peut être subaiguë et insidieuse chez les patients immunodéficients, alors qu'elle est soudaine chez les individus immunocompétents.

Comme pour la MGC, les facteurs de risque de BA comprennent l'exposition à des chats infectés ou à des puces de chat. La maladie est caractérisée par des lésions vasculaires pseudo-néoplasiques cutanées ou sous-cutanées , et contrairement à celles de la MGC, les lésions de BA sont dépourvues de tissu granulomateux.

Les lésions papuleuses ou noduleuses d'AB contiennent des canaux vasculaires étendus bordés par un endothélium protubérant cuboïde et un infiltrat inflammatoire multicellulaire avec des leucocytes polynucléaires qui présentent des caractéristiques leucocytoclasiques.

En outre, les lésions contiennent généralement des agrégats de *Bartonella* lorsqu'elles sont colorées par la coloration argentée Warthin-Starry. Les lésions cutanées de BA sont similaires à la verruga peruana et ressemblent superficiellement à des tumeurs vasculaires telles que le sarcome de Kaposi ou à des granulomes pyogènes.

Ces lésions peuvent durer plusieurs mois, la BA sous-cutanée ou viscérale peut toucher une multitude de systèmes organiques, dont le cerveau, les os, les ganglions lymphatiques et les yeux[9].



Image3 : montrant des Lésions cutanées caractéristiques de type tumoral chez un receveur de greffe d'organe solide atteint d'angiomatose bacillaire [47]



Image4 : Angiomatose bacillaire [42].

3. La péliose bacillaire :

Les caractéristiques cliniques des patients lors de la présentation : ils étaient tous positifs pour les anticorps au VIH de type 1. La plupart des patients avaient eu de la fièvre, des douleurs abdominales et des symptômes gastro-intestinaux pendant une semaine à deux mois avant la présentation. Une perte de poids de 4,5 à 16 kg et une cachexie (perte de poids exacte inconnue) ont également été observées.

L'hépatomégalie était présente chez tous les patients, se manifestant parfois par une distension abdominale. La splénomégalie et la lymphadénopathie abdominale ou rétropéritonéal ont également été détectées cliniquement ou par des études d'imagerie. Chez certains patients, la tomodensitométrie ou l'échographie a montré une hétérogénéité du parenchyme hépatique ou splénique en plus d'une organomégalie.

Les taux d'enzymes hépatiques dans le sérum étaient anormaux au moment de la présentation chez tous les patients. Les taux d'aminotransférases étaient normaux ou légèrement à modérément élevés (jusqu'à six fois la normale ; en moyenne, deux fois la normale). Les taux de gamma-glutamyltransférase et de phosphatase alcaline étaient généralement modérément à sévèrement élevés (jusqu'à 10 fois la normale ; en moyenne, 5 fois la normale) en présence d'un taux de bilirubine totale normal ou seulement légèrement élevé.

La plupart des patients souffraient de leucopénie, d'anémie et de thrombocytopénie, souvent associées à une maladie avancée du VIH. Certains patients souffraient d'une pancytopenie progressive, que l'on pensait être due à l'hypersplénisme et qui a été traitée par splénectomie.

4. La fièvre d'Oroya (OF) :

La maladie de Carrion se manifeste par deux syndromes distincts qui se produisent indépendamment ou successivement.

La première phase, FO (également connue sous le nom de phase aiguë, primaire ou hématique), est plus fréquente chez les enfants dans les zones endémiques et non endémiques, et elle est caractérisée par une bactériémie aiguë à environ 60 jours (entre 10 et 210 jours) après la piqûre d'un insecte infecté. À partir du site d'inoculation, *B. bacilliformis* colonise l'ensemble du système circulatoire, et presque tous les érythrocytes sont infectés.

L'OF implique une réduction importante de l'hématocrite (destruction de 0,80 %) et une anémie hémolytique aiguë due à l'élimination splénique des érythrocytes infectés.

Les patients atteints de F.O. présentent pendant 1 à 4 semaines toute une série de symptômes, dont la pâleur, la fièvre, l'anorexie, les malaises, le souffle cardiaque, la myalgie, les maux de tête, la jaunisse, la tachycardie et l'hépatomégalie. Les complications sont fréquentes pendant la F.O. et comprennent une mortalité élevée chez les femmes enceintes, des problèmes cardiovasculaires et neurologiques, des infections respiratoires et de l'arthralgie.

Une forme plus bénigne de FOP a également été signalée avec un taux de létalité nettement plus faible (0,7 %), ce qui suggère que le potentiel de virulence et la gravité de la maladie qui y est associée peuvent dépendre de la souche.

Bartonella rochalimae, une espèce de *Bartonella* apparentée de loin, isolée d'un touriste ayant visité l'Amérique du Sud, a été signalée comme causant une maladie fébrile relativement légère qui pourrait être confondue avec l'OF.

Bien que les symptômes associés soient similaires, aucune bactérie intra-érythrocytaire n'est observée dans les frottis sanguins et il n'y a qu'une légère baisse de l'hématocrite et une légère anémie.

Le second syndrome (également connu sous le nom de phase tissulaire, chronique ou éruptive) implique des hémangiomes nodulaires de la peau remplis de sang, appelés VP ou verrues péruviennes. L'atteinte tissulaire résulte de l'invasion bactérienne de l'endothélium capillaire et génère des vacuoles remplies de bactéries, appelées inclusions de Rocha Lima, et une prolifération cellulaire localisée, conduisant à la formation de VP .

Les verrues sont cutanées et se produisent généralement sur la tête et les extrémités, où elles peuvent persister pendant plusieurs semaines à plusieurs mois. Les lésions sont classées comme miliaire (multiples papules rouges de 3 mm de diamètre), mulaire (nodules remplis de sang) et diffuse (groupes de nodules sous-cutanés de 0,5 mm de diamètre).

Bien que les OF soient moins fréquents, la phase éruptive est une manifestation plus courante chez les habitants des régions endémiques. L'incidence plus élevée de verruga dans les régions endémiques reflète probablement le statut immunitaire de la population.

Dans les cas de maladies séquentielles, les patients présentent des verrues environ 4 à 8 semaines après la résolution de l'OF.

La VP est rarement mortelle, mais les lésions peuvent saigner ou cicatriser le patient, et les éruptions peuvent être accompagnées de fièvre et de malaise, de lymphadénopathie, de douleurs osseuses et articulaires aiguës, de maux de tête et d'une infection chronique à *Bartonella* .

La récente découverte d'un nouveau taxon de *Bartonella* , appelé *Candidatus Bartonella ancashi*, comme agent étiologique de la bactériémie persistante et de la VP chez un garçon de trois ans vivant près de Caraz, au Pérou, indique que des espèces autres que *B. bacilliformis* pourraient être responsables de certains cas de *bartonellose* chronique dans les zones endémiques.

On ignore si *Candidatus Bartonella ancashi* peut être à l'origine d'une OF[27].



Image5 : Forme moléculaire de la lésion de la verruga.[42]



Image 6 : Verruga peruana chez une jeune fille.[42]

5. Endocardite :

Le fait que l'agent étiologique microbien de l'endocardite soit fastidieux et donc difficile à cultiver sur un milieu de culture standard est l'une des raisons les plus importantes pour lesquelles l'hémoculture peut être négative dans le cas d'une endocardite. On pense également que *Bartonella* représente 3 à 4 % de tous les cas d'endocardite. Alors que *B. quintana* et *B. henselae* représentent la majorité des cas d'endocardite, il a été démontré que plusieurs autres espèces de *Bartonella* provoquent des endocardites.

La majorité des patients atteints d'endocardite à *Bartonella* ont des présentations cliniques similaires à celles d'autres cas d'endocardite bactérienne subaiguë. Des symptômes non spécifiques tels que la fièvre, la fatigue et la perte de poids prédominent dans le tableau clinique.

Dans une série de 348 cas d'endocardite à hémoculture négative en France, les espèces de *Bartonella* représentaient 28 % des cas. [28-29]

Presque tous les patients présentaient de la fièvre, tandis qu'environ 50 à 70 % d'entre eux présentaient des symptômes d'insuffisance cardiaque tels qu'une dyspnée à l'effort et environ 50 % une perte de poids insidieuse.

Les résultats de l'examen physique comprennent généralement un souffle cardiaque, et la valve aortique, soit isolée soit avec une autre valve, est la valve la plus fréquemment touchée, y compris dans la tranche d'âge pédiatrique. Dans un rapport détaillé, un homme de 33 ans dont la valve aortique bicuspidie est connue vu son BCNE confirmé par une échocardiographie, il a été démontré qu'elle était causée par *B. henselae*.

Bien que la majorité des valves touchées étaient des valves natives, on a signalé des cas d'atteinte de valves prothétiques par *Bartonella* et semble prendre une tournure plus agressive avec une perforation de la valve et un développement rapide vers l'insuffisance cardiaque.

Les autres résultats de l'examen physique comprennent la splénomégalie, qui a été signalée dans jusqu'à 40 % des cas d'endocardite de *Bartonella* en une seule série, les phénomènes thromboemboliques, le clubbing digital et l'hépatomégalie.

Les anomalies de laboratoire les plus fréquemment observées comprennent des marqueurs inflammatoires élevés tels que la vitesse de sédimentation des érythrocytes (76 à 83 %), l'anémie (55 à 68 %), la thrombocytopénie (33 à 50 %), des enzymes hépatiques élevées (20 %), des signes d'insuffisance rénale (40 à 50 %), la leucocytose et un facteur rhumatoïde positif.

Des rapports antérieurs ont montré une endocardite à *Bartonella* avec des taux de mortalité significatifs de 7 à 30 % ; cependant, des études plus récentes font état de taux de mortalité de fourchette inférieure, ce qui signifie probablement une amélioration des mesures diagnostiques et thérapeutiques, y compris des techniques chirurgicales améliorées[28-29].

6. Fièvre des tranchées :

Au début du XXe siècle, les courbes de fièvre ont été examinées pour discerner des modèles qui pourraient aider au diagnostic. Pour la fièvre des tranchées, plusieurs groupes d'enquêteurs ont proposé des schémas de fièvre caractéristiques. L'équipe McNee et Hurst ont décrit des formes longues et courtes.

Le MRC (Medical research Council) a reconnu trois schémas : une rechute, un épisode court et un épisode prolongé. Sundell et Nankivell ont soutenu que la forme longue était le seul schéma véritable, mais le TFIC (Trench Fever Investigation Commission) a déclaré que ni les fièvres périodiques ni les douleurs au tibia n'étaient la condition sine qua non d'un diagnostic de fièvre des tranchées.

Bien que ces classifications de la fièvre aient été conçues pour faciliter le diagnostic, il y avait trop de variations pour être utiles ; cependant, un schéma de rechute se produisait avec peu d'autres maladies (par exemple, la fièvre récurrente, la malaria, la fièvre par morsure de rat, la brucellose, la leptospirose, la typhoïde). Le schéma de rechute s'est produit dans environ la moitié des cas, et il y a eu généralement trois à cinq rechutes.

En tout état de cause, les dossiers de fièvre ont souvent été perdus pendant le processus mouvementé de transfert des soldats malades et blessés, ce qui limite encore leur utilité.

Aucune définition de cas n'a jamais été convenue et la fièvre des tranchées a donc été diagnostiquée cliniquement et en excluant les autres infections.

La fièvre des tranchées se distingue de la grippe par l'absence de rhinorrhée ou de toux. Le paludisme pouvait être diagnostiqué par un frottis sanguin et son évolution était modifiée par la quinine. Pour la fièvre récurrente transmise par les poux, la période fébrile initiale était plus longue que pour la fièvre des tranchées et il n'y avait généralement qu'une seule rechute.

La jaunisse, l'hépatomégalie et l'albuminurie accompagnaient la fièvre récurrente transmise par les poux, et la douleur au tibia n'était pas très importante. En outre, en cas de fièvre récurrente transmise par les poux, le spirochète est visible dans le sang pendant la fièvre. La leptospirose se présente sous la forme d'une néphrite et d'un ictère.

La fièvre des tranchées a également été tenue pour responsable des troubles de l'activité cardiaque, qui se présentaient sous la forme d'épuisement, de dyspnée, de palpitations, de douleurs précordiales, de vertiges et d'évanouissements.

Certains chercheurs ont affirmé que jusqu'à 50% des cas de troubles de l'activité cardiaque étaient causés par la fièvre des tranchées. On ne sait pas s'il s'agissait d'une véritable séquelle physiologique de la fièvre des tranchées, ou d'une manifestation de stress post-traumatique ou d'une simulation.

Hurst a estimé que les troubles cardiaques n'étaient pas causés par la fièvre des tranchées et il a recommandé de ne pas dépasser de courtes périodes de convalescence : "Les patients atteints de la fièvre des tranchées qui ont été maintenus trop longtemps à l'hôpital, surtout s'ils ont été transférés dans des hôpitaux en Angleterre, ont montré une grande tendance à devenir des invalides chroniques".

Le MRC n'a diagnostiqué aucun cas de trouble de l'action du cœur après une infection expérimentale. Cependant, Everard Grieveson du RAMC, lui-même victime de la fièvre des tranchées, a rapporté qu'un mois après sa première attaque, il a souffert d'essoufflement et de tachycardie à l'effort ; il a eu une deuxième attaque, et "comme il m'était impossible de marcher 20 mètres sur un terrain accidenté sans être essoufflé, j'ai été évacué en Angleterre".[30]

Le TFIC a signalé que la fièvre des tranchées provoquait des arythmies en réponse à l'exercice, qu'il attribuait à des effets vagues ; un extrait de thyroïde aurait été bénéfique. Sundell et Nankivell ont signalé que "pendant la convalescence, une irrégularité rythmique... est courante, et avec l'exercice, son pouls est très facilement accéléré... cette action indisciplinée du cœur n'est généralement pas d'une grande importance.

Dans une étude d'après-guerre, Venning a indiqué que la fièvre des tranchées ne représentait que 3 à 2 % des cas d'arythmie du cœur et que "la fièvre des tranchées ne produit pas une action désordonnée du cœur d'une gravité importante ou durable". [30]

Un autre symptôme déroutant était la douleur proéminente au tibia causée par la fièvre des tranchées. Certains médecins ont affirmé que la douleur tibiale observée dans la fièvre des tranchées n'était pas plus fréquente que dans d'autres infections, tandis que Robert Rudolf (consultant auprès du CCEA) a commenté : "Je pense que peu de médecins expérimentés nieront que les douleurs au tibia sont particulièrement fréquentes et atroces dans la fièvre des tranchées". Graham Chambers du CCEA a fait valoir que le "trench shin" était une infection distincte de la fièvre des tranchées.[30]

En 1921, Arthur Bacot a fait état de douleurs au tibia dans le cadre de la misère associée à une crise de fièvre des tranchées qu'il avait eue en Pologne : "Les douleurs au tibia étaient à nouveau plus intenses que celles des autres os, et à chaque récurrence, cette caractéristique devenait plus apparente... provoquant de l'agitation et empêchant le sommeil "[30]. Bacot avait la réputation d'être un travailleur acharné, mais lorsqu'il contracta la fièvre des tranchées, même "il fut très impressionné par l'inertie et la dépression mentale induite par la maladie".

En 1920, 6000 vétérans de guerre britanniques attribuaient encore leur invalidité à la fièvre des tranchées et recevaient des pensions d'État[30].

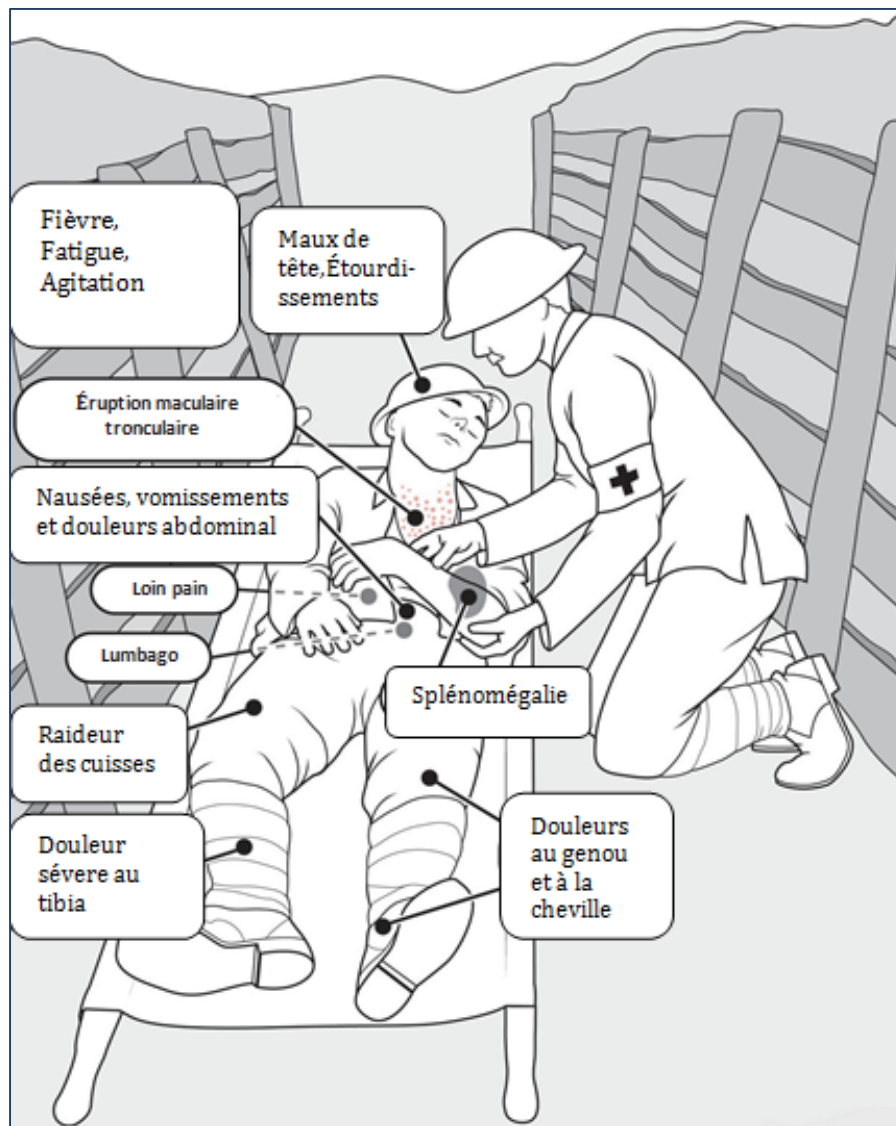


Image 7 : Principaux signes et symptômes de la fièvre des tranchées[30].



Image7: Le désinfecteur à vapeur
Foden Thresh en travail[30]



Image8 : Troupes allemandes dans une tranchée,
ramassant manuellement les poux sur leur
vêtement [30]



Diagnostic



VI. DIAGNOSTIC :

Le diagnostic de la MGC a été établi à partir de cinq critères : la présence de sites d'inoculation cutanée, une lymphadénopathie chronique, un contact avec le chat (griffures ou morsures), un granulome observé lors de l'examen histologique des biopsies de tissus ganglionnaires ou un test cutané positif. Outre les critères de Duke concernant l'endocardite infectieuse due à *B. quintana*, des tests sérologiques ou des tests basés sur la PCR pour les endocardites négatives en culture peuvent être inclus dans les critères principaux.

1. Diagnostic direct :

1.1 Culture :

Les méthodes appropriées qui sont largement utilisées pour l'isolement de *Bartonella* comprennent soit l'ensemencement direct sur gélose au sang solide, soit la coculture dans des cultures cellulaires.

La *Bartonella* peut être cultivée sur gélose enrichie en sang dans une atmosphère humide à 5 % de CO₂ et à 34-37 °C. L'isolement primaire peut nécessiter des temps d'incubation dépassant 3-4 semaines pour visualiser les colonies. La centrifugation par lyse et les techniques de congélation peuvent améliorer la récupération de *Bartonella* à partir du sang.

Les méthodes de culture cellulaire permettent une croissance rapide in vitro des bartonelles dans les cellules endothéliales, L929, et les cellules HeLa. En outre, une combinaison des deux méthodes peut être utile pour la récupération de *Bartonella* spp. En 2007 les scientifiques ont mis au point un milieu de culture liquide à base d'insectes (*Bartonella* alpha- Proteobacteria growth medium, BAPGM) pour la culture de *Bartonella* à croissance lente et

fastidieuse. De plus, Riess et al (2008) ont décrit un milieu liquide facile à préparer, qui utilise le milieu de Schneider, le sérum de veau fœtal et le saccharose et permet une croissance rapide et fiable de plusieurs *Bartonella* [9].

Il est intéressant de noter que ce milieu ne contient pas d'hémine, qui était considérée comme essentielle pour la croissance des espèces de *Bartonella*.

En plus d'un certain nombre de caractéristiques de croissance, des propriétés structurales, biochimiques et génétiques ont été utilisées pour aider à l'identification des isolats de *Bartonella*.

En général, l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) couplée au séquençage, polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP) ou au sondage génétique a récemment gagné en popularité pour l'identification rapide et définitive des isolats.

➤ Morphologie des colonies :

Les colonies de *Bartonella*, généralement petites (1-3 mm de diamètre) et rondes, sont de couleur translucide à opaque (blanche ou crème).

Les colonies peuvent présenter une variation de la phase sèche à la phase mucoïde avec des passages répétés. Les colonies obtenues à partir d'isolats à faible passage adhèrent généralement au milieu et le perforent, mais ce phénotype disparaît à la suite de passages répétés in vitro.

Les colonies de *B. bacilliformis* interagissent librement entre une petite colonie ronde translucide (T1) et une colonie plus grande avec un bord irrégulier (T2). Les colonies issues d'isolats primaires peuvent prendre jusqu'à quatre semaines avant de devenir visibles ; cependant, la croissance est beaucoup plus rapide (2 à 5 jours) lors des passages suivants.

Il a été suggéré que cette variation de colonie peut être corrélée avec la variation de phase antigénique observée avec *B. henselae* et *B. quintana*, les isolats frais étant plus réactifs avec les sérums humains que les isolats ayant subis des passages importants en laboratoire.

1.2 Morphologie cellulaire

Le diagnostic de la fièvre d'Oroya est basé sur l'examen d'un frottis de sang périphérique coloré par le Giemsa ; le pourcentage de globules rouges infectés est suffisamment élevé pour que les bactéries soient visibles. De même, *B. quintana* peut être observé dans les globules rouges à l'aide d'un anticorps monoclonal spécifique par immunofluorescence et microscopie confocale. L'examen microscopique après coloration argentique Warthin-Starry ou immunohistochimie de la valve cardiaque ou biopsie de la peau est également utile pour la détection des organismes *Bartonella* chez les patients atteints d'endocardite et d'angiomatose bacillaire.

Les cellules de *Bartonella* sont des bâtonnets pléomorphiques Gram négatif, non acides et rapides. Les *Bartonella* spp se colorent mal avec la safranine, mais se colorent bien avec les taches de Giemsa ou de Gimenez.

Les cellules sont généralement des coccobacilles ou des bâtonnets légèrement courbés avec un ou plusieurs grossissements polaires. Les cellules peuvent également être coccoïdes, perlées, filamenteuses ou en chaînes.

Des formes annulaires (anneaux) et des auto-agrégats peuvent également se produire.

La taille des cellules est uniformément inférieure à 3 µm dans la plus grande dimension, la plupart des cellules mesurant 0,5 µm × 1,0 µm.

1.3 Tests biochimiques

Les *Bartonella* spp sont des aérobies non fermentaires dont la physiologie est peu remarquable. C'est pourquoi les tests biochimiques ne sont généralement pas concluants pour l'identification des espèces. Un problème potentiel des tests biochimiques standard est qu'ils n'incluent pas d'hémine pour la croissance de *Bartonella* , et les résultats des tests doivent donc être jugés avec prudence. Si de l'hémine est ajoutée aux milieux d'essai physiologiques, les résultats des tests de production d'acide à partir d'hydrates de carbone (lactose, maltose et saccharose), d'hydrolyse d'hippurate, de pyrazinamidase et de Voges-Proskauer peuvent être utilisés pour différencier *B. henselae* de *B. quintana* . l'hybridation de l'ADN et les peptidases préformées ont également été utilisés avec un succès variable pour l'identification des espèces de *Bartonella* [9].

1.4 Les techniques moléculaires :

L'amplification en chaîne par polymérase (PCR), ont été largement utilisées pour le diagnostic de l'infection à *Bartonella* .

Les premières amorces spécifiques ont été conçues par Relman et al (1990) [31] pour amplifier les régions conservées du gène ARNr 16S à partir de tissu fixé au formol obtenu à partir des lésions cutanées de patients atteints d'angiomatose bacillaire.

En outre, les stratégies de PCR ont amélioré l'identification des souches de *Bartonella* spécifiques au genre ou à l'espèce. De 2003 à 2006, Rolain et al [31] ont mis au point avec succès une méthode de PCR en temps réel pour la détection de la MGC à partir d'échantillons de biopsie des ganglions lymphatiques en utilisant des amorces et des sondes spécifiques pour les gènes ITS et pap31, qui codent pour une protéine majeure, afin de différencier *B. henselae* des autres infections à *Bartonella*.

Actuellement, des cibles d'identification de *Bartonella* ont été conçues à partir du gène d'ARNr 16s, du gène d'ARNr 18S, du gène d'ARNr 23S, du gène de la citrate synthase (gltA), du gène de division cellulaire (ftsZ), les gènes de la protéine de choc thermique (htrA), groEL, le gène de la sous-unité bêta de l'ARN polymérase (rpoB) et l'espaceur intergénique de l'ARNr 16S-23S (ITS) ont été développés pour permettre l'identification de *Bartonella spp* au niveau de l'espèce par séquençage des amplicons.

En plus de la technique RFLP, des fragments PCR d'ARNr 16S, ITS, gltA, htrA, le gène de la riboflavine synthase (ribC), rpoB, ou ftsZ ont été produits pour l'identification des espèces de *Bartonella* par digestion par endonucléase de restriction de la MGC à partir d'échantillons de biopsie des ganglions lymphatiques en utilisant des amorces et des sondes spécifiques pour les gènes ITS et pap31, qui codent pour une protéine majeure associée à un phage, afin d'identifier *B. henselae* des autres infections à *Bartonella*.

à présent, des cibles d'identification de *Bartonella* ont été conçues à partir du gène d'ARNr 16S, du gène d'ARNr 18S, du gène d'ARNr 23S, du gène de la citrate synthase (gltA), du gène de division cellulaire (ftsZ), Les gènes de la protéine de choc thermique (htrA), groEL, le gène de la sous-unité bêta de l'ARN polymérase (rpoB) et l'espaceur intergénique de l'ARNr 16S-23S (ITS) ont été développés pour permettre l'identification de *Bartonella spp* au niveau de l'espèce par séquençage des amplicons.

En plus de la technique RFLP, des fragments PCR d'ARNr 16S, ITS, gltA, htrA, le gène de la riboflavine synthase (ribC), rpoB, ou ftsZ ont été produits pour l'identification des espèces de *Bartonella* par endonucléase de restriction[31].

2. Diagnostic indirect: Sérologie :

La sérologie reste la méthode la plus utilisée pour le diagnostic de la MGC et d'Endocardite à *Bartonella* , car la culture et l'isolement sont difficiles et longs, et les méthodes moléculaires ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires.

Il existe deux méthodes sérologiques pour le diagnostic des infections à *Bartonella* , à savoir l'immunoessai enzymatique (ELISA ou EIA) et l'essai à immunofluorescence indirect (IFA). Les deux méthodes utilisent les fluides corporels, tels que le sérum, le plasma ou le liquide céphalorachidien, pour la détection des anticorps. Bien que les tests sérologiques ne permettent pas de distinguer les espèces de *Bartonella* , les patients atteints de MGC, d'endocardite et de fièvre prolongée causée par *B. henselae* , y compris les personnes en bonne santé, sont généralement diagnostiquées par IFA ou EIA. Un titre d'anticorps IgG > 1:64 est considéré comme positif pour les infections à *B. henselae* , telles que la MGC, alors que l'endocardite associée à *Bartonella* chez l'homme et l'animal présente des titres d'anticorps IFA plus élevés > 1:800. En plus d'autres tests sérologiques, des tests d'immunoperoxydase (IP) ont été réalisés pour la séroprévalence de *B. henselae* chez les professionnels de la santé au Japon.

L'analyse Western blot est utile pour le diagnostic de l'endocardite. Balakrishnan et al (2008)[32] ont utilisé des techniques de Western Blot pour identifier *B. quintana* comme agent d'endocardite en Inde.

Inversement, les médecins doivent observer attentivement les titres d'anticorps des patients en phase aiguë et en convalescence pour diagnostiquer les infections à *Bartonella* lorsqu'ils utilisent des méthodes sérologiques.

Tableau VI: Méthodes de diagnostic des infections à Bartonella. [32]

MANIFESTATION CLINIQUE	SEROLOGIE	CULTURE	Methode Moleculaire	Immunohistochimie (WARTHIN-STARRY STAIN)	Microscopie pour organisme INTRA-ERYTHROCYTAIRE (GIEMSA OR IF)
Fièvre Oraya	—	+	+	—	+++
Verruga peruana	—	—	+	+	—
Fièvre des tranchées	+/-	+	+	—	+
Bactériémie chronique	+/-	+++	+	—	—
Endocardite	+++	+++	+++	+++	—
Angiomatose bacillaire	+/-	++	+++	+++	—
Peliose hépatique	+/-	++	+++	+++	—
Maladie des griffes du Chat	+	—	+++	+/-	+/-
ECLC avec lésion de la peau	+	+	+++	+	—
Meningoencéphalite	++	—	++	—	—
Uveite-rétinite	++	—	++	+	—
IF = immunofluorescence; ECLC = l'escarre du cuir chevelu et la lymphadénopathie du cou.					



Diagnostic Différentiel



VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Dans la majorité des cas une ponction, voire une exérèse est réalisée pour éliminer une tuberculose ou un lymphome qui sont les principaux diagnostics différentiels et agents responsables d'adénites chroniques. Il faut rester prudent des cas de co-infections par *B.henselae* et *Mycobacterium tuberculosis* ou MGC associée à des lymphomes sont possibles.

Les étiologies d'origine infectieuses sont les plus courants, devant des étiologies malignes (hémopathies, tumeurs solides)

Devant une adénopathie trois diagnostics sont évoqués : adénites à pyogènes, adénite à mycobactéries et lymphoréticulose bénigne d'inoculation.

1. Adénites à pyogènes :

L'adénite unilatérale aiguë d'origine pyogénique survient le plus souvent chez les enfants d'âge préscolaire ; la maladie bilatérale survient dans moins de 10% des cas. La fièvre (38° C à 39° C) est courante, et un gonflement local est souvent présent pendant quelques jours avant que le patient ne soit vu par un médecin.

Bien que dans une minorité de cas seulement, il y ait des antécédents de maux de gorge, les streptocoques du groupe A ont toujours été la cause la plus fréquente de lymphadénite cervicale suppurée chez les enfants. *S. aureus* ou une combinaison de *S. aureus* et de streptocoques du groupe A est souvent responsable de lymphadénites cervicales suppuratives associées à des pyodermites du visage et du cuir chevelu.

Des techniques améliorées de culture anaérobie ont mis en évidence une variété d'anaérobies buccaux dans des aspirateurs percutanés à l'aiguille chez jusqu'à 40 % des patients, sous forme d'infections anaérobies pures ou d'infections mixtes avec des aérobies gram-positifs classiques.

Le torticolis aigu peut résulter d'une lymphadénite cervicale d'origine bactérienne ou virale (par exemple, mononucléose infectieuse) et peut être le symptôme initial qui amène l'enfant chez le médecin.

À l'examen, on constate un gonflement important du cou ou du visage dû à l'élargissement d'un seul ganglion ou à un ensemble de ganglions lymphatiques adjacents, qui peuvent avoir la taille d'une noix. La masse est généralement d'une tendreté et d'une fermeté exquise à la présentation, mais elle peut fluctuer au début ou se développer en cours de traitement. Le gonflement peut être suffisamment marqué pour limiter l'ouverture de la bouche.

Une numération des globules blancs de 12 000 à 25 000/mm³ est courante.

L'adénite cervicale bilatérale aiguë implique généralement des ganglions multiples qui sont agrandis et quelque peu sensibles en association avec une pharyngite virale, une mononucléose infectieuse et les syndromes connexes, une pharyngite à streptocoque 6,7 du virus de l'herpès humain ou une infection parodontale.

Une telle lymphadénopathie peut évoluer vers une suppuration si le processus pyogénique primaire n'est pas traité. Une lymphadénite suppurative bilatérale peut se produire à une fréquence accrue chez les hôtes immunodéprimés (par exemple, maladie granulomateuse chronique)

2. Adénites à mycobactéries :

L'infection mycobactérienne doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel d'une masse cervicale, en particulier dans les zones endémiques.

La lymphadénite est la présentation clinique la plus courante de la tuberculose extrapulmonaire . Elle peut se présenter sous la forme d'une ou plusieurs masses indolores unilatérales, situées pour la plupart dans la région cervicale ou supraclaviculaire postérieure.

Il y a des antécédents de contagio tuberculeux dans 21,8 % des cas, et une infection tuberculeuse dans 16,1 % des cas . La formation de fistules peut être observée dans près de 10 % des cas de lymphadénite cervicale mycobactérienne, mais elle est rare dans les cas atypiques.

L'adénite cervicale due à la MNT est principalement une maladie de l'enfance, et se présente généralement sous la forme d'une masse unilatérale ou d'un sinus drainant.

Les ganglions cervicaux de la région sous-mandibulaire sont le plus souvent touchés chez les enfants. Les enfants de moins de 3 ans présentent beaucoup plus souvent une seule lésion et le médecin traitant suspecte plus souvent un néoplasme, une adénite bactérienne ou une adénopathie réactive plutôt qu'une lymphadénite cervicale mycobactérienne non tuberculeuse.

La porte d'entrée de la MNT peut être la muqueuse buccale ou la gencive. Ceci est particulièrement important chez les enfants, car les dents de lait peuvent abriter la MNT qui peut atteindre les sites du cou autour de la mandibule par la lymphe.

La lymphadénite cervicale est la manifestation la plus courante des infections mycobactériennes de la tête et du cou. L'incidence de la lymphadénite cervicale mycobactérienne a augmenté.

Elle peut être la manifestation d'une maladie tuberculeuse systémique ou d'une entité clinique unique localisée au niveau du cou.

Elle reste un défi diagnostique et thérapeutique car elle imite d'autres processus pathologiques et donne des résultats physiques et de laboratoire incohérents. Un indice de suspicion élevé est nécessaire pour le diagnostic de la lymphadénite cervicale mycobactérienne.

Une ou plusieurs masses indolores unilatérales, situées pour la plupart dans la région cervicale postérieure ou supraclaviculaire, peuvent apparaître. Une anamnèse et un examen physique approfondis, un test à la tuberculine, une coloration pour les bacilles acido-alcoolo-résistants, un examen radiologique, une aspiration à l'aiguille fine et une PCR permettront d'établir un diagnostic précoce ; un traitement précoce avant qu'un diagnostic définitif puisse être posé par biopsie et culture.

Il est important de différencier les lymphadénites cervicales mycobactériennes tuberculeuses des non tuberculeuses car leurs protocoles de traitement sont différents. L'adénite tuberculeuse est mieux traitée comme une maladie systémique avec des médicaments antituberculeux. Les infections atypiques peuvent être traitées comme des infections locales et se prêtent à une thérapie chirurgicale[33-34-35].

Devant La maladie de la griffe du chat faut rechercher les autres causes d'hypertrophie des ganglions lymphatiques, comme les infections localisées avec gonflement des ganglions régionaux et les maladies systémiques.

Parmi les diagnostics qu'on peut évoquer les lymphomes, la leucémie, d'autres néoplasmes, les infections fongiques, la tularémie, la tuberculose, la peste, le lymphogranulome vénérien (LGV), le SIDA, la toxoplasmose et les infections virales telles que l'infection par le virus Ebstein-Barr et la syphilis.

Bactériémie et maladies systémiques : L'endocardite à culture négative est toujours difficile à diagnostiquer. Il faut envisager ce diagnostic lorsque les critères de Duke pour l'endocardite sont présents avec des résultats négatifs sur les cultures sanguines de routine.

En cas de suspicion de *bartonellose*, il faut obtenir des titres d'anticorps pour *B henselae* et *B quintana* . Parmi les autres causes d'endocardite à culture négative qui méritent d'être prises en considération figurent la légionellose, la fièvre Q, les infections du groupe HACEK (*Haemophilus parainfluenzae*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*), et les streptocoques fastidieux ou à croissance lente.

Angiomatose bacillaire : Ces lésions sont souvent de couleur violet foncé et ressemblent au sarcome de Kaposi, au granulome pyogène ou à la verruga peruana.

Fièvre d'Oroya et verruga peruana : Les patients fébriles qui reviennent d'un voyage dans un pays en développement doivent envisager un nombre assez important de maladies possibles en fonction de l'itinéraire, des activités et du potentiel d'exposition. Parmi les maladies graves à prendre en considération, on peut citer la dengue, le paludisme, la tuberculose et la babésiose[36].



Evolution et complication



VIII. EVOLUTION ET COMPLICATION:

La MGC typique se caractérise par une petite lésion cutanée à l'endroit d'une égratignure ou d'une morsure, suivie d'une lymphadénopathie régionale, une à deux semaines plus tard. Les formes atypiques peuvent se présenter sous forme de manifestations oculaires, de manifestations neurologiques, d'atteinte hépatosplénique et d'ostéomyélite vertébrale.

Parmi les complications neurologiques, l'encéphalopathie est de loin la plus fréquente. Les autres manifestations neurologiques sont très rares. Nous signalons le cas d'un garçon de 11 ans, atteint d'une lymphadénopathie cervicale postérieure et de fièvre.

La maladie de la griffure de chat a été diagnostiquée et traitée après une coloration "Whartin-Starry" positive sur la biopsie des ganglions lymphatiques. Deux semaines après le traitement, le patient a été réadmis en présentant un épisode aigu d'hémiplégie gauche.

Une IRM du cerveau a mis en évidence une lésion fronto-pariétale sous-corticale droite sans amélioration du contraste. Une guérison complète a été observée après un traitement aux corticostéroïdes[37].

De toutes les manifestations inhabituelles, le syndrome oculoglandulaire de Parinaud est le plus fréquemment rencontré.

Le diagnostic n'est pas difficile puisque tous les patients sont atteints de lymphadénopathie préauriculaire, ce qui est inhabituel dans les conjonctivites virales et bactériennes ; de plus, l'œil concerné n'est généralement pas douloureux.

L'inoculation se fait soit dans les limites des paupières, soit sur les paupières elles-mêmes, l'organisme responsable de l'infection ayant probablement été transmis par les mains du patient, bien que la transmission directe ne puisse être ignorée. La conjonctive palpébrale est le plus souvent impliquée ; l'inoculation de la conjonctive globale se produit rarement.

Le site d'inoculation est de taille très variable mais consiste en une granulation molle, qui provoque peu d'érythème des tissus environnants. Le ganglion lymphatique préauriculaire est impliqué à partir du site d'inoculation par l'intermédiaire de la lymphe. Une suppuration a été observée chez deux des 48 patients [38] de cette série atteints d'une maladie oculoglandulaire, les autres ganglions régressant. Le granulome disparaît en quelques semaines, sans laisser de cicatrice. Un écoulement purulent n'est pas observé, sauf en cas d'infection secondaire, ce qui est rare.

La myélite, la radiculite et, plus récemment, l'artérite cérébrale ont été signalées comme des complications neurologiques de la MGC, elles sont extrêmement rares par rapport à l'encéphalopathie.

Néanmoins, depuis que Stevens a décrit le premier patient souffrant de cette complication en 1952, moins de 50 patients ont été signalés. En 1967, Warwick avait trouvé des rapports sur 33 patients souffrant de complications neurologiques de la maladie de Crohn, et Lyon a résumé 19 autres patients et a ajouté son propre cas.

Un patient de cette série a été observé avec une encéphalopathie compliquant la MGC; lui et deux autres patients vus par la suite sont typiques des constatations habituelles dans cette condition.

Cette complication semble être plus fréquente que ce qui avait été signalé précédemment ; en 1983, on a consulté des médecins de Rochester, NY, Fort Myers, Fla, et Gulfport, Miss, qui traitaient des patients atteints d'une encéphalopathie compliquant la MGC.

En 1982, [38] 36 patients atteints d'encéphalite causée par la rougeole, les oreillons, la varicelle ou la rubéole ont été signalés. Il a été soupçonné que l'encéphalopathie due aux MGC, et non signalée, est aussi courante que celle causée par ces maladies contagieuses.

L'encéphalopathie apparaît généralement de manière soudaine, une à six semaines après les premiers symptômes de la maladie. Une convulsion est souvent le premier signe et, pendant les jours suivants (généralement moins de quatre), les patients peuvent être comateux, dérangés mentalement et combatifs.

Le traitement consiste principalement en un soutien et des soins intensifs sont généralement nécessaires. Le rétablissement est rapide chez la plupart des patients et les séquelles sont rares. Parmi les 20 patients décrits par Lyon [38], un seul présentait une maladie résiduelle. De toutes les formes d'encéphalopathie aiguë, celle-ci a probablement le pronostic le plus favorable. Le nombre de globules blancs n'est généralement que légèrement élevé, sauf dans les déterminations qui suivent immédiatement une convulsion.

Le liquide céphalorachidien est peu altéré, avec une légère pléocytose chez certains patients. L'électroencéphalogramme présente des modifications non spécifiques. Les tomographies calculées chez quelques patients n'ont pas facilité le diagnostic ou le pronostic.

Lésions ostéolytiques Quatre patients ont été décrits avec des lésions ostéolytiques accompagnant la MGC, dont deux font partie de cette série. Contrairement aux patients atteints de tous les types d'ostéomyélite, ces patients n'étaient pas gravement malades.

Ils avaient peu de fièvre et une légère leucocytose, et tous se sont complètement rétablis. L'utilisation de chlorure de tétracycline, d'érythromycine et de succinate de chloramphénicol sodique chez nos deux patients n'a probablement eu aucun effet sur l'évolution de leur maladie.

L'érythème noueux cette affection qui est une maladie pour certains et un syndrome pour d'autres, est associée à de nombreuses infections et à des médicaments.

Elle survient souvent sans cause apparente et on pense qu'il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité retardée impliquant principalement la graisse sous-cutanée des jambes et parfois le dos des bras, des mains et des pieds.

Lorsque ces maladies étaient plus courantes, elles étaient notamment associées à la tuberculose et à la sarcoïdose.

Il n'est pas surprenant que cette complication soit rencontrée par la MGC puisque, comme les autres affections, il s'agit d'une maladie granulomateuse. Il n'existe cependant que deux rapports, tous deux dans la littérature française, faisant état d'un érythème noueux compliquant la MGC. Dans une série de patients, l'érythème noueux a été observé chez cinq patients. Tous les patients se sont rétablis sans résidus. Trois ont été traités avec des antibiotiques et deux avec de l'aspirine uniquement. Un patient qui a reçu de l'érythromycine pendant 12 jours et de la tétracycline pendant 10 jours a semblé se rétablir rapidement lorsque ces traitements ont été interrompus et que l'aspirine a été administrée[38].

Un mécanicien avec une mauvaise valve : endocardite à hémoculture négative ; Un homme de 33 ans, dont la valve aortique est connue pour être bicuspide, présentait de la fièvre, des frissons, une fatigue progressive, de l'anorexie et des sueurs nocturnes.

L'échocardiographie a confirmé une endocardite de la valve aortique, mais les hémocultures sont restées négatives. L'endocardite à *Bartonella henselae* a finalement été confirmée par la sérologie ainsi que par l'immunohistochimie et le test PCR de la valve excisée. Le patient s'est remis grâce à une thérapie antibiotique appropriée.

B. henselae est une cause fréquente d'endocardite à culture négative. Elle touche principalement les hommes atteints d'une maladie valvulaire sous-jacente et a une prédilection pour les valves aortiques. Le diagnostic est généralement posé par voie sérologique et par culture tissulaire, immunohistochimie ou PCR. Le traitement de cette endocardite destructrice consiste en une combinaison d'antibiotique à long terme et de réparation chirurgicale des valves. Ce cas est utilisé pour discuter de l'approche à adopter pour le traitement des patients souffrant d'endocardite dont l'hémoculture est négative[39].

Abcès du foie et de la rate sans endocardite due à *Bartonella quintana* chez un hôte immunocompétent ;Le spectre des infections à *Bartonella quintana* est en constante expansion. Les premiers cas de bactériémie ont été décrits en 1915 sous le nom de fièvre des tranchées, mais plus récemment, *B. quintana* a été associé à l'angiomatose bacillaire.

Dans les années 1990, de nouvelles formes de bactériémie à *B. quintana*, différentes de la fièvre des tranchées historique, ont été décrites chez des patients immunocompétents et immunodéprimés (principalement des sans-abri ayant des poux ou souffrant d'alcoolisme chronique) sous le nom de fièvre des tranchées urbaine.

Bartonella quintana a également été signalé comme un agent d'endocardite bactérienne chez des patients séropositifs ou sans abri. Nous signalons ici un cas d'abcès du foie et de la rate dû à *B. quintana* non associé à une endocardite, à la situation de sans-abri ou à l'immunodépression[40].

Maladie de Carrion dans la population pédiatrique du Pérou ;

Maladie de Carrion est une maladie endémique et réémergente au Pérou et en Équateur. La maladie de Carrion constitue un problème de santé au Pérou car son épidémiologie a évolué et elle touche de nouvelles zones entre les hauts plateaux et la jungle. Lors des dernières épidémies, et précédemment dans les zones endémiques, la population pédiatrique a été la plus communément touchée. Dans la population pédiatrique, les symptômes de la phase aiguë sont la fièvre, l'anorexie, les malaises, les nausées et/ou les vomissements. Les principaux signes sont la pâleur, l'hépatomégalie, les lymphadénopathies, le souffle cardiaque et la jaunisse. Des arthralgies et une perte de poids ont également été couramment décrites. La morbidité et la mortalité de la phase aiguë sont variables, et sont principalement dues à des infections superposées ou à des complications respiratoires, cardiovasculaires, neurologiques ou gastro-intestinales associées. La phase éruptive, également connue sous le nom de verrue péruvienne, est caractérisée par des ganglions éruptifs (qui saignent couramment) et des arthralgies. La mortalité de la phase éruptive est actuellement extrêmement faible. Le diagnostic est toujours basé sur l'hémoculture et l'observation directe des bacilles dans un frottis sanguin.

Dans la phase chronique, le diagnostic est basé sur une biopsie ou des tests sérologiques. Il existe des traitements standardisés au niveau national pour la phase aiguë, qui consistent en ciprofloxacine, et alternativement en chloramphénicol plus pénicilline G.

Cependant, la plupart des traitements sont basés sur des preuves provenant de cas signalés. Pendant la phase éruptive, le traitement recommandé est la rifampicine, et en alternative, l'azithromycine ou l'érythromycine[41].



Traitements



IX. TRAITEMENT :

1. Maladie de griffe de chat :

En général, la maladie du chat répond mal à l'antibiothérapie malgré la bonne sensibilité in vitro de l'espèce *Bartonella* causale à une série d'agents. Il n'est pas clair si une thérapie doit être fournie, car la maladie de la griffure du chat est généralement une maladie autolimitée.

Lorsque des antibiotiques ont été utilisés, l'érythromycine et la doxycycline ont traditionnellement été les médicaments de choix. Beaucoup considèrent maintenant l'azithromycine comme le médicament de choix, cependant, après qu'un essai en double aveugle, contrôlé par placebo, ait montré qu'elle permettait une résolution plus rapide de la lymphadénomégalie.

La recommandation actuelle pour les maladies légères à modérées chez les patients immunocompétents n'est pas un traitement antibiotique. Un traitement par azithromycine orale à raison de 500 mg le premier jour et de 250 mg une fois par jour du deuxième au cinquième jour doit être envisagé pour les patients atteints de lymphadénopathie volumineuse et encombrante. La *bartonellose* oculaire est traitée par la doxycycline orale (100 mg toutes les 12 heures) en raison de sa pénétration oculaire supérieure. Un traitement de 2 à 4 semaines est recommandé chez les patients immunocompétents, et des traitements plus longs, de 4 mois ou plus, chez les patients immunodéprimés. Une association thérapeutique orale de 100 mg de doxycycline et de 300 mg de rifampicine deux fois par jour est parfois utilisée et a donné de bons résultats chez les patients atteints de rétinite causée par la MGC.

2. Verruga peruana :

La durée de la phase éruptive de la maladie pendant 3 à 6 mois permet l'utilisation de plusieurs antibiotiques en rotation. Il faut toutefois noter que le chloramphénicol et la pénicilline sont inefficaces pendant la phase éruptive de l'infection.

Ce stade de la maladie a traditionnellement été traité par la streptomycine intramusculaire (15-20 mg/kg par jour pendant 10 jours), mais l'utilisation de cet agent est problématique, surtout chez les enfants. Depuis 1975, la rifampicine est devenue le médicament de choix et est administrée à une dose quotidienne de 600 mg chez les adultes et de 10 mg/kg chez les enfants pendant 14 à 21 jours. Des échecs thérapeutiques ont été signalés avec la rifampicine. Une résistance rapide à la rifampicine peut se développer lorsque la rifampicine est utilisée seule ; ainsi, la rifampicine seule n'est pas recommandée pour le traitement de toute infection à *Bartonella* , à l'exception de la verruga peruana.

Plus récemment, l'azithromycine orale (500 mg pendant 7 jours chez les adultes, ou 10 mg/kg par jour chez les enfants) a été utilisée avec succès.⁴⁷ Parmi les agents alternatifs qui ont été utilisés avec succès figurent la ciprofloxacine et l'érythromycine.

3. Fièvre d'oraya :

La phase fébrile aiguë de la maladie de Carrión nécessite un traitement antibiotique rapide. La fièvre d'Oroya était traditionnellement traitée avec du chloramphénicol à raison de 50 mg/kg par jour jusqu'à 3 g/j. Après la défervescence, le chloramphénicol était maintenu à la moitié de la dose pendant 10 jours supplémentaires en raison de son activité contre la salmonellose, une complication secondaire courante de la maladie qui met la vie en danger.

Les tests de sensibilité aux antibiotiques in vitro de 4 souches de *B. bacilliformis* d'origine humaine ont montré une bonne sensibilité à plusieurs classes d'antibiotiques, dont la plupart des β -lactams (amoxicilline, ceftriaxone, ceftazidime), le chloramphénicol, la rifampicine, les macrolides, le cotrimoxazole, les tétracyclines, les aminoglycosides et les fluoroquinolones. Plus récemment, nous avons obtenu des succès en utilisant la ciprofloxacine par voie orale (500 mg deux fois par jour pendant 14 jours) chez des patients âgés de plus de 14 ans. L'utilisation de l'amoxicilline-acide clavulanique par voie orale chez des patients atteints de *bartonellose* aiguë non compliquée a fait l'objet d'un essai à Caraz, au Pérou, avec des résultats tout aussi bons ; l'étude a porté sur des patients âgés de moins de 14 ans. Des combinaisons de deux antibiotiques sont utilisées pour les cas les plus graves ; la combinaison la plus couramment utilisée est la ceftriaxone intraveineuse (1 g par jour) avec la ciprofloxacine.

Des transfusions de globules rouges concentrés peuvent être nécessaires pour traiter l'anémie très grave qui survient chez environ 10% des patients. Une fois l'infection maîtrisée, le rétablissement de l'anémie est étonnamment rapide. Pour les complications cérébrales telles que le coma, les convulsions (dus à l'hypoxie cérébrale) et l'œdème, de courts traitements à la dexaméthasone ont été utilisés.

4. Angiomatose bacillaire:

Il n'existe pas d'essais systématiques pour le traitement antibiotique de l'angiomatose bacillaire ou de la péliose hépatique. Lorsque des antibiotiques ont été administrés, le régime médicamenteux le plus couramment utilisé a été l'érythromycine (500 mg, quatre fois par jour) pendant au moins deux mois.

Ce médicament peut être administré par voie orale ou par perfusion intraveineuse, cette dernière méthode étant la préférée en cas de maladie grave. Les antibiotiques alternatifs qui présentent des concentrations minimales inhibitrices tout aussi bonnes in vitro comprennent la doxycycline, la minocycline, l'azithromycine, la clarithromycine et la ciprofloxacine. Le coût élevé de certains de ces médicaments peut décourager leur utilisation lorsque des alternatives peu coûteuses sont facilement disponibles.

La doxycycline combinée à l'érythromycine ou à la rifampicine est recommandée chez les patients souffrant d'immunodéficience. L'utilisation de la rifampicine, un puissant inducteur de l'enzyme cytochrome p450, nécessite un ajustement de la dose lorsqu'elle est utilisée chez des patients suivant une thérapie antirétrovirale très active et doit être utilisée avec prudence chez ces patients. L'utilisation d'une des rifamycines les plus récentes est préférable.

Les rechutes de la peliose-hépatite et de l'angiomatose bacillaire des os et de la peau ne sont pas rares chez les patients traités. Les rechutes surviennent presque toujours lorsque les antibiotiques sont administrés pour une durée inférieure à 3 mois[42].

5. Endocardite à *Bartonella* :

Les patients atteints d'Endocardite à *Bartonella* ont un taux de mortalité plus élevé et subissent une chirurgie valvulaire plus fréquemment que les patients atteints d'endocardite causée par d'autres agents pathogènes.

Dans une série de patients français, les patients qui ont reçu un aminoglycoside pendant $\geq$ 14 jours avaient plus de chances de survivre que ceux qui ont reçu un traitement de plus courte durée.

En outre, le taux de guérison était plus faible chez les patients hospitalisés qui avaient reçu de la doxycycline seule ou de la doxycycline en combinaison avec d'autres antibiotiques non aminoglycosidiques que chez les patients qui avaient reçu des aminoglycosides.

Les composés de fluoroquinolone n'étaient pas plus efficaces que les autres traitements antibiotiques, et les lactames sans aminoglycosides ne présentaient pas une efficacité plus élevée que les autres antibiotiques.

Enfin, une récente analyse a démontré que le traitement par gentamicine et ceftriaxone, en présence ou en l'absence de doxycycline, n'était pas significativement plus efficace que d'autres combinaisons d'antibiotiques.

En cas de suspicion ou de confirmation d'Endocardite à *Bartonella*, les patients doivent être traités avec 3 mg/kg/jour de gentamicine pendant 2 semaines en combinaison avec 200 mg de doxycycline par jour pendant 6 semaines.

Le traitement de consensus de l'American Heart Association pour une endocardite infectieuse est la ceftriaxone et la gentamicine avec ou sans doxycycline lorsque *Bartonella* est suspecté, et la doxycycline et la gentamicine lors de la confirmation d'Endocardite de *Bartonella*.

La ceftriaxone peut également être efficace contre d'autres bactéries susceptibles de provoquer une endocardite négative. Chez les patients allergiques à la pénicilline, la tétracycline ou le macrolide doivent être utilisés[43].

6. Bactériémie :

La résidence intracellulaire de *Bartonella spp* offre une protection à la fois contre les mécanismes de défense de l'hôte et contre les antibiotiques. Les bactéries intracellulaires obligatoires ou facultatives doivent être tuées pour éviter les rechutes. Les activités accrues de la doxycycline et de la gentamicine ainsi que des évaluations minutieuses sont nécessaires pour les patients souffrant de rechutes à long terme. Pour le traitement de la bactériémie de *B. quintana*, Foucaultet a indiqué que la combinaison de 3 mg/kg/jour de gentamicine pendant 2 semaines et de 200 mg/jour de doxycycline pendant 4 semaines était plus efficace pour traiter la bactériémie chez les patients sans abri que l'absence de traitement ou l'utilisation de B-lactames ou de doxycycline seule. Une autre étude a démontré que l'éradication de la bactériémie était obtenue chez tous les patients sans abri traités avec une combinaison de gentamicine et de doxycycline. Comme la gentamicine est bactéricide pour les bactéries une fois qu'elles sont libérées des érythrocytes, ce médicament doit être administré aux patients infectés pendant ≥ 5 jours pour permettre une guérison.

La doxycycline n'est pas bactéricide, mais il a été démontré qu'elle pénètre dans les érythrocytes.

En résumé, les patients atteints de bactériémie à *Bartonella* doivent être traités avec 3 mg/kg de poids corporel de gentamicine une fois par jour pendant 2 semaines en association avec 200 mg de doxycycline par jour pendant 4 semaines[43].

Tableau VII: Pathogénicité et traitement des infections à *Bartonella*.

Pathogénicité	<i>Bartonella</i> agent	Manifestation Clinique		Traitement	Durée
Manifestations locales	<i>B. henselae</i> , <i>B. quintana</i> , <i>B. alsatica</i> , <i>B. Clarridgeiae</i>	Lymphadénite		Pas de traitement	
		MGC atypique	Neuroretinite Hépatosplénique	Doxycycline (200 mg/jour) and Rifampicin (600 mg/jour) Rifampicin (20 mg/kg/jour) Seul ou avec gentamicin(3 mg/kg/jour)	4–6 semaines 4–6 semaines
Parasitism intracellulaire erythrocytaire	<i>B. bacilliformis</i>	Fièvre d’oraya		Chloramphenicol (50 mg/kg/jour pendant 3 jours puis 25 mg/kg/jours pendant 14 jours)	2 semaines
			Grossesse	Chloramphenicol (50–100 mg/kg/jours) et penicillin G (50 000–100 000 UI/kg/jour)	2 semaines
	<i>B. Quintana</i>	Fièvre des tranchée		Gentamicin (3 mg/kg/jour pendant 2 semaines) et doxycycline (200 mg/jour durant 4 semaines)	6 semaines

	<i>B.hensela</i> , <i>B.rochalimae</i> , <i>B. Vinsonii</i> Subsp. <i>Arupensis</i> , <i>B. vinsonii</i> , <i>B. melophagi</i>	Bactériémie		Gentamicin (3 mg/kg/jour 2 semaines) avec doxycycline (200 mg/jour /4 semaines)	6 semaines
Endocardite	<i>B. quintana</i> , <i>B.</i> <i>henselae</i> other <i>Bartonella spp.</i>	Endocardite		Gentamicin (3 mg/kg/jours/2 semaines) et doxycycline (200 mg/jour/6 semaine)	6 semaines
Lesions angioprofilérative	<i>B.bacilliformis</i> , <i>B. Ancashi</i>	Verruga peruana		Rifampicin (10 mg/kg/jour) (maximum de la dose total 600 mg/jour pour enfant) Streptomycin (15–20 mg/kg/jour)	2–3 semaines 2–3 semaine
	<i>B. quintana</i> , <i>B.</i> <i>henselae</i>	Angiomatose bacillaire Pélioise bacillaire	Non compliqué Complicqué rechutes	Erythromycin (2mg/jour) ou doxycycline (200 mg/jour) Doxycycline (200mg/jour) avec rifampicin (600mg/jour) Erythromycin (2 g/jour) ou doxycycline (200 mg/jour)	3 mois 3 mois 4–6 mois

I.



Prévention



X. PREVENTION :

1. Lutte et protection anti vectorielle :

Les chats domestiques représentent le principal réservoir de *B. henselae* et la possession de chats dépasse désormais celle de chiens dans de nombreux pays industrialisés. Il est important de choisir un chat de compagnie approprié pour éviter un tel risque. Dans la plupart des cas, les chats séronégatifs sont plus susceptibles de ne pas être bactériémiques et de ne pas présenter de danger pour leur propriétaire.

À l'inverse, les jeunes chatons, en particulier ceux qui sont mis en fourrière ou infestés de puces, sont plus susceptibles d'être bactériémiques. Il a également été démontré que la possession de plusieurs chats était associée à un risque accru d'infection par *Bartonella*. Par conséquent, les propriétaires potentiels de chats de compagnie, en particulier s'ils sont immunodéprimés, devraient chercher un chat élevé dans un environnement "propre" et contrôlé contre les puces. En cas d'adoption, en particulier lorsque l'origine du chat n'est pas bien définie, il est recommandé de procéder à des tests sérologiques. Seuls les chats séronégatifs doivent être adoptés lorsque des individus immunodéprimés peuvent être exposés au chat adopté.

La lutte contre les puces est également l'une des principales mesures de contrôle visant à prévenir l'infection des chats et sa propagation de chat à chat et, potentiellement, de chat à homme. Dans l'ensemble, les moyens efficaces de prévenir l'infection par *B. henselae* sont le bon sens d'hygiène et éventuellement, la modification du comportement des propriétaires de chats eux-mêmes.

Se laver les mains après avoir manipulé des animaux de compagnie et nettoyer rapidement toute coupure, morsure ou égratignure avec de l'eau et du savon. La mise au point d'un vaccin félin pour prévenir la propagation de l'infection dans les populations de chats et réduire le risque d'infection chez l'homme est envisagé. Toutefois, la grande diversité des isolats de *Bartonella*, même au sein d'un même génotype, a suscité des inquiétudes quant à la mise au point d'un vaccin félin efficace.

Les infections à *Bartonella* canine sont également susceptibles d'être transmises par les tiques qui ont été suggérées comme vecteurs possibles de *B. Vinsonii Subsp. Berkhoffii*.

Par conséquent, la prévention de l'infestation par les tiques devrait être l'une des principales mesures de lutte employées dans le cadre clinique.

L'utilisation de répulsifs à tiques et le nettoyage du chien après une promenade sur un terrain à haut risque devraient être effectués systématiquement pour prévenir non seulement la *Bartonella*, mais aussi d'autres infections transmises par les tiques. Les mesures de lutte contre les puces sont également importantes, car les chiens peuvent être infectés par *B. henselae*, éventuellement lorsqu'ils sont exposés aux puces de chat, qui sont connues pour transmettre l'infection aux chats.

Évitez les jeux brutaux avec les chats, en particulier les chats errants et les chatons, pour éviter les griffures. Cela est particulièrement important pour les personnes dont le système immunitaire est affaibli et se laver les mains rapidement après avoir manipulé des chats.

Traitez les chats contre les puces à l'aide de fipronil et d'autres traitements localisés. Vérifiez auprès de votre vétérinaire. Les produits qui contiennent de la perméthrine ne doivent pas être utilisés sur les chats.

Utilisez un collier antipuces ou un autre produit préventif topique similaire sur les chiens (fipronil, méthoprène, imidoclopride ou perméthrine), surtout si vous avez à la fois des chats et des chiens dans votre foyer.

Gardez les chats à l'intérieur et éloignez les des chats errants.

Les personnes dont le système immunitaire est affaibli doivent éviter de posséder des chats de moins d'un an[16].

❖ Fièvre des tranchées, *Bartonella quintana*

Évitez l'exposition aux poux du corps humain. Les poux de corps sont généralement associés à des conditions de vie surpeuplées et à un accès limité aux bains et aux vêtements propres.

Ne partagez pas les vêtements, les lits, la literie et les serviettes utilisés par une personne qui pourrait avoir des poux.

Des informations sur le traitement des poux de corps sont également disponibles.

❖ La maladie de Carrión, *Bartonella bacilliformis*

Utilisez des répulsifs pour insectes et portez des chemises à manches longues et des pantalons longs pour éviter les piqûres de mouches des sables dans les régions où la maladie de Carrión est courante (Amérique du Sud). Si possible, limitez les activités de plein air à l'aube et au crépuscule, lorsque les mouches des sables sont les plus actives[44].

2. Vaccination :

Bien que très exigeants et coûteux à produire, les vaccins sont théoriquement le meilleur choix pour prévenir les infections endémiques dans les zones où une proportion appréciable de la population a un accès limité aux installations médicales.

Alors qu'un vaccin capable de réduire considérablement la charge de la fièvre Oroya chez l'homme n'est encore qu'un rêve, la protéine d'invasion IalB de *B. bacilliformis* a servi de modèle fonctionnel pour sélectionner un antigène candidat de *Brucella melitensis* pour un vaccin à ADN qui a eu un effet protecteur chez les souris.

Les vétérinaires font pression pour le développement d'un vaccin pour chats contre *B. henselae* , en raison de données récentes impressionnantes sur sa prévalence chez les animaux de compagnie. Quelques études préliminaires ont porté sur l'immunogénicité de certains antigènes de *B. henselae* et la réactivité croisée entre les sérotypes.

L'atténuation de *B. henselae* par des passages en série in vitro, une méthode classique utilisée avec d'autres agents pathogènes, a également été tentée, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour préciser si ces approches de recherche ont le potentiel de conduire au développement d'un vaccin [45]

Les vaccins recombinants BadA *Bartonella henselae*

Bartonella henselae est un agent pathogène zoonotique émergent qui provoque un certain nombre de maladies chez l'homme. La vaccination des animaux peut être une considération importante pour le contrôle de certaines de ces maladies.

Des études récentes montrent qu'un vaccin prophylactique contre la maladie de la griffure du chat (CSD) a été développé et que son efficacité a été prouvée sur des modèles de souris.

Ce vaccin est développé sur la base du domaine Stalk et du domaine Anchor de la protéine BadA de *B. Birtlesii*. La protéine BadA peut aider les bactéries à infecter les hôtes et à déclencher une réponse immunitaire. Parallèlement, les recherches révèlent que la protéine BadA joue également un rôle majeur dans l'inactivation du complément pendant l'infection chez les modèles de souris.

Ce vaccin recombinant BadA permet de protéger plus de 90 % des souris contre la DLC dans le cadre de la recherche préclinique. Bien que la sécurité et les effets immunologiques doivent encore être vérifiés dans des essais cliniques sur l'homme, le vaccin prophylactique reste une méthode prometteuse pour la prévention de *B. henselae* .

Les souches pour les vaccins contre *Bartonella henselae*

La sélection de souches appropriées de *B. henselae* est devenue un élément essentiel pour le développement de vaccins.

Les études ont montré que deux génotypes de souches de *B. henselae* (type I et type II) peuvent co-infecter l'hôte félin et entraîner une réaction immunitaire à l'infection par *B. henselae* .

Les résultats suggèrent également qu'un vaccin contre les deux types de souches de *B. henselae* pourrait être plus efficace pour réduire de manière significative la transmission de *B. henselae* .

Dans ce cas, les recherches ont porté sur l'interaction entre ces deux souches et les résultats indiquent que les chats initialement infectés par l'une de ces deux souches ne peuvent pas fournir une protection suffisante contre une autre souche. Par conséquent, un vaccin avec un seul génotype ne peut pas fournir de protection contre une infection ultérieure par *B. henselae* . Plusieurs tentatives doivent encore être faites pour surmonter ces problèmes avant de mettre au point un vaccin efficace contre *B. henselae* [46].



Conclusion



Les *Bartonella* sont responsables de maladies aiguës et chroniques et de manifestations vasculaires. La diversité des manifestations cliniques signalées dépend de l'espèce de *Bartonella* infectante et de l'état immunitaire du patient. Les infections à *Bartonella* représentent un défi pour le traitement en raison de la persistance de l'infection ; les rechutes fréquentes sont dues à l'existence d'une phase intra-érythrocytaire qui offre une niche protectrice à la bactérie. Malheureusement, il n'existe pas de revue systématique qui résume et évalue les preuves liées aux décisions de traitement des infections causées par *Bartonella* . À ce jour, seuls deux essais cliniques randomisés ont été signalés pour le traitement de *Bartonella* ; l'un de ces essais a évalué des patients atteints de la MGC et l'autre des patients adultes atteints de bactériémie chronique causée par *B. quintana* . En conséquence, le traitement des infections à *Bartonella* doit être adapté à la maladie en forme aiguë ou chronique et selon la *Bartonella* infectante. De plus, des essais cliniques randomisés bien conçus sont nécessaires pour comparer les différentes options de traitement des infections émergentes et réémergentes liées à *Bartonella* .



Résumés



RÉSUMÉ :

Titre : *Bartonellose*

Auteur : Bouchane Ahmed Hamza

Directeur de thèse : Professeur Sekhsokh Yassine

Mots clés : *Bartonella* , Lymphadénopathie, Angiomatose bacillaire, Péliose hépatique, Doxycycline.

Les *Bartonella* sont responsables de maladies émergentes et réémergentes dans le monde. La majorité des infections humaines sont causées par *Bartonella henselae* , *Bartonella quintana* et *Bartonella bacilliformis*, bien que d'autres *Bartonella* aient également été associées à des manifestations cliniques chez l'homme. La gravité de l'infection à *Bartonella* est en corrélation avec le statut immunitaire. Les symptômes peuvent aller d'une maladie bénigne et autolimitée à une maladie grave et potentiellement mortelle. Les conditions cliniques associées à *Bartonella* comprennent la lymphadénopathie locale, la bactériémie, l'endocardite et la colonisation tissulaire; une angiomatose bacillaire et une péliose hépatique. Sans traitement, l'infection peut entraîner une forte mortalité. Les méthodes utilisées pour diagnostiquer cette infection comprennent l'analyse histopathologique des échantillons de biopsie, la culture des échantillons de tissus, l'hémoculture et la sérologie. À ce jour, aucun traitement unique n'est efficace pour toutes les maladies associées à *Bartonella* . En l'absence d'études systématiques, les décisions de traitement des infections à *Bartonella* sont basées sur des rapports de cas qui testent un nombre limité de patients. Les patients atteints de bactériémie à *Bartonella* doivent être traités par la gentamicine et la doxycycline, le chloramphénicol a été proposé pour le traitement de la bactériémie à *B. bacilliformis*. La gentamicine avec la doxycycline est considérée comme le meilleur schéma thérapeutique pour l'endocardite. L'érythromycine est l'antibiotique de première ligne pour le traitement des lésions angioprolifératives. La rifampicine ou la streptomycine peuvent être utilisées pour traiter la verruga peruana.

ABSTRACT

Title: Bartonellose

Author: Bouchane Ahmed Hamza

Thesis Director: Professor Sekhsokh Yassin

Keywords: Bartonella , Lymphadenopathy, Bacillary angiomatosis, Hepatic peliosis, Doxycycline.

Bartonellas are responsible for emerging and reemerging diseases around the world. The majority of human infections are caused by *Bartonella henselae* , *Bartonella quintana* and *Bartonella bacilliformis*, although other *Bartonella* have also been associated with clinical manifestations in humans. The severity of *Bartonella* infection correlates with immune status. Symptoms can range from benign and self-limiting to severe and potentially fatal. Clinical conditions associated with *Bartonella* include local lymphadenopathy, bacteremia, endocarditis and tissue colonization; bacillary angiomatosis and hepatic peliosis. Without treatment, the infection can lead to high mortality. Methods used to diagnose this infection include histopathological analysis of biopsy slides, culture of tissue, blood culture and serology. As yet, no single treatment is effective for all *Bartonella*-associated diseases. Without systematic studies, treatment decisions for *Bartonella* infections are based on case reports testing a limited number of patients. Patients with *Bartonella* bacteremia should be treated with gentamicin and doxycycline, chloramphenicol has been proposed for the treatment of *B. bacilliformis* bacteremia. Gentamicin with doxycycline is considered the best treatment for endocarditis. Erythromycin is the first-line antibiotic for the treatment of angioproliferative lesions. Rifampicin or streptomycin can be used to treat verruga peruana.

ملخص:

العنوان: داء البرتونيلا

تأليف: ابوشان أحمد حمزة

مدير أطروحة: أستاذ جامعي سخسوخ ياسين

الكلمات المفتاحية: بارتونيلا ، اعتلال عقد لمفية ، ورم وعائي عصوي فُرْفُرِيَّةٌ كَبِدِيَّةٌ، دوكسيسيكليين.

بارتونيلا مسؤولة عن الأمراض الناشئة والمتجددة في جميع أنحاء العالم. تحدث غالبية الإصابات البشرية بسبب بارتونيلا هينسيلا و بارتونيلا كوينتانا و باسيليفورميس ، على الرغم من أن بارتونيلا الأخرى قد ارتبطت أيضًا بالمظاهر السريرية في البشر. ترتبط شدة الإصابة بارتونيلا بالحالة المناعية. يمكن أن تتراوح الأعراض من مرض نفسه خفيف يشفى من تلقاء نفسه إلى مرض خطير ومميت. تشمل الحالات السريرية المرتبطة بارتونيلا اعتلال العقد اللمفية الموضعي ، تجرثم الدم ، التهاب الشغاف وتكاثر البكتيريا في الأنسجة، ورم وعائي و فُرْفُرِيَّةٌ كَبِدِيَّةٌ. بدون علاج ، يمكن أن تؤدي العدوى إلى ارتفاع معدل الوفيات. تشمل الطرق المستخدمة لتشخيص هذه العدوى التشريح المرضي النسجي، زرع عينات الأنسجة ، زرع الدم ، والسيرولوجيا. حتى الآن ، لا يوجد علاج واحد فعال لجميع الأمراض المرتبطة بارتونيلا. في غياب الدراسات المنهجية ، تستند قرارات علاج عدوى البارتونيلا إلى تقارير الحالات التي تختبر عددًا محدودًا من المرضى. المرضى الذين يعانون من تجرثم الدم بارتونيلا يجب أن يعالجوا بالجنتاميسين والدوكسيسيكليين ، وقد تم اقتراح لعلاج تجرثم الدم العصيات. يعتبر الجنتاميسين مع الدوكسيسيكليين أفضل نظام علاج لالتهاب الشغاف. الاريثروميسين هو الخط الأول من المضادات الحيوية لعلاج الآفات التكاثرية الوعائية. يمكن استخدام ريفامبيسين أو الستربتومايسين لعلاج فيروجا بيروانا.



Etude bibliographique et Webographie



- [1] **Lantos PM, Maggi RG, Ferguson B, Varkey J, Park LP, Breitschwerdt EB, et al.** Detection of *Bartonella* Species in the Blood of Veterinarians and Veterinary Technicians: A Newly Recognized Occupational Hazard? Vector Borne Zoonotic Dis. 2014;14:563–70.
- [2] **Mascarelli PE, Maggi RG, Hopkins S, Mozayeni BR, Trull CL, Bradley JM, et al.** *Bartonella henselae* infection in a family experiencing neurological and neurocognitive abnormalities after woodlouse hunter spider bites. Parasit Vectors. 2013;6:98.
- [3] **Ohl ME, Spach DH.** *Bartonella quintana* and Urban Trench Fever. Clinical Infectious Diseases. 2000;31:131–5.
- [4] **Perkocha LA, Geaghan SM, Yen TSB, Nishimura SL, Chan SP, Garcia-Kennedy R, et al.** Clinical and Pathological Features of Bacillary Peliosis Hepatis in Association with Human Immunodeficiency Virus Infection. New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society; 1990;323:1581–6.
- [5] **Vinson JW.** In vitro cultivation of the rickettsial agent of trench fever. Bull World Health Organ. 1966;35:155–64.
- [6] **La *Bartonella* de Alberto Barton T.** y las nuevas *Bartonella* s [Internet]. [cited 2021 Feb 10]. Available from: https://sisbiB.unmsm.edu.pe/BVrevistas/fofia/Vol8_N4_dic97/Bartonella.htm
- [7] **Edouard S, Raoult D.** *Bartonella henselae* , un agent d’infections ubiquitaires. Médecine et maladies infectieuses. 2010;12.

- [8] **Saisongkorh W, Rolain J-M, Suputtamongkol Y, Raoult D.** Emerging *Bartonella* in humans and animals in Asia and Australia. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet. 2009;92:707–31.
- [9] **Minnick MF, Anderson BE.** The Genus *Bartonella* . In: Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer K-H, Stackebrandt E, editors. The Prokaryotes [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2006 [cited 2021 Feb 4]. p. 467–92. Available from: http://link.springer.com/10.1007/0-387-30745-1_19
- [10] **Jacomo V, Kelly PJ, Raoult D.** Natural History of *Bartonella* Infections (an Exception to Koch’s Postulate). CVI. 2002;9:8–18.
- [11] **Boulouis et al.** - 2005 - Factors associated with the rapid emergence of zoo.pdf [Internet]. [cited 2021 Feb 2]. Available from: <https://www.vetres.org/articles/vetres/pdf/2005/03/v4062.pdf>
- [12] **CDC. Transmission of *Bartonella* | CDC [Internet].** Centers for Disease Control and Prevention. 2019 [cited 2020 Dec 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/Bartonella /transmission/index.html>
- [13] **Full Text PDF [Internet].** [cited 2020 Dec 15]. Available from: <https://ajph.aphapublications.org/doi/pdfplus/10.2105/AJPH.83.12.1707>
- [14] **Masson E.** Neurorétinite à *Bartonella henselae* : maladie des griffes du chat [Internet]. EM-Consulte. [cited 2021 Feb 4]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/112788/neuroretinite-a-Bartonella-henselae -maladie-des-gr>

- [15] **Sanguinetti-Morelli D, Angelakis E, Richet H, Davoust B, Rolain JM, Raoult D.** Seasonality of Cat-Scratch Disease, France, 1999–2009 - Volume 17, Number 4—April 2011 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [cited 2021 Feb 5]; Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/4/10-0825_article
- [16] **Boulouis H-J, Chao-chin C, Henn JB, Kasten RW, Chomel BB.** Factors associated with the rapid emergence of zoonotic *Bartonella* infections. Vet Res. 2005;36:383–410.
- [17] **Seubert A, Schulein R, Dehio C.** Bacterial persistence within erythrocytes: a unique pathogenic strategy of *Bartonella* spp. Int J Med Microbiol. 2002;291:555–60.
- [18] **Chomel BB, Boulouis H-J, Breitschwerdt EB, Kasten RW, Vayssier-Taussat M, Birtles RJ, et al.** Ecological fitness and strategies of adaptation of *Bartonella* species to their hosts and vectors. Vet Res. 2009;40:29.
- [19] **Harms A, Dehio C.** Intruders below the Radar: Molecular Pathogenesis of *Bartonella* spp. Clinical Microbiology Reviews. 2012;25:42–78.
- [20] Harms et Dehio - 2012 - Intruders below the Radar Molecular Pathogenesis .pdf [Internet]. [cited 2021 Feb 6]. Available from: <https://cmr.asm.org/content/cmr/25/1/42.full.pdf>
- [21] **Minnick MF, Battisti JM.** Pestilence, persistence and pathogenicity: infection strategies of *Bartonella* . Future Microbiology. 2009;4:743–58.

- [22] **Mosepele M, Mazo D, Cohn J. *Bartonella* Infection in Immunocompromised Hosts: Immunology of Vascular Infection and Vasoproliferation. Clinical and Developmental Immunology. 2012;2012:1–5.**
- [23] **Mosepele M, Mazo D, Cohn J. *Bartonella* Infection in Immunocompromised Hosts: Immunology of Vascular Infection and Vasoproliferation. Clinical and Developmental Immunology. 2012;2012:1–5.**
- [24] **English R. Cat-Scratch Disease. Pediatrics in Review. 2006;27:123–8.**
- [25] **Cat Scratch Disease (*Bartonella* Infection) Symptoms & Treatment [Internet]. MedicineNet. [cited 2021 Feb 7]. Available from: https://www.medicinenet.com/cat_scratch_disease/article.htm**
- [26] **Cat Scratch Disease [Internet]. Cancer Therapy Advisor. 2019 [cited 2021 Feb 7]. Available from: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/pediatrics/cat-scratch-disease/>**
- [27] **Minnick MF, Anderson BE, Lima A, Battisti JM, Lawyer PG, Birtles RJ. Oroya Fever and Verruga Peruana: *Bartonelloses* Unique to South America. Vinetz JM, editor. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8:e2919.**
- [28] **Okaro U, Addisu A, Casanas B, Anderson B. *Bartonella* Species, an Emerging Cause of Blood-Culture-Negative Endocarditis. Clin Microbiol Rev. 2017;30:709–46.**

- [29] **Raybould JE, Raybould AL, Morales MK, Zaheer M, Lipkowitz MS, Timpone JG, et al.** *Bartonella* Endocarditis and Pauci-Immune Glomerulonephritis. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)*. 2016;24:254–60.
- [30] **Anstead GM.** The centenary of the discovery of trench fever, an emerging infectious disease of World War 1. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16:e164–72.
- [31] **Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer K-H, Stackebrandt E, editors.** *The Prokaryotes* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2006 [cited 2021 Jan 1]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/0-387-30745-1>
- [32] **Rolain J-M, Raoult D.** *Bartonella* Infections. *Goldman's Cecil Medicine* [Internet]. Elsevier; 2012 [cited 2020 Dec 22]. p. 1906–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781437716047003237>
- [33] Lymphadenitis and Lymphangitis. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. W.B. Saunders; 2015;1226-1237.e2.
- [34] **Bordini BJ.** 36 - Lymphadenopathy and Neck Masses. In: *Kliegman RM, Lye PS, Bordini BJ, Toth H, Basel D, editors. Nelson Pediatric Symptom-Based Diagnosis* [Internet]. Elsevier; 2018 [cited 2021 Feb 11]. p. 647-660.e1. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B97803233995620003>

- [35] **Bayazit YA, Bayazit N, Namiduru M.** Mycobacterial Cervical Lymphadenitis. :6.
- [36] **Bartonellosis (*Bartonella* Infection) Differential Diagnoses** [Internet]. [cited 2021 Jan 29]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/213169-differential>
- [37] **Rocha JL, Pellegrino LN, Riella LV, Martins LT.** Acute hemiplegia associated with cat-scratch disease. *Braz J Infect Dis.* 2004;8:263–6.
- [38] **Carithers HA.** Cat-scratch Disease: An Overview Based on a Study of 1,200 Patients. *Am J Dis Child.* 1985;139:1124.
- [39] **Albrich WC, Kraft C, Fisk T, Albrecht H.** A mechanic with a bad valve: blood-culture-negative endocarditis. *The Lancet Infectious Diseases.* 2004;4:777–84.
- [40] **Durupt F, Seve P, Roure C, Biron F, Raoult D, Broussolle C.** Liver and spleen abscesses without endocarditis due to *Bartonella quintana* in an immunocompetent host. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:790–1.
- [41] **Huarcaya E, Maguiña C, Torres R, Rupay J, Fuentes L.** Bartonellosis (Carrion’s Disease) in the pediatric population of Peru: an overview and update. *Braz J Infect Dis.* 2004;8:331–9.
- [42] **Maguiña C, Guerra H, Ventosilla P.** Bartonellosis. *Clinics in Dermatology.* 2009;27:271–80.
- [43] **Angelakis E, Raoult D.** Pathogenicity and treatment of *Bartonella* infections. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2014;44:16–25.

- [44] **CDC.** Prevention of *Bartonella* | CDC [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 [cited 2021 Feb 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/Bartonella/prevention/index.html>
- [45] **Mogollon-Pasapera E, Otvos L, Giordano A, Cassone M.** *Bartonella* : emerging pathogen or emerging awareness? International Journal of Infectious Diseases. 2009;13:3–8.
- [46] **Nelson CA, Saha S, Mead PS.** Cat-Scratch Disease in the United States, 2005–2013. Emerg Infect Dis. 2016;22:1741–6.
- [47] **Schwensen JF, Nielsen RH, Helleberg M.** Bacillary angiomatosis in a solid organ transplant recipient. IDCases. 2019;18:e00649.

Serment d' Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقرط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 110

سنة : 2021

داء البرتونيل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيد أحمد حمزة ابو الشان

المزاد في 04 مارس 1995

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : بارتونيل؛ اعتلال عقد لمفية؛ ورم وعائي عصوي؛
فرغرية كبدية دوكتيسيكالين

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد ياسين سخوخ

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد كاوي

عضو

أستاذ في طب الأطفال

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية