

3. Les zoonoses transmises par des vecteurs

Infections à virus *West Nile* chez l'homme et l'animal

1. Rappel

Le virus *West Nile* (VWN) ou virus du Nil occidental, isolé pour la première fois en 1937 chez une patiente de la région du West Nile en Ouganda, appartient à la famille des Flaviviridae, genre *Flavivirus*. L'analyse phylogénétique montre qu'il existe 2 lignées dont la divergence peut aller jusqu'à 30 % selon la séquence nucléotidique. Les virus de la lignée I ont causé les épidémies récentes, alors que ceux de la lignée II n'ont pas été associés à une transmission épidémique.

Chez l'homme, la période d'incubation varie de 3 à 15 jours après la piqure d'un moustique infecté. La grande majorité des infections est asymptomatique. Dans 15 à 20 % des cas, une infection bénigne peut survenir, à type de syndrome grippal avec fièvre pendant 4-5 jours, céphalées, myalgies, douleurs oculaires, exanthème, asthénie parfois persistante. Dans moins de 1 % des cas, des symptômes neurologiques à type de méningite, encéphalite, myélite surviennent avec une forte fièvre. D'autres manifestations neurologiques, plus rares, peuvent survenir : ataxie, syndrome extrapyramidal, névrites oculaires... la létalité des formes neuroinvasives atteint 10 %. Dans de très rares cas, une hépatite fulminante, une pancréatite ou une myocardite ont été rapportées lors d'une infection à VWN.

Les infections par le virus WN chez les équidés suivent une clinique comparable, les infections asymptomatiques étant de loin les plus courantes. Cependant, 10 % des chevaux infectés développent une affection neurologique et la létalité relevée parmi les chevaux présentant des symptômes neurologiques varie généralement entre 20 et 57 %. Les chevaux sont ainsi particulièrement sensibles à l'infection par le virus WN et peuvent servir de sentinelles du niveau d'amplification du virus WN, avant le passage du virus à l'homme.

La virémie chez l'homme est peu intense et dure peu longtemps. Ainsi l'isolement du virus est rare dans le LCR ou le sang prélevé très tôt après le début de la fièvre. La méthode RT-PCR est très sensible, mais doit être réalisée très tôt après le début des symptômes. En cas de décès, le virus peut être isolé aisément par des biopsies du cerveau. Plus couramment réalisé, le diagnostic sérologique d'une infection aiguë est basé sur la détection d'anticorps IgM spécifiques dans le sérum ou le LCR à l'aide d'un test Elisa et une augmentation du titre d'anticorps IgG entre la phase aiguë et de convalescence. Cependant, les tests Elisa ne peuvent différencier une infection à *West Nile*, d'une encéphalite de Saint-Louis ou d'une encéphalite japonaise. De plus, des titres d'IgM peu élevés ont été identifiés chez certains patients plus de 12 mois après une infection, montrant que la présence d'IgM n'est pas systématiquement associée à une infection aiguë. Il est alors nécessaire de confirmer le diagnostic par une séroneutralisation qui va détecter les IgM spécifiques et différencier des autres flavivirus.

Le cycle de transmission fait intervenir principalement les oiseaux en tant qu'hôtes amplificateurs du virus. Ils jouent certainement un rôle essentiel dans sa dissémination. Dans la ville de New York, l'émergence des infections à VWN a été détectée par une forte mortalité d'oiseaux (corvidés essentiellement) présentant une virémie élevée. De très nombreuses espèces d'oiseaux peuvent être infectées, et il est difficile de déterminer quelles espèces sont importantes dans la transmission. De même un grand nombre de mammifères peuvent être infectés : homme, cheval, chat, chien, mouton, lama, loup, chèvre, écureuil, mais le VWN provoque des signes cliniques essentiellement chez l'homme et le cheval. Il semble que la plupart des mammifères ne constituent qu'un cul-de-sac épidémiologique. Les batraciens et reptiles sont aussi des hôtes connus, ces derniers pouvant potentiellement contribuer à la persistance du virus dans un environnement donné par la virémie persistante qu'ils développent.

Les vecteurs naturels du virus sont les moustiques. Si le virus a été identifié chez de nombreuses espèces (*Culex*, *Aedes*, *Anopheles*), ce sont les moustiques du genre *Culex* qui sont les plus capables pour assurer une transmission parmi les oiseaux et des oiseaux aux humains et équins. La transmission verticale naturelle ou expérimentale du virus a été démontrée chez différentes espèces de *Culex*, mais aussi d'*Aedes*. Le VWN a été isolé de plusieurs espèces de tiques, molles (argasidés) ou dures (ixodidés), mais les tiques dures n'ont jamais montré une compétence à transmettre le VWN, à la différence de certains argasidés qui pourraient transmettre le VWN dans des conditions naturelles particulières. Les moustiques du genre *Culex* sont pour la plupart ornithophiles, et peuvent donc facilement transmettre le virus au sein des populations d'oiseaux. Il existe à l'heure actuelle une recherche importante pour déterminer dans quelles conditions

ces moustiques vont être capables de piquer des mammifères et donc de transmettre le virus à l'homme et au cheval. En Europe, les principaux vecteurs (*Culex modestus* et *Culex pipiens*) remplissant toutes les conditions d'un vecteur : biologie compatible avec le contact hôte/vecteur, isollements répétés du virus chez des individus capturés sur le terrain et compétence vectorielle.

Durant les périodes d'activité des moustiques adultes, le VWN peut être transmis de façon continue entre les moustiques et le réservoir aviaire. Les moustiques s'infectent lors d'un repas sanguin chez un oiseau virémique par ingestion du virus présent dans le sang. Après passage de la barrière intestinale, le virus se réplique localement puis atteint les glandes salivaires pour être transmis lors d'un repas sanguin ultérieur. La durée de la période d'incubation extrinsèque dépend de la température : 15 jours à 26-30 °C, 20 à 18 °C et 60 à 14 °C chez *Culex univittatus*. De plus, la dynamique des moustiques est fortement dépendante des conditions climatiques : température et hygrométrie principalement. C'est pourquoi la transmission du virus WN et l'apparition de foyers de fièvre du Nil occidental ont un caractère saisonnier dans les régions tempérées. En Europe ou en Amérique du Nord, la plupart des cas d'encéphalite sont rapportés à la fin de l'été ou en automne.

La persistance du virus au cours de l'hiver est possible, mais les mécanismes sont encore mal connus. Les différentes hypothèses sont : 1) le maintien d'une transmission à bas bruit pendant l'hiver ; 2) une infection chronique chez les oiseaux ; ou 3) une persistance chez le vecteur. Pour l'instant, en zone tempérée, le maintien d'une transmission à bas bruit n'a jamais été mis en évidence. La possible persistance du virus chez le vecteur a été mise en évidence en conditions naturelles chez des femelles *Cx. pipiens* en diapause hivernale. En effet, ce sont les femelles qui passent l'hiver chez les *Culex* et les *Anopheles*, alors que, chez les *Aedes*, le stade quiescent est l'œuf. Ainsi, des femelles *Culex* infectées à la fin de la saison pourraient maintenir le virus jusqu'au printemps suivant.

D'autres modes de transmission du VWN ont été documentés comme le don de sang et la transplantation à partir de donneurs asymptomatiques avec, cependant, un risque de transmission faible comparé à d'autres arboviroses comme la dengue. De leur côté, les produits sanguins stables ne présentent aucun risque de transmission, car le virus enveloppé n'est pas très résistant, si bien qu'il est éliminé ou inactivé au cours du processus de fabrication. La transmission intra-utérine a été montrée sans que soit démontré que le virus entraîne des malformations. Enfin, la transmission lors de l'allaitement maternel, bien que prouvée, ne constitue pas une contre-indication à l'allaitement.

Il n'existe pas de traitement ni de vaccin pour l'homme. Des vaccins tués ont été utilisés chez les chevaux. Des vaccins recombinants ont montré une bonne protection chez les chevaux et les souris, de même que des vaccins vivants atténués. La prévention pour l'homme repose avant tout sur la protection individuelle contre les piqûres de moustiques avec, en particulier, l'utilisation de répulsifs. L'utilisation large d'insecticides n'est pas recommandée car insuffisante en raison, notamment, de la grande variété d'espèces de moustiques entrant dans le cycle de transmission.

2. Épidémiologie actuelle

2.1. Situation européenne et mondiale

Le virus a été mis en évidence sur tous les continents. En Afrique, la circulation virale a été documentée dans de nombreux pays et a été à l'origine d'épidémies parmi les humains ou les chevaux, récemment au Maroc (1996, 2003), en Algérie (1994), en Tunisie (1997, 2003), au Soudan (2002), ainsi qu'au Moyen-Orient et en Asie (Inde, Chine, Philippines). Ces dernières années, il a été à l'origine de plusieurs épidémies en Europe (tableau 4), occidentale et de l'Est, et plus particulièrement en Roumanie (1996-1997, 2005), en République Tchèque (1997), en Russie (1999, 2006), en Israël (2000, 2003)⁵. L'épidémie la plus sévère a touché la Roumanie en 1996-97 avec 767 cas, dont 352 formes neuro-invasives et 17 décès recensés. La surveillance mise en place jusqu'en 2000 a permis d'estimer l'incidence annuelle à près de 1 cas par million d'habitants montrant que le virus persiste localement pendant plusieurs années après son introduction. En Russie et en Ukraine, des enquêtes réalisées entre 1963 et 1993 avaient montré que la prévalence des anticorps anti-*West Nile* chez les donneurs de sang s'échelonnait entre 0,4 et 8 %.

Tableau 4 : Foyers de fièvre du Nil occidental documentés en Europe

(cf. page suivante)

⁵ Le tableau en annexe liste les pays européens et les années où la circulation du virus a été identifiée (cas humains, équins ou chez les oiseaux).

Pays	Année	Région	Homme		Cheval	
			Cas	Décès	Cas	Décès
République tchèque	1997	Moravie du Sud	2	0		
France	2000	Camargue			76	21
	2003	Var	7	0	4	1
	2004	Camargue			32	7
	2006	Pyrénées-orientales			5	1
Hongrie	2003	Région sud-est	14	0		
	2008	L'ensemble du pays	12	0		
Italie	1998	Toscane			14	6
	2008	Emilie-Romagne		2	20	
Portugal	2004	Algarve	2			
Roumanie	1996	Bucarest	393	17		
	1997	Vallée du Danube	15	0		
	1998	Vallée du Danube	5	0		
	1999	Vallée du Danube	7	0		
	2000	Vallée du Danube	13	0		
	2008	Est	2			
Russie	1999	Volgograd	826	40		
	2000	Volgograd	56			
	2001	Volgograd	64			
	2004	Novosibirsk	3	0		
	2005	Rostov, Astrakhan	90	3		
	2006	Rostov	6	0		
	2007	Volgograd	54	2		
Espagne	2004		1	0		

Le virus a diffusé largement sur le continent américain après avoir pénétré l'Amérique du Nord en 1999. Au total, on estime entre 1,5 et 3,4 millions de cas d'infections survenus en 10 ans dans ce pays avec en moyenne chaque année 1 220 cas de forme neuro-invasive entraînant une létalité proche de 10 % en moyenne. Le virus s'est étendu d'une part au Canada, où il circule parmi les moustiques et les oiseaux (même si aucun cas humain ni équin n'a été détecté en 2008), et d'autre part au sud, vers le Mexique et l'Amérique latine. Cependant, dans ces pays, aucune épidémie de l'ampleur de celle apparue aux États-Unis n'a été notée. Des cas humains ont été recensés au Mexique et aux Caraïbes (Caïmans, Cuba), mais ce sont surtout des épizooties qui ont été recensées : Guadeloupe, Jamaïque en 2002, Colombie et Trinidad en 2004, Argentine en 2006 (avec 625 chevaux atteints dans des fermes proches de Buenos-Aires). Les hypothèses avancées pour expliquer la non survenue d'épidémie humaine comparable à celle ayant sévi aux États-Unis sont les possibles modifications des conditions écologiques du virus avec les variations de population de moustiques et de compétence des vecteurs, la compétition entre le virus et les virus circulant déjà dans ces pays, une possible immunité croisée de la population développée vis-à-vis d'autres flaviviridae, une baisse de la virulence engendrant une diminution des cas cliniques.

2.2. Surveillance

Un dispositif associant des volets humains, équins, aviaires et entomologiques a été mis en place en France. Le volet de surveillance entomologique étant très lourd à mener et n'apportant que des résultats négatifs a été abandonné au profit d'un dispositif d'investigation activé en cas de détection de cas par un des autres volets. Aux États-Unis, certains auteurs ont montré que la recherche virale parmi des oiseaux sauvages constituait un système intéressant pour prédire la survenue de cas humains (cette recherche réalisée sur les moustiques ou les chevaux n'était pas aussi performante et était médiocre avec des oiseaux sentinelles). En revanche, cela ne ressort pas d'une étude réalisée à New York où la corrélation entre le nombre d'oiseaux morts ou la densité de moustiques infectés avec la survenue de cas humains était très complexe à mesurer. La surveillance entomologique apparaissait aux auteurs comme le système le plus intéressant à développer pour déterminer à terme le risque de contamination humaine.

2.3. Épidémies au cours des dix dernières années en France

En France métropolitaine, détecté dans les années 1962-1963 en Camargue, le VWN est réapparu en 2000, chez des chevaux (carte 1, tableau 5). L'épizootie localisée en Camargue, dans les départements du Gard, de l'Hérault et des Bouches-du-Rhône, a alors touché 76 chevaux, dont 21 sont morts. A la suite de cette épizootie équine, une surveillance active humaine, vétérinaire (équidés et avifaune) et entomologique ayant pour objectif de détecter de façon précoce une circulation du VWN a été mise en place dans ces départements. Le volet humain de la surveillance ciblait les formes neuro-invasives.

En 2001 et 2002, cette surveillance multidisciplinaire n'a détecté qu'une très faible circulation du VWN en Camargue avec mise en évidence d'une séroconversion aviaire en 2001 et en 2002 parmi les élevages de poules et de canards sentinelles. Elle n'a détecté aucun cas neuro-invasif humain ou équin d'infection à VWN en Camargue.

En 2003, le système de surveillance a permis la détection de la circulation du virus en dehors de la Camargue, dans le département du Var. Sept cas humains groupés autochtones et 4 cas équins ont en effet été confirmés dans ce département. Les investigations entomologiques n'ont pas permis d'identifier le vecteur local du virus. L'enquête effectuée par l'Établissement français du sang sur 2 024 dons de sang, prélevés dans le Var entre le 28 août et le 27 septembre 2003, a permis d'identifier un donneur porteur d'IgM anti-VWN (PCR négative) résidant dans la même zone que les cas humains. La surveillance a alors été étendue aux 9 départements du pourtour méditerranéen.

En 2004, dans les 3 départements camarguais, 32 cas équins d'atteinte à VWN ont été confirmés, dont 7 décès. Par ailleurs, les 300 oiseaux sentinelles répartis sur le pourtour méditerranéen ont détecté précocement la circulation du VWN avec 13 séroconversions confirmées en Camargue. Aucune surmortalité aviaire ni aucun cas humain n'ont été détectés.

Si en 2005 et 2007, aucune circulation virale n'a été détectée, par contre, en 2006, cinq cas équins confirmés (dont 1 décès) ont été identifiés fin septembre dans le département des Pyrénées-Orientales.

Concernant le reste de la France métropolitaine, seuls des cas importés ont été identifiés, essentiellement provenant des États-Unis (1 en 2003 et 4 en 2004). Aucun cas humain n'a été identifié dans les pays frontaliers. Seuls des cas équins ont été détectés en Italie en 1998, même si dans la zone méditerranéenne, le virus a régulièrement été détecté (Portugal 2004, Maghreb 2003).

Aucun cas humain autochtone n'a été détecté dans les départements français d'Amérique (DFA). En revanche, une circulation virale a été démontrée depuis 2002 en Guadeloupe parmi les chevaux et les oiseaux. Des enquêtes de séroprévalence menées sur la période 2002-04 ont montré une forte prévalence chez les chevaux en 2003 (20 %) et beaucoup plus faible chez les poulets (< 2 %). La forte diminution de la prévalence en 2004 a fait suggérer une forte baisse de la circulation virale à partir d'août 2004. En Martinique, les enquêtes de séroprévalence ont retrouvé un cheval positif mais importé de Guadeloupe. Différentes espèces communes peuvent être considérées comme des vecteurs potentiels dans ces îles. Dans les autres îles des Caraïbes, un nombre très limité de cas humains a aussi été noté (1 cas aux îles Caïmans en 2001 et 3 cas à Cuba en 2003). En revanche, la circulation du virus a été largement démontrée dans d'autres îles : rép. Dominicaine, Jamaïque, Bahamas, Porto Rico, El Salvador. Les raisons invoquées de la non survenue de cas humain ont été les mêmes que celles émises pour la non apparition d'épidémie en Amérique centrale et latine.

Dans l'île de la Réunion, aucun cas humain ou équin n'a été identifié et cela, malgré la présence de vecteurs potentiels. Cependant, des études de séroprévalence menées en 1994 ont montré la circulation du virus parmi la population. Sur l'île de Madagascar, le virus est endémique. En 1999, une étude de séroprévalence des anticorps anti *West Nile* chez les enfants de moins de 15 ans montrait des chiffres de 10,6 % et 2,1 % respectivement dans les villes de Mahajanga (nord-ouest de l'île) et Ambositra (centre-est).

Carte 1 : Répartition des foyers d'infection à virus WN de 2000 à 2007
(Balenghien 2006)



**Tableau 5 : Épisodes de cas cliniques humains et équins
et de séroconversions aviaires en France entre 2000 et 2007**

Année	Cas humains	Cas équins	Séroconversions aviaires	Mortalités aviaires
2000	0	Camargue 76 (21 morts)		
2001	0	0	1	0 (n = 5)
2002	0	0	1	0 (n = 17)
2003	Var 7	Var 4 (1 mort)	0	0 (n = 31)
2004	0	Camargue 32 (7 morts)	13	2 (n = 29)
2005	0	0	0	0 (n = 21)
2006	0	Pyrénées-orientales 5 (1 mort)	0	0 (n = 56)
2007	0	0	0	0 (n = 55)

3. Discussion et questions posées

On remarque que le virus est largement répandu dans le monde, touchant de nombreuses espèces animales et véhiculés par diverses espèces de moustiques. Il apparaît difficilement explicable que le virus ait circulé dans certains pays ou régions sans que des cas humains soient détectés ou en nombre très faible ou avec des formes peu graves, alors que des épidémies humaines avec des cas graves aient « flambées » dans d'autres pays, parfois frontaliers avec les précédents. Si les dispositifs de détection de cas humains graves ont pu être plus ou moins efficace selon les pays, des facteurs (écologiques, environnementaux, épidémiologiques, sociaux... notamment) ont vraisemblablement influé sur la variabilité de survenue de cas symptomatiques humains (en particulier lorsque la circulation du virus est avérée). Nous listons un certain nombre de questions pour lesquelles les connaissances apparaissent actuellement insuffisantes.

4. Épidémiologie – Écologie

- Y a-t-il possibilité de mutation du virus expliquant une moindre ou plus forte virulence ?
- La co-circulation d'autres virus « concurrents » (arbovirus) peut-elle limiter celle du virus *West Nile* ?
- L'homme peut-il développer des immunités croisées pour différentes arboviroses (dengue, autres flaviviridae) influant sur la susceptibilité vis-à-vis du *West Nile* ?
- Certaines vaccinations (surtout contre la fièvre jaune) peuvent-elles engendrer une protection croisée (même partielle) contre le *West Nile* ?
- Quelle est la durée d'immunité conférée par ce virus ?
- Existe-t-il une immunité de groupe permettant de limiter la circulation du virus (des études de séroprévalence dans des populations touchées par des épidémies humaines et parmi celles où le virus a « simplement » circulé – en particulier dans le Sud méditerranéen, les DFA, la Réunion – pourraient permettre de mieux comprendre ce point ainsi que les immunités croisées) ?
- Certaines souches du VWN peuvent-elles présenter des compétences vectorielles différentes vis-à-vis des vecteurs présents, et donc gagner en capacité transmission ?
- L'implantation de nouvelles espèces potentiellement vectrices (*Aedes albopictus* dans le sud de la France, par exemple) peut-elle ainsi modifier l'équilibre écologique et la capacité de diffusion de ce virus ?
- Peut-on prévoir la circulation du virus selon des critères environnementaux (pluie, température, inondations...) ?

5. La surveillance

- Elle a besoin d'être améliorée dans la capacité à détecter des cas (tests plus sensibles et plus spécifiques) mais aussi dans sa capacité à prédire suffisamment tôt la survenue de cas humain.
- Peut-on disposer de tests « rapides » et « fiables » permettant de différencier VWN d'un autre arbovirus ?

– La détection de cas grave humain n'est-elle pas insuffisante pour détecter précocement des cas ? Un dispositif associant plusieurs surveillances (humaine, équine, aviaire) est-il ainsi le plus pertinent pour détecter une circulation virale et prévenir suffisamment tôt une épidémie ? Par exemple, le suivi de la densité de moustiques peut-il être prédictif de survenue de cas humains lorsque la circulation du virus est avérée ?

– Peut-on prévoir un ou des dispositifs simplifiés de détection de circulation de virus permettant d'anticiper la survenue de cas humains non sévères (études de séroprévalence chez les chevaux, les oiseaux...) ?

6. Les actions de prise en charge de cas et de prévention

– Peut-on développer des traitements spécifiques contre ce virus ?

– Un vaccin humain est-il envisageable contre ce virus ?

– Peut-on tester des modèles de lutte antivectorielle (LAV) associant plus ou moins une LAV en continu de contrôle de population de moustiques, une LAV ciblée autour des cas selon le modèle chikungunya/dengue et sur les zones où le virus a circulé l'année précédente, et les actions de limitation des gîtes larvaires par la population générale.

– Peut-on modéliser l'impact d'une lutte antivectorielle sur la population de moustiques potentiellement vecteurs, cela selon les conditions environnementales (notamment climatiques) et surtout selon les zones (urbain/rural) ?

– Peut-on développer des produits plus aisément utilisables pour assurer une protection individuelle : répulsifs sur la peau et imprégnation insecticide des vêtements ?

Bibliographie

ZELLER H. G., SCHUFFENECKER I., 2004 - West Nile virus: An Overview of Its Spread in Europe and the Mediterranean Basin in Contrast to Its Spread in the Americas. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 23:147-156.

BALENGHIEN T., VAZEILLE M. *et al.*, 2007 - Evidence of the Laboratory Vector Competence of *Culex modestus* Ficalbi for West Nile Virus. *Journal of the American Mosquito Control Association* 23: 233-236.

BALENGHIEN T., VAZEILLE M. *et al.*, 2008 - Vector Competence of some French *Culex* and *Aedes* for West Nile Virus. *Vector borne and zoonotic diseases*: in press.

BAQAR S., HAYES C. G. *et al.*, 1993 - Vertical transmission of West Nile virus by *Culex* and *Aedes* species mosquitoes. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 48: 757-62.

ABBASSY M. M., OSMAN M. *et al.*, 1993 - West Nile virus (Flaviviridae: Flavivirus) in experimentally infected Argas ticks (Acari: Argasidae). *The American journal of tropical medicine and hygiene* 48: 726-37.

FONSECA D. M., KEYGHOBADI N. *et al.*, 2004 - Emerging vectors in the *Culex pipiens* complex. *Science* 303: 1535-8.

KILPATRICK A. M., KRAMER L. D. *et al.*, 2006 - West Nile virus epidemics in North America are driven by shifts in mosquito feeding behavior. *PLoS Biol* 4: e82.

KILPATRICK A. M., KRAMER L. D. *et al.*, 2005 - West Nile virus risk assessment and the bridge vector paradigm. *Emerg Infect Dis* 11: 425-9.

BALENGHIEN T., FOUQUE F. *et al.*, 2006 - Horse, bird and human-seeking behavior and seasonal abundance of mosquitoes in a West Nile virus focus of southern France. *Journal of medical entomology* 43: 936-946.

HANNOUN C., PANTHIER R. *et al.*, 1964 - Isolement en France du virus West Nile à partir de malades et du vecteur *Culex modestus* Ficalbi. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences. Série D: Sciences naturelles* 259: 4170-4172.

HUBALEK Z., HALOUZKA J. *et al.*, 1998 - First isolation of mosquito-borne West Nile virus in the Czech Republic. *Acta virologica* 42: 119-120.

SAVAGE, H. M., CEIANU C. *et al.*, 1999 - Entomologic and avian investigations of an epidemic of West Nile fever in Romania in 1996, with serologic and molecular characterization of a virus isolate from mosquitoes. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 61: 600-611.

ESTEVES A., ALMEIDA A. P. G. *et al.*, 2005 - West Nile virus in Southern Portugal, 2004. *Vector borne and zoonotic diseases* 5: 410-413.

FYODOROVA M. V., SAVAGE H. M. *et al.*, 2006 - Evaluation of Potential West Nile virus Vectors in Volgograd Region, Russia, 2003 (Diptera: Culicidae): Species Composition, Bloodmeal Host Utilization, and

Virus Infection Rates of Mosquitoes. *Journal of medical entomology* 43: 552-563.

CORNEL A. J., JUPP P. G. *et al.*, 1993 - Environmental temperature on the vector competence of *Culex univittatus* (Diptera: Culicidae) for West Nile virus. *Journal of medical entomology* 30: 449-56.

REISEN W. K., FANG Y. *et al.*, 2006 - Overwintering of West Nile Virus in Southern California. *Journal of medical entomology* 43: 344-355.

NASCI R. S., SAVAGE H. M. *et al.*, 2001 - West Nile virus in overwintering *Culex* mosquitoes, New York City, 2000. *Emerging infectious diseases* 7: 742-4.

BUGBEE L. M., FORTE L. R., 2004 - The discovery of West Nile virus in overwintering *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae) mosquitoes in Lehigh County, Pennsylvania. *Journal of the American Mosquito Control Association* 20: 326-7.

FARAJOLLAHI A., CRANS W. J. *et al.*, 2005 - Detection of West Nile Viral RNA from an Overwintering Pool of *Culex pipiens pipiens* (Diptera: Culicidae) in New Jersey, 2003. *Journal of medical entomology* 42: 490-494.

MITCHELL C. J. 1988 - Occurrence, biology and physiology of diapause in overwintering mosquitoes, pp. 191-217. *In* T. P. Monath ed., *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*. CRC Press Inc., Atlanta.

HUBALEK Z., HALOUZKA J., 1999 - West Nile fever - a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg Infect Dis* 5: 643-50.

<http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/other/wnv/news/jul0308westnile-jw.html> : mise à jour 2008 sur le West Nile aux États-Unis.

InVS. Point sur la situation dans le monde du West Nile. 27/10/2006. http://www.invs.sante.fr/international/notes/west_nile_271006.pdf

PERRA A., SIMON F., 2004 - Système de surveillance de la fièvre du West Nile en Camargue. Rapport d'évaluation saison 2001. Document de travail InVS janvier 2004.

InVS et Cire Sud : Bilan de la surveillance et de l'investigation des infections humaines à virus West Nile sur l'inter région sud en 2003. Rapport d'étude InVS (94415 St-Maurice) juin 2005. (Consulté le 28 février 2007), Disponible sur < http://www.invs.sante.fr/publications/2005/west_nile_2003/index.html >

ARMENGAUD *et al.* Surveillance du virus West Nile en France dans les départements du pourtour méditerranéen, 2003-06. *BEH*, 2007; 29-30: 264-7. http://www.invs.sante.fr/beh/2007/29_30/beh_29_30_2007.pdf

Activités des services vétérinaires en Guadeloupe ftp://ftp.oie.int/SAM/2004/GLP_F.pdf et en Martinique ftp://ftp.oie.int/SAM/2003/MTQ_F.pdf, publiées respectivement en 2004 et 2003.

STORCK H. Surveillance humaine de l'infection par le virus West Nile au CHU de Pointe-à-Pitre Guadeloupe FWI. <http://www.caribvet.net/upload/7WN%20human%20surveillance%20in%20Guadeloupe.pdf>

PAHO, 2003 - Communicable disease unit. West Nile virus (WNV) in the Latin America and in the Caribbean. Executive Committee PAHO/WHO June 2003. <http://www.ops-oms.org/English/AD/DPC/CD/wnv-7-03.pps>

D'ORTENZIO E., 2007 - Arboviroses susceptibles d'émerger ou de ré-émerger à la Réunion. Évaluation du risque et démarche de confirmation diagnostique. Colloque « Chikungunya et autres arboviroses émergentes en milieu tropical » 3 et 4 décembre 2007. La Réunion.

Maladies humaines transmises par les tiques

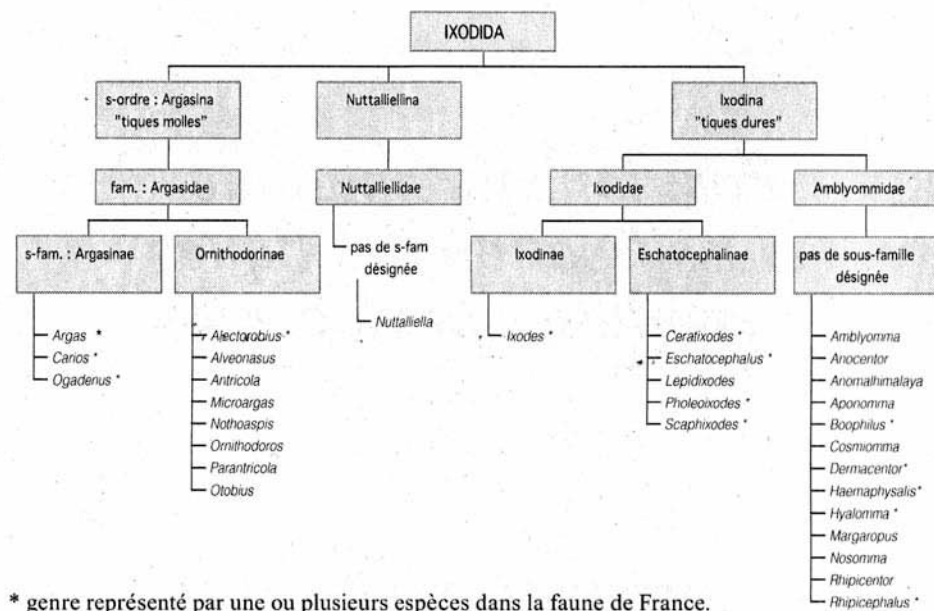
De nombreuses zoonoses bactériennes et virales impliquent une tique dans leur cycle de transmission : borréliose de Lyme, encéphalite à tique, rickettsioses, babésiose, anaplasmose... Dans ce chapitre, les rickettsioses transmises par les tiques ne seront pas abordées, un chapitre spécifique étant dévolu aux rickettsioses.

1. Rappel sur les tiques⁶

1.1. Classification

Figure 9 : Classification des tiques

(selon Camicas *et al.*, 1998 et extrait de C. Perez-Eid, *Les tiques*. Lavoisier, 2007)



⁶ Perez-Eid C. *Les Tiques, identification, biologie, importance médicale et vétérinaire*, Paris 2007.

Parmi les nombreuses espèces de tiques présentes en France métropolitaine (37 espèces), les plus fréquentes sont : *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus*, *D. marginatus* et *Rhipicephalus sanguineus*.

1.2. Développement et biotope

Les tiques ont 3 stades de développement : des œufs, pondus par les femelles, sortent les larves qui se gorgent de sang et se métamorphosent en nymphes, lesquelles après gorgement se métamorphosent en adultes, mâles ou femelles.

Les différentes espèces sont caractérisées par une morphologie spécifique, des comportements variables et 4 types de cycles sont distingués : polyphasique, triphasique, diphasique et monophasique. La quasi-totalité des tiques de France métropolitaine sont triphasiques, une pour chaque stade du développement (larves, nymphe, adulte essentiellement femelle).

On caractérise les tiques aussi en fonction :

- de la nature des hôtes (trixène ou téléotrope : tropisme pour un groupe d'hôtes différent pour chaque phase comme pour les Ixodidae ; dixènes ou ditropes : tropisme pour 2 groupes d'hôtes ; monoxène ou monotrope : tropisme pour un unique groupe d'hôtes) ;
- de leur spécificité parasitaire (exclusivité des rapports entre tous les stades d'une espèce et un hôte ou un genre d'hôte) ;
- de leur sélectivité parasitaire (choix des tiques, à 1 ou plusieurs stades, de certains ordres ou classes de vertébrés) ;
- de l'ubiquité (aptitude des tiques à infester toutes les espèces de vertébrés d'un biotope) ;
- de leur biotope : endophile ou exophile avec de grande diversité de lieux et de type d'activité.

1.3. La lutte antivectorielle (LAV)

Le contrôle des populations de tiques est extrêmement difficile à mettre en œuvre à grande échelle. La LAV contre les tiques comporte plusieurs approches :

- chimique : différentes molécules acaricides sont essentiellement utilisées pour prévenir les maladies animales, en prophylaxie pour les animaux de compagnie (collier, application) ou en traitement de déparasitage (bains, douches, poudre...). Les phénomènes de résistances existent et sont en augmentation ;

- biologique : parasitoïdes (essentiellement hyménoptères dont des guêpes), biopesticides (champignon entomopathogène, nématodes) sont à l'étude et d'une action peu probante. Les prédateurs des tiques sont peu spécifiques ;

- phéromones : des essais sont en cours ;

- vaccins antitiques : fondés sur la réaction immunitaire contre des protéines de tiques (cément de la salive, épithélium intestinal...) ou recours à l'antagoniste de la substance levant la pause préprandiale de la femelle des Ixodinae, des études sont en cours.

Concernant la LAV des tiques impliquées dans les pathologies humaines, on peut utiliser :

- **des mesures environnementales :**

- . *pour les tiques exophiles* : dans les jardins visent l'aménagement de l'environnement pour le rendre défavorable aux tiques (barrière contre les grands mammifères sauvages, débroussaillages et tontes des herbes, allées de graviers périphériques, plantes odoriférantes répulsives telles que sauge, lavande, romarin...);

- . *pour les tiques endophiles* : pour *Rhipicephalus sanguineus* : acaricides sur les murs intérieurs et extérieur et sur les chiens et leur maintien à l'extérieur des maisons ; pour *Argas reflexus* : éloignement des pigeons et obturation des ouvertures de greniers...

- **des mesures individuelles** : protection (par vêtements couvrants, serrés au cou, poignets et chevilles, répulsifs cutanés ou imprégnant les vêtements) et dès le retour au foyer, l'inspection minutieuse de tout le corps pour décrocher les tiques dans les plus brefs délais.

En médecine vétérinaire, le traitement acaricide des animaux pour limiter l'attachement des tiques est largement pratiqué dans les zones infestées. Mais il conduit à l'apparition de résistance et constitue une contrainte économique d'envergure (Willadsen, 2000 ; Morel *et al.*, 2000). Une stratégie de lutte prometteuse, mais actuellement confinée à une seule espèce d'Ixodidé, consiste à utiliser un vaccin « antitique » dirigé contre des antigènes de l'intestin des tiques (Willadsen, 2000). L'application pratique de ce vaccin est actuellement limitée à la lutte contre *Boophilus microplus*, une tique du bétail, en Australie et dans certains pays d'Amérique centrale. Des recherches sont menées actuellement dans de nombreux laboratoires pour développer des vaccins contre *R. sanguineus*, ou *Ixodes* sp.. Parmi les molécules candidates, des antigènes sécrétés (antigènes salivaire ou du cément) et internes (cellules digestives) sont à l'étude (Mather *et al.*, comm. orale, 2005 ; Nutall *et al.*, comm. orale, 2005).

1.4. Les pathologies humaines liées aux tiques

L'homme est un hôte accidentel de la tique. Outre la réaction locale à la morsure et allergique (*Argas reflexus* notamment), la spoliation sanguine (parfois chez l'animal) et l'action toxique (inexistante sous nos latitudes), le rôle de vecteur de maladies infectieuses repose sur l'aptitude de la tique à transmettre un germe acquis lors d'un repas sanguin sur un vertébré à un autre vertébré lors du repas suivant. Cette transmission peut se faire par la salive (la plus importante), par les déjections (transmission aérienne), par le liquide coxal (transmission cutanée lors de lésions de grattage). La transmission de tique à tique est transtadiale, transgénérationnelle et lors d'un co-repas entre deux tiques prenant leur repas dans un voisinage proche.

Les pathologies les plus fréquentes en France métropolitaines sont :

- la borréliose de Lyme (*B. afzelii*, *B. Burgdorferi*, *B. garinii*) dont le vecteur est *Ixodes ricinus*, très fréquente dans les forêts et prairies sauf en bordure méditerranéenne et en altitude (> 1 500 m) ;
- la fièvre boutonneuse méditerranéenne (*Rickettsia conorii*) transmise par la tique du chien *Rhipicephalus sanguineus*, fréquente dans le sud du pays.

D'autres pathologies peuvent être transmises par les tiques :

- *Ixodes ricinus* peut être aussi vecteur de virus (virus de l'encéphalite à tique), de protozoaires (*Babesia divergens* et *B. microti*) et d'autres bactéries : *Anaplasma phagocytophilum*, *Rickettsia helvetica*, *Ehrlichia walkeri* et peut être de *Coxiella burnetii* (agent de la fièvre Q) et *Francisella tularensis* (agent de la tularémie) qui a été retrouvé aussi dans d'autres Ixodinae ;
- *Rhipicephalus sanguineus* peut aussi transmettre *Coxiella burnetii* et *R. turanicus* transmettrait *Rickettsia massiliae* ;
- *Dermacentor reticulatus*, impliquée dans la babésiose canine, transmettrait des lymphadénopathies liée à *Rickettsia slovaca* ainsi que *Dermacentor marginatus* impliquée aussi dans la babésiose ovine et la piroplasmose équine ;
- *Argas reflexus* et *Argasina* transmettraient des virus de pigeons ou d'oiseaux marins.

Les co-infections existent chez les tiques, notamment pour *Ixodes ricinus* et peut exister chez l'homme.

Tableau 6 : Principales tiques, caractéristiques, répartition géographique, hôte et pathogène transmis

Tique	Caractéristiques	Répartition	Hôte	Pathogènes
<i>Ixodes ricinus</i>	Téléotrope exophile	Hygrophile (sous-bois), pas au-dessus de 1 200 m ni en zone sèche méditerranéenne (sauf petites zones humides)	Larve et nymphe petits mammifères, oiseaux Adultes : cervidés	<i>Borrelia</i> , <i>Anaplasma phagocytophilum</i> , <i>Ehrlichia walkerii</i> , <i>Rickettsia helvetica</i> , <i>Babesia</i> , TBEV, ($\pm$ <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Francisella tularensis</i>)
<i>Dermacentor reticulatus</i> , <i>Dermacentor marginatus</i>	Exophile à certaines stases	Prairies bosquets et en péri-urbain Densité hétérogène mais présente partout. (sauf < à 0°C, diapause en été) sud et bordure méditerranéenne pour <i>D. marginatus</i>		<i>Babesia</i> (<i>Francisella tularensis</i> , TBEV, <i>Borrelia</i> , <i>Rickettsia</i> virus Erve)
<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Endophile, xérophile	Midi méditerranéen et sud-ouest de la France ou importé au nord de la Loire dans les bagages ou par un chien. Adaptation à la sécheresse et invasions domiciliaires	Chien surtout	<i>Rickettsia conorii</i> ($\pm$ <i>Coxiella burnetii</i> , <i>Rickettsia</i> .
<i>Argas reflexus</i> et <i>Argasina</i>			Oiseaux	Virus des oiseaux

1.5. Éléments de discussion sur les tiques particulièrement ciblées sur *Ixodes ricinus* et borréliose de Lyme

L'évaluation du risque concernant les maladies à tiques apparaît peu réalisée. Par ailleurs de nombreuses inconnues persistent sur les tiques en France métropolitaine, en particulier concernant les tiques exophiles :

- leur répartition géographique : en effet, les publications portent sur l'identification d'une espèce dans une localisation précise. Il s'agit souvent de tiques fixées sur un animal ou un homme. La densité de l'espèce et la

répartition réelle à l'état libre sur le territoire restent souvent imprécises du fait du manque de standardisation des outils d'évaluation sur le terrain. De plus, les données précises environnementales (couvert végétal, sol...) et climatiques (humidité, température...) manquent souvent dans les études. Depuis plusieurs années, le CNR des *Borrelia* étudie les densités de tiques infectées par *Borrelia* parallèlement aux études régionales d'estimation d'incidence de la maladie humaine. Pour cela, il utilise la même méthode d'échantillonnage et de capture des tiques libres, mais ces études restent limitées à 2 ou 3 forêts par départements sur 2 ou 3 ans car elles sont coûteuses en temps, personnes et en analyses, tant au niveau de la collecte (technique du drapeau) qu'au laboratoire (identification, analyse biologique). Ces études devraient être couplées avec des données géographiques suffisamment précises pour tenter, via des images satellitaires et des SIG, des modélisations permettant d'estimer la densité probable de tiques dans un environnement donné (ex. projet EpiLyme et Zoorisk) ;

- les comportements des tiques sont difficiles à examiner : ce qui est prouvé expérimentalement en laboratoire reste-t-il vrai dans la nature, dans des écosystèmes complexes ?

- les espèces réservoirs de pathogènes et les caractéristiques des tiques vis-à-vis de leurs hôtes sont encore à explorer. De plus les données (densité, portage de pathogènes...) concernant certaines espèces hôtes manquent (en particulier sur les petits mammifères dont les rongeurs qui sont les hôtes des larves et des nymphes) ;

- l'augmentation de la densité des grands mammifères, hôtes essentiels des adultes et sans lesquels le cycle complet est impossible, pourrait avoir un rôle dans la densité des tiques et dans la dissémination de certains pathogènes et l'exposition humaine ;

- les modifications du paysage (reforestation) modifient les écosystèmes, en particulier en modifiant les possibilités d'alimentation, influant ainsi sur les densités de micromammifères, des cervidés et des tiques. La diminution de la biodiversité pourrait aussi avoir une influence en favorisant la prédominance d'une espèce ;

- l'évolution climatique devrait avoir un impact sur la répartition des tiques : l'existence de tiques à des altitudes plus importantes que par le passé a déjà été constatée. Un réchauffement climatique, avec une augmentation de l'humidité dans certaine zone, pourrait aussi favoriser le développement des certaines espèces ;

- l'augmentation de la densité des tiques est donc fonction de l'optimisation de chaque étape du cycle avec : 1) présence de l'hôte des larves et nymphes (petits mammifères, rongeurs le plus souvent, les gros mammifères pouvant aussi être hôtes, mais aussi les oiseaux) ; 2) présence

de l'hôte des adultes (gros mammifères ; cervidés, suidés) ; 3) conditions météorologiques (humidité) et environnementales (herbes) permettant de survivre en attendant son hôte et de s'y accrocher ;

– l'augmentation de la densité des tiques n'implique pas forcément une augmentation du risque de transmission de maladies infectieuses : pour qu'il y ait augmentation du risque, il faut qu'il y ait : 1) augmentation de la densité des tiques infectées, donc que le réservoir du pathogène (micromammifères, gros mammifères ou oiseaux) soit présent et soit piqué par les larves ou les nymphes ; 2) qu'il y ait contact avec l'homme (dépend de l'importance de la fréquentation des zones à tiques infectées ; et 3) que la tique puisse transmettre le pathogène (le plus souvent par la salive donc qu'elle soit accrochée à l'homme suffisamment longtemps). La possibilité de co-infection est encore mal décrite (pas de publications en France sur PubMed, mais en Serbie⁷) ;

– les campagnes sur les méthodes individuelles de prévention contre les maladies à tiques sont-elles efficaces ? Quelles sont les connaissances de la population sur les maladies à tiques et leur moyen de prévention ? Sur quelles croyances reposent les comportements (le naturel et la nature, les risques pour la santé dans la nature...) ? Les animaux domestiques ou non et les parasites/maladies qu'ils véhiculent ? Tout ce champ reste à explorer pour comprendre sur quels éléments il faudrait s'appuyer pour des campagnes ciblées de prévention.

2. La borréliose de Lyme

2.1. Rappel

En France métropolitaine, la borréliose de Lyme est une zoonose exclusivement vectorielle, transmise par une tique, essentiellement *Ixodes ricinus*. Elle est due à une bactérie du genre *Borrelia*, essentiellement *B. garinii*, *B. afzelii* et *B. burgdorferi* (découvert en 1981). Le réservoir principal de *B. burgdorferi* *sl* en Europe est constitué par les petits rongeurs de forêt, ainsi que par les insectivores comme le hérisson ou la musaraigne. Un rôle réservoir des oiseaux, notamment les merles et les faisans, est de plus en plus évoqué. Les espèces migratrices sont, de plus, soupçonnées de

⁷ Milutinovi , Masuzawa, Tomanovi, Radulovi, Fukui, Okamoto. *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Anaplasma phagocytophilum*, *Francisella tularensis* and their co-infections in host-seeking *Ixodes ricinus* ticks collected in Serbia. Exp Appl Acarol. 2008 Jun 13.

diffuser largement la bactérie (Smith *et al.*, 2003 ; Stanek et Steere, 2003). La borréliose de Lyme s'exprime cliniquement chez l'homme le plus fréquemment, ainsi que chez les chiens, bovins et chats. Elle est présente dans toutes les zones où le vecteur existe, donc sur tout le territoire sauf la bordure méditerranéenne et en montagne au dessus de 1 500 m.

2.1.1. Clinique⁸:

À la phase primaire de la maladie, l'érythème migrant, localisé sur le site de la piqûre de tique, apparaît entre quelques jours et quelques semaines après la piqûre. Manifestation la plus fréquente de la borréliose de Lyme (40 à 77 % des cas), il s'étale progressivement puis disparaît spontanément en quelques mois.

La phase secondaire apparaît en l'absence de traitement et comportent des neuroborrélioses précoces (15 % des cas), des atteintes articulaires (14 % des cas), des atteintes cutanées (2-3 % des cas), et rarement des atteintes cardiaques ou ophtalmiques. Lors de la phase tertiaire, apparaissent des complications neurologiques (encéphalites chroniques, polyneuropathies), dermatologiques (acrodermatite chronique atrophiante) ou rhumatologiques.

Le diagnostic en phase primaire est clinique. En phase secondaire et tertiaire, il est complexe et repose sur des examens sérologiques, du LCR et du liquide articulaire, toujours en confrontation avec la clinique et son évolution. La majorité des borrélioses de Lyme sont vues en phase primaire par les généralistes. Seules les phases secondaires et tertiaires peuvent être hospitalisées. Le traitement repose sur les antibiotiques (β -lactamines, cyclines ou macrolides) pendant des durées variables suivant les formes. L'apparition de résistance à ces antibiotiques n'est pas décrite.

2.1.2. Prévention

La prophylaxie des formes secondaires et tertiaires repose sur un traitement approprié de l'érythème migrant. Il n'y a pas de vaccin. La prévention repose sur des mesures de protection individuelle : par vêtements couvrants, serrés au cou, poignets et chevilles, répulsifs cutanés ou imprégnant les vêtements et dès le retour au foyer, l'inspection minutieuse de tout le corps pour décrocher les tiques dans les plus brefs délais.

⁸ 16^e conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Borréliose de Lyme : démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. <http://www.infectiologie.com/site/medias/documents/consensus/2006-lyme-long.pdf> (consultation du 07/07/2008).

2.2. Épidémiologie

2.2.1. Incidence

L'incidence de la maladie a été estimée par des études menées auprès de réseaux régionaux de généralistes et de spécialistes. Cette incidence est variable suivant les régions (tableau 7).

Tableau 7 : Estimation de l'incidence de la maladie de Lyme et de la densité des tiques dans plusieurs régions

Région / année	Source	Estimation incidence humaine /100 000	Estimation densité tiques infectées/100m ²
Alsace 2001-2003 Cire Est Rapport InVS 2005	Réseau médecins volontaires ville-hôpital	180	Guebwiller 16 Munster 13 Dannemarie 2
Meuse 2003-2005 Ferquel E, Postic D, Cornet M. Rapport activité CNR Borrelia	Réseau médecins volontaires ville-hôpital	95	
Limousin 2004 à 2006 Cire Centre ouest : Verrier A. Poster	Réseau médecins volontaires ville hôpital	Creuse 84 Corrèze 54 Hte-Vienne 37	Creuse 16 Hte-Vienne 9
Auvergne 2005-2006 Ferquel E, Postic D, Cornet M. Rapport activité CNR Borrelia	Réseau médecins volontaires ville-hôpital	Cantal 94 Puy-de-Dôme 88 Allier 44 Hte-Loire (6)	Puy-de-Dôme 4,2 Allier 4,7

Le nombre de cas hospitalisés pour borréliose de Lyme en France est d'environ 1 700 par an soit une incidence annuelle d'environ 2,78 cas hospitalisés/100 000 habitants.

2.3. Séroprévalence

La séroprévalence, étudiée principalement chez des populations exposées (forestiers, chasseurs), montre des disparités importantes suivant les études et les régions oscillant entre 14 et 20 %. Une étude chez 182 donneurs de sang, plus proche de la population générale, fait état d'une séroprévalence de 3,3 %.

2.3.1. Mortalité :

Elle est faible : 14 décès rapportés dans les certificats de décès de 2000 à 2004 (CepiDC).

2.3.2. Tendances évolutives

Du fait du manque de recul (découverte de l'agent de borréliose de Lyme en 1981), les tendances évolutives sont difficiles à séparer d'une meilleure identification et surveillance de la maladie.

2.3.3. Vecteurs

Le vecteur principal est la tique, *Ixodes ricinus*, mais l'agent a été retrouvé dans d'autres tiques sans qu'il soit possible de déterminer leur capacité à le transmettre. Chez leur vecteur, les *Borrelia* subissent un grand nombre de modifications à la fois quantitatives et qualitatives qui conditionnent la transmission des bactéries à l'hôte mammifère. Quand une larve ou une nymphe ingère des *Borrelia*, les spirochètes sont d'abord localisées dans l'intestin où elles se multiplient activement jusqu'à la mue de la tique. Le nombre de spirochètes décroît ensuite et les tiques à l'affût sont faiblement infectés (Schwan et Piesman, 2002). Une fois la tique infectée fixée sur un nouvel hôte, les spirochètes se multiplient à nouveau rapidement dans la lumière de l'intestin moyen. Les spirochètes migrent ensuite dans l'hémocœle de la tique jusqu'aux glandes salivaires d'où elles peuvent être transmises à l'hôte. Ce cycle nécessite environ deux à trois jours, c'est pourquoi le risque de transmission est très faible avant 48 heures de fixation (Stanek et Steere, 2003). La transmission de la bactérie chez le vecteur se fait essentiellement de manière transtadiale (figure 9). La transmission transovarienne existe mais reste anecdotique : moins de 5 % des larves issues d'une femelle infectée sont porteuses de *Borrelia burgdorferi* (Bellet-Edimo, 1997).

Ixodes ricinus est une « tique dure », triphasique, exophile, présentant une ubiquité parasitaire caractérisée par un téléotropisme, avec des larves et des nymphes parasites de tous les vertébrés (mammifères, oiseaux, reptiles, homme) et un stade adulte avec un tropisme envers les grands mammifères, l'homme étant un hôte accidentel. Largement répandue en Europe, en France elle recherche l'humidité sous les couverts forestiers et en zone de bocage le long des haies et buissons. Elle se rencontre aussi dans les joncs, fougères... Elle est donc présente sur tout le territoire sauf dans les biotopes secs du pourtour méditerranéen où seules quelques colonies existent dans des sites frais et humides.

La densité de tiques porteuses de *Borrelia* est variable entre 0 % et 30 % selon les stades (adultes plus infectées que les nymphes). Pour un

même stade, cette densité varie selon les régions, les forêts d'une même région et même selon les secteurs d'une même forêt. Les études réalisées par le CNR montrent que l'estimation de la densité de tiques infectées semble géographiquement superposable avec celle de l'estimation de l'incidence humaine (voir tableau 7).

Ixodes ricinus peut être aussi le vecteur d'autres bactéries (*Anaplasma phagocytophilum* agent de l'anaplasmose granulocytaire humaine, de la fièvre des pâturages et de l'anaplasmose granulocytaire des équins, *Rickettsia helvetica*, *Ehrlichia walkerii* et peut être *Coxiella burnetii* agent de la fièvre Q, ainsi que *Francisella tularensis* qui a été retrouvé aussi dans d'autres Ixodinae), de virus (virus de l'encéphalite à tique, virus du Louping-ill), des protozoaires (*Babesia divergens* et *B. microti*).

2.3.4. Conséquences socio-économiques en santé publique humaine :

Les formes secondaires et tertiaires de la maladie peuvent nécessiter des hospitalisations prolongées ou itératives et des examens complémentaires nombreux et répétés. Elles peuvent être à l'origine de déficits fonctionnels prolongés et sont parfois à l'origine de plaintes répétées avec nombreuses consultations.

2.4. Analyse des données de surveillance dans les pays frontaliers

En 2002-2003⁹, les six régions de l'est de l'Allemagne (Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt et Thüringen) ont inclus la borréliose de Lyme dans leur système de déclaration obligatoire. L'incidence moyenne était de 17,8/100 000 en 2002 à 23,3/100 000 en 2003. Un érythème migrant affectait 89,3 % des patients en 2002 et 86,7 % en 2003.

2.5. Questions et recommandations en termes de LAV

Les problèmes et questions persistants, outre ceux présentés dans le chapitre sur les tiques :

– la répartition des différentes espèces de *Borrelia* et les différentes formes de borréliose qu'elles peuvent entraîner ;

⁹ Mehnert, Krause. Surveillance de la borréliose de Lyme en Allemagne, 2002-2003. Euro Surveill. 2005;10(4):pii=531. Available online : <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=531>

- la cartographie de l'exposition au risque et sa modélisation géographique avec l'estimation de la densité de la tique à l'état libre sur le territoire ;
- la standardisation des outils de mesure de la densité des tiques sur le terrain ;
- l'efficacité des répulsifs sur les tiques ;
- les méthodes de protection individuelle sont quasi inutilisables par les professions exposées (forestiers...). Autres moyens?
- quelle campagne de prévention faire ? Efficacité de ces campagnes ?

3. Encéphalite à tiques d'Europe centrale et de l'Est (TBE)

3.1. Rappel

L'encéphalite à tiques (TBE) est une zoonose due à un flavivirus, transmise essentiellement par *Ixodes ricinus* (voie accessoire : transmission par le lait cru contaminé). Deux sous types sont différenciés : sous-type Eastern et sous-type Western (seul présent en France). Elle est connue en Sibérie depuis 1930 et est identifiée la première fois en Alsace en 1968. Les petits mammifères sauvages sont le réservoir du virus.

3.1.1. Rappel clinique

La très grande majorité des infections au virus de la TBE est très probablement inapparente ou pauci-symptomatique. L'incubation est de 7 à 14 jours (au maximum 2 à 28 jours). Après une première phase virémique, apparaît un syndrome pseudo-grippal de 1 à 8 jours suivi d'une phase de rémission de 2 à 7 jours (1 à 20 jours), une deuxième phase avec une atteinte neuro-méningée survient dans 5 à 30 % des cas. Il s'agit d'une méningite isolée (50 % des cas), de formes méningo-encéphalitiques (40 %) ou de formes méningo-encéphalomyélitiques (10 %). La létalité est estimée à 20 à 40 % pour le sous-type Eastern et 1 à 2 % pour le sous-type Western. Les séquelles sont fréquentes, 6 à 46 % des cas suivant les études. Le diagnostic repose sur la sérologie (IgG et IgM sur sérum et LCR par différentes techniques) réalisée par différentes techniques et l'isolement viral. Le traitement est uniquement symptomatique.

3.1.2. Prévention

Un vaccin existe qui est recommandé pour des séjours du printemps à l'automne en zone rurale ou forestière d'endémie en Europe centrale, orientale et septentrionale. En France, la prévention repose sur des mesures de protection individuelle : par vêtements couvrants, serrés au cou, poignets et chevilles, répulsifs cutanés ou imprégnant les vêtements et dès le retour au foyer, l'inspection minutieuse de tout le corps pour décrocher les tiques dans les plus brefs délais.

3.2. Description épidémiologique

La période de transmission correspond à la période d'activité des tiques. Le virus est non pathogène ou peu pathogène chez l'animal et la virémie y est brève. Chez l'homme, la TBE existe en foyers limités (micro-foyers stables) en Europe de l'Ouest.

3.3. Incidence

L'incidence de la maladie est très faible et circonscrite à l'est de la France :

- Alsace¹⁰ : depuis 1968, 64 cas identifiés : 1 en 68, 1 en 70, pas de cas jusqu'en 1985 ;
- 2003 : 6 cas en Alsace et 3 cas importé de l'étranger ;
- 2004 : 4 cas en Alsace, 1 cas importé de l'étranger et 4 cas pour lesquels l'origine n'a pas été déterminée ;
- 2005 : 4 cas en Alsace, 1 cas et 2 infections en Haute-Savoie et 1 cas importé de l'étranger ;
- 2006 : 9 cas en Alsace + 1 cas en Aquitaine (?).

Les cas sont identifiés essentiellement en Alsace et Alpes.

Une étude nationale d'incidence des encéphalites infectieuses réalisée en 2007 a permis d'identifier 3 cas de TBE parmi les 267 encéphalites identifiées.

3.4. Séroprévalence

La séroprévalence, étudiée principalement chez des populations exposées (forestiers, chasseurs), indique des disparités importantes suivant les études et les régions avec une séroprévalence entre 1,6 à 7,6 %

¹⁰ Hansmann - Infection à virus TBE : données cliniques et épidémiologiques. 5e Journées nationales d'Infectiologie 2004, Strasbourg - Jeudi 10 et Vendredi 11 juin 2004.

- en Alsace, chez des professionnels de la forêt : 7,6 % (1995 Christmann) ;
- en Lorraine, en médecine préventive en 1996 : 1,6 % ;
- dans le quart nord-est de la France chez 2 975 professionnels de la forêt : 3,4 % (CCMSA).

3.4.1. Mortalité

En France, la mortalité par TBE est faible (d'après le CépîDC pas de cas de 2000 à 2005 ; derniers décès : 1 en 1990, 1994 et 1997).

3.4.2. Tendances évolutives

Il n'a pas été identifié d'augmentation récente du nombre de cas de TBE. Quelques cas ont été identifiés dans des régions inhabituelles sans qu'il soit possible d'affirmer que la transmission était locale.

3.4.3. Vecteurs

Le vecteur principal est la tique, *Ixodes ricinus*, mais l'agent a été retrouvé dans d'autres tiques sans qu'il soit possible de déterminer leur capacité à le transmettre. *Ixodes ricinus* est une « tique dure », triphasique, exophile, présentant une ubiquité parasitaire caractérisée par un téléotropisme, avec des larves et des nymphes parasites de tous les vertébrés (mammifères, oiseaux, reptiles, homme) et un stade adulte avec un tropisme envers les grands mammifères, l'homme étant un hôte accidentel. Largement répandue en Europe, en France elle recherche l'humidité sous les couverts forestiers et en zone de bocage le long des haies et buissons. Elle se rencontre aussi dans les joncs, fougères... Elle est donc présente sur tout le territoire, sauf dans les biotopes secs du pourtour méditerranéen où seules quelques colonies existent dans des sites frais et humides.

La larve ou la nymphe s'infecte sur les petits mammifères sauvages lors de la phase virémique, qui est brève. 10 % des tiques s'infectent lors d'un repas sur un hôte virémiques, 55 à 60 % des tiques s'infectent lors d'un co-repas. La transmission est aussi transstadial et transovarienne. Suivant les régions et les études, le taux d'infection des tiques varient de 0,1 à 5 %.

Ixodes ricinus peut être aussi le vecteur de (*Borrelia*, *Anaplasma phagocytophilum* agent de l'anaplasmose granulocytaire humaine, de la fièvre des pâturages et de l'anaplasmose granulocytaire des équins, *Rickettsia helvetica*, *Ehrlichia walkerii* et peut être *Coxiella burnetii* agent de la fièvre Q, ainsi que *Francisella tularensis* qui a été retrouvé aussi dans d'autres Ixodinae) et de protozoaires (*Babesia divergens* et *B. microti*).

3.4.4. Conséquences socio-économiques

Les encéphalites à tiques sont des maladies graves nécessitant une hospitalisation parfois longue et des déficits fonctionnels prolongés peuvent exister.

3.5. Informations disponibles dans les pays frontaliers¹¹

Depuis plus de 30 ans, la TBE a augmenté régulièrement en Europe. Entre 2004 et 2006, une augmentation importante du nombre de cas de TBE a été constatée dans les pays européens considérés comme endémiques : République Tchèque, Allemagne, Slovaquie, Suède, Suisse. Depuis 2006, une diminution a été observée dans la plupart des pays européens sauf en Suède, Norvège et Hongrie où l'augmentation du nombre de cas s'est poursuivie.

En Allemagne, depuis 1992, 100 à 300 cas sont recensés tous les ans avec un pic en 2005 de 431 cas et en 2006 de 546 cas, essentiellement dans le sud du pays (Bade-Wurtemberg, Bavière, Turinge et Hesse). En 2007, le nombre de cas déclarés a baissé à 236 avec, en plus, des régions touchées habituellement, un nouveau foyer en Rhénanie.

En Suisse, entre 2003 et 2007, en moyenne 165 cas par an ont été déclarés avec un pic en 2006 de 259 cas essentiellement dans les cantons de Zurich, Thurgau, Saint Gall, Aargau et Berne. Des risques d'extension vers l'ouest du pays, (Neuchâtel) ont été identifiés.

L'expérience de l'Autriche montre que le nombre de cas peut être réduit efficacement avec un niveau élevé de couverture vaccinale de la population. En Autriche, le nombre de cas d'encéphalite à tiques, qui était en moyenne de 450 par année (de 300 à 677 par an entre 1973-1980) avant l'introduction de la vaccination en 1981, a diminué de 85 %, atteignant une moyenne de 76 cas au cours des 5 dernières années (54 à 100). Dans ce pays, 88 % de la population était vaccinée à la fin de 2006, dont 58 % suivant le schéma vaccinal recommandé. De 2003 à 2007, le nombre moyen de cas annuels était de 73 cas déclarés.

Le taux de tiques infectées par le virus TBE est variable suivant les pays et les régions : République tchèque : 0,30 à 4,5 % ; Allemagne : 0,2 à 2 % ; Finlande : 0,07 à 2,56 % ; Suisse : 0,10 à 1,36 % ; Italie 0,05.

¹¹ Süss Tick-borne encephalitis in Europe and beyond – the epidemiological situation as of 2007. Eurosurveillance, Volume 13, Issue 26, 26 June 2008 (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18916>)

3.6. Questions et recommandations en termes de LAV

Les problèmes et questions persistantes, outre celles présentées dans le chapitre tiques :

- pourquoi beaucoup de cas en Allemagne et en Suisse, mais pas d'augmentation en France (vigilance nécessaire d'autant que le risque semble augmenter à l'ouest de la Suisse (Canton de Neuchâtel) ?

- données insuffisantes en France sur la densité de tiques infectées par le virus de la TBE ;

- l'augmentation importante des cas (mais toujours en foyers) dans certains pays de l'Est semble liée en grande partie par la multiplication des populations des cervidés et par les modifications sociales de ces pays qui facilitent fortement le contact entre la population et la forêt et ainsi le contact avec les tiques. La diminution en 2007 dans plusieurs pays européens n'est pas clairement expliquée: vaccination dans certains (Autriche, Suisse) mais pas tous ;

- récemment, une étude suédoise¹² a mis en évidence une corrélation entre l'incidence de la TBE humaine et la densité de renards roux qui, jusque-là étaient considérés comme hôtes de la TBE (réservoir ? disséminateurs de tiques infectés ?...) ;

- réservoirs et cycle du virus ne sont pas bien connus. Pourquoi la TBE ne diffuse pas comme la borréliose de Lyme ? Certes, la virémie est courte et le co-repas semble prédominant dans la transmission de tique à tique. Les facteurs climatiques pourraient influencer l'évolution : hiver doux suivi d'un printemps sec, entraînant un début d'activité précoce des tiques s'épuisant rapidement, été humide et froid réduisant les activités humaines en forêt. Mais n'expliquent pas tout, notamment le développement de la TBE en foyers plus ou moins importants.

4. Tularémie

4.1. Rappel

La tularémie est une zoonose due à l'infection à *Francisella tularensis*, coccobacille gram négatif, aérobie non sporulé et à tropisme intracellulaire. Deux sérotypes prédominants : le type A (biovar *tularensis*, en

¹² Haemig, Lithner, Sjöstedt de Luna, Lundkvist, Waldenström, Hansson, Arneborn, Olsen B. Red fox and tick-borne encephalitis (TBE) in humans: do predators influence public health? [Scand J Infect Dis.](#) 2008;40(6):527-32

Amérique du Nord) très virulent et le type B (biovar palaeartica, en Europe) moins virulent. La bactérie survit pendant des semaines dans le milieu extérieur (eau, sol, cadavres) surtout à basse température, voire des années dans certaines conditions de conservation (viande contaminée congelée). Le réservoir est principalement les lagomorphes et rongeurs sauvages (campagnols, mulots, écureuils, lièvres) souvent aquatiques (ragondins) et les tiques. Les animaux domestiques comme les moutons, les chats et les chiens, sont des hôtes accidentels, mais peuvent être source d'infection humaine.

La tularémie est transmise à l'homme par :

- contact direct de la peau avec des animaux infectés, le sol, le matériel contaminé (clous, lame. etc.) ou des éclaboussures projetées dans l'œil (porte d'entrée conjonctivale) ;
- ingestion d'aliments ou d'eau contaminés ;
- inhalation d'aérosols contaminés dans les laboratoires, inhalation de poussières (fourrages, litières) ou de laines contaminées par des animaux infectés ;
- morsures d'arthropodes (tiques), ou piqûre d'insectes (moustiques, mouches).

4.1.1. *Rappel clinique*

Après une durée d'incubation de 3-5 jours (extrêmes 1 à 25 jours), la maladie débute de manière soudaine, quelle que soit la porte d'entrée, avec une fièvre ondulante, des frissons, une asthénie, des douleurs articulaires et musculaires, des maux de gorge, des céphalées et parfois des nausées et vomissements. Les formes cliniques dépendent essentiellement de la porte d'entrée :

- forme ulcéro-ganglionnaire (après contact cutané direct ou piqure de tique) : lésion locale au point de pénétration de la bactérie, se transformant en ulcération nécrotique associée à une adénopathie régionale qui peut suppurer, nécroser et scléroser ;
- forme ganglionnaire : adénopathies régionales sans ulcère ;
- forme oculo-ganglionnaire (après contact oculaire ou projection) ;
- forme oropharyngée (après ingestion d'aliment ou d'eau contaminés, ou après inhalation d'aérosols) ;
- forme pleuro-pulmonaire (primaire après inhalation d'un aérosol contaminé ou secondaire après dissémination) ;
- forme typhoïdique ou forme septicémique.

La létalité de l'infection à biovar tularensis (type A) peut atteindre 30 % en l'absence de traitement, est de 7 % en cas de traitement tardif et est

faible (< 1 %) en cas de traitement précoce. La létalité de l'infection au biovar *palaeartica* (type B) est inférieure à 1 %.

Le diagnostic de la tularémie, essentiellement clinique, peut être confirmé par sérologie, isolement ou PCR.

Le traitement repose sur l'antibiothérapie précoce parfois accompagnée de chirurgie évacuatrice. L'évolution est favorable et sans séquelle

4.1.2. Prévention

Il n'existe pas de vaccin et la prévention de la transmission de la tularémie par piqure de tique repose sur les mesures de protections individuelles.

4.2. Description épidémiologique

4.2.1. Morbidité

Incidence ¹³: de juin 2002 à mai 2007, 125 cas ont été identifiés par la déclaration obligatoire soit une moyenne de 25 cas par an. La tularémie est vraisemblablement sous-déclarée. Les cas résidaient essentiellement dans l'ouest de la France et la région Rhône-Alpes. Les piqûres de tiques représentaient environ 10 % des expositions possibles signalées. Un cas d'encéphalite à *Francisella tularensis* a été identifié lors d'une étude sur les encéphalites en 2007.

En Alsace¹⁴, une étude sérologique de 1989 et 2004 a identifié parmi les 23 dossiers exploités, 7 (30 %) cas de tularémie liés à une piqûre de tique.

4.3. Séroprévalence

Il n'y a pas d'étude de séroprévalence en France.

4.3.1. Mortalité

De 2000 à 2005, aucun décès par tularémie n'a été identifié par le CépiDC.

¹³ Dossier thématique InVS, Données épidémiologiques mise à jour du premier semestre 2008. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/tularemie/donnees.htm>

¹⁴ Christmann - Rôle des tiques dans la transmission de la tularémie. 5^e Journées nationales d'Infectiologie 2004-Strasbourg - Jeudi 10 et Vendredi 11 juin 2004

4.3.2. Tendances évolutives

Depuis 2007, une augmentation du nombre de cas déclaré de tularémie a été constatée (47 cas déclarés soit 2 fois plus que la moyenne annuelle de 2003 à 2006). Cette augmentation concerne des départements non touchés habituellement comme les départements déclarant régulièrement des cas. Cette tendance se poursuit en 2008 avec, du 1^{er} janvier au 30 juin 2008, 72 cas déclarés parmi lesquels 12 étaient liés à 2 épisodes de cas groupés, et 60 étaient des cas sporadiques. Ces cas sporadiques résidaient dans 28 départements, sauf un cas résidant dans un pays frontalier.

Aucune modification du système de surveillance ni action de sensibilisation ne peuvent expliquer l'augmentation du nombre de cas enregistrés. Aucun foyer de cas groupé ni aucune source commune n'ont cependant été identifiés. Cette augmentation reste inexpliquée à ce jour.

4.3.3. Vecteurs

La transmission vectorielle n'est pas le mode de transmission prédominant de la tularémie puisque suivant les années, parmi les facteurs de risques connus de tularémie, entre 15 à 30 % des cas ont signalé avoir été piqués par une tique dans les 15 jours précédant le début des signes.

Francisella tularensis a été retrouvé chez différentes espèces de tiques : *Dermacentor marginatus*, *Ixodes ricinus* mais aussi chez d'autres Ixodinae et *Dermacentor*. La transmission de *Francisella tularensis* a lieu par salive ou les fèces des tiques infectées. La transmission est transtadiale.

4.3.4. Conséquences socio-économiques :

Peu importantes sur le volet humain compte tenu du faible nombre de cas, de la moindre virulence du biovar *palaeartica* qui circule en France et de la guérison en principe sans séquelles de la majorité des cas de tularémie ulcéro-ganglionnaire avec traitement antibiotique.

4.4. Informations disponibles dans les pays frontaliers¹⁵

Peu de cas sont rapportés tous les ans dans les pays frontaliers (Allemagne : 1 à 19 cas par an dont 19 cas en 2007 ; Italie : 2 à 6 cas par an ; Suisse : 3 et 2 cas rapportés en 2005 et 2006).

Au Portugal, une étude dans le district de Braganca (nord du Portugal) a montré une séroprévalence de 3.8 % parmi les habitants ainsi

¹⁵ Gideon <http://web.gideononline.com>

que 1,3 % des *D. reticulatus* infestant les moutons de cette région¹⁶. En Suisse, un taux d'infestation d'*Ixodes ricinus* de 0,12 % a été rapporté.

Il n'a pas été trouvé d'information sur la proportion de cas pouvant être liée à des piqûres de tiques.

4.5. Questions et recommandations en termes de LAV

Avant d'envisager des recommandations en termes de LAV, des réponses devraient être apportées à de nombreuses questions concernant en particulier la proportion de tiques infectées par *Francisella tularensis* et le mode de transmission à l'homme, la proportion de cas de tularémie pouvant être reliés à des piqûres de tiques, la possibilité d'évolution du risque de transmission de la tularémie par les tiques.

5. Piroplasmose

5.1. Rappel¹⁷

La piroplasmose est une maladie parasitaire causée par un protozoaire intra-érythrocytaire du genre *Babesia* ou *Theileria*. C'est une infection fréquente chez les animaux vivant en liberté et répandue dans le monde entier. Toutes les *Babesia* sont transmises par les *Ixodidae*. Elles se multiplient dans les globules rouges des hôtes vertébrés et sont responsables d'un syndrome hémolytique.

B. microti est endémique aux États-Unis et au Canada alors que les infections à *Babesia divergens* sont identifiées en Europe essentiellement chez les splénectomisés.

Les *Theileria* sont des hématozoaires présents principalement en zone tropicale (à l'exception des agents de theilerioses équine) et infectent les mammifères, principalement les bovins et parfois les équidés. Elles se multiplient dans les cellules lymphoïdes puis envahissent les hématies.

¹⁶ de Carvalho, Escudero, Garcia-Amil, Falcão, Anda, Nuncio. *Francisella tularensis*, Portugal. *Emerg Infect Dis.* 2007 Apr;13(4):666-7.

¹⁷ Homer, Aguilar-Delfin, Telford. 3rd, Krause PJ, Persing DH. Babesiosis. *Clin Microbiol Rev.* 2000 Jul;13(3):451-69.

5.1.1. Rappel clinique

Une à trois semaines après l'inoculation du parasite, survient une hémolyse intravasculaire avec l'émission d'urines rouges voire même noires, une fièvre supérieure à 40 °C associée à des frissons, des sueurs profuses, des lombalgies, des céphalées et myalgies, des douleurs abdominales et un ictère orangé. L'hémoglobinémie due à l'hémolyse provoque une insuffisance rénale aiguë suivie d'une surcharge hydrosodée avec œdème pulmonaire. Le diagnostic s'effectue sur frottis sanguin sur lequel on observe le parasite *Babesia divergens* ou *B. microti* plus petit que le précédant. Les anticorps sont détectables par sérologie (IFI) 7 à 10 jours après le début de l'hémolyse. Le diagnostic moléculaire par PCR Le traitement repose sur l'association clindamycine et quinine avec exsanguino-transfusion. La létalité est importante (jusqu'à 42 % chez les splénectomisés). La transmission interhumaine par transfusion sanguine est bien documentée¹⁸.

Les piroplasmoses sont des maladies d'importance médicale majeures en médecine vétérinaire. Ce sont des maladies graves parfois mortelles chez les bovins, équidés et les chiens. Elles revêtent également une importance économique liée à la baisse des productions au traitement onéreux, à la prophylaxie difficile et aux limitations des échanges animaux qu'elles génèrent. Les piroplasmes ont une spécificité d'hôte marquée et sont rarement responsables de zoonoses. *Babesia divergens* et *B. microti* peuvent être à l'origine de pathologies humaines graves. L'affection symptomatique débute 2 jours à 3 semaines après la piqure d'une tique infectée. Les symptômes découlent principalement de l'hémolyse et de ses conséquences sur l'organisme : une fièvre importante pendant une semaine environ, une anémie constante et marquée, une hémoglobinurie très marquée notamment dans les formes aiguës chez les bovins et les chiens, mais plus rare chez le cheval, une bilirubinurie surtout présente chez le cheval, ainsi que parfois des ictères sont décrits. Des formes atypiques caractérisées par des symptômes nerveux, respiratoires, digestifs, cutanéomuqueux ou oculaires sont rapportées. La maladie peut se compliquer d'atteintes hépatiques ou rénales, qui aggravent le pronostic. La maladie peut évoluer vers la mort de l'animal lors de syndrome aigu. La convalescence est longue et des rechutes sont parfois observées. Des infections latentes, inapparentes sont parfois observées chez les jeunes animaux (à l'exception des chiots).

Le traitement chez l'animal repose sur l'administration d'imidocarbe (Carbesia) ou une association de clindamycine et de quinine pour les formes

¹⁸ Gorenflot, Moubri, Precigout, Carcy, Schetters. 1998. Human babesiosis. Ann. Trop. Med. Parasitol. 92:489–501.

rebelles au traitement à base d'imidocarbe. L'association à un traitement symptomatique, non spécifique (anti-anémiques, transfusions sanguines, tonicardiaques, protecteurs hépatiques et rénaux...) est recommandée.

Tableau 8 : Principales piroplasmoses animales présentes en France métropolitaine, DOM et TOM.

Hôte	Parasite	Vecteur	Répartition
Chien	<i>Babesia canis canis</i>	<i>D. reticulatus</i>	Totalité du territoire de France métropolitaine
	<i>B. canis vogeli</i>	<i>R. sanguineus</i>	Surtout moitié sud de la France métropolitaine et Corse
Bovin	<i>B. divergens</i>	<i>I. ricinus</i>	Tout le territoire métropolitain, à l'exception d'une bande sur le pourtour méditerranéen
	<i>B. major</i>	<i>Haemaphysalis punctata</i>	Sud-ouest de la France
	<i>B. bovis</i>	<i>Boophilus</i> spp.	Antilles, Guadeloupe, Nouvelle-Calédonie*
	<i>B. bigemina</i>	<i>Boophilus</i> spp.	Antilles, Guadeloupe, Nouvelle-Calédonie*
Cheval	<i>B. caballi</i>	<i>Dermacentor marginatus</i> <i>D. reticulatus</i>	Tout le territoire
	<i>Theileria equi</i>	<i>Dermacentor marginatus</i> <i>D. reticulatus</i> <i>R. bursa</i>	Tout le territoire

* Possiblement en Nouvelle-Calédonie.

5.1.2. Prévention

Il n'existe pas de vaccin et la prévention de la transmission par piqûre de tique repose sur les mesures de protections individuelles.

Chez l'animal, un vaccin est disponible pour l'espèce canine seulement, et la prévention repose essentiellement sur la lutte contre les tiques dans l'environnement ou sur l'élimination précoce des tiques sur l'animal (étiquage précoce chez le chien, traitements acaricides chez les bovins ou les chiens, immunisation contre les tiques *Boophilus* chez les bovins).

5.2. Description épidémiologique chez l'homme

5.2.1. Morbidité

Contrairement à la pathologie animale (importante dans l'ouest de la France chez les bovins, toute la France pour les chiens), la babésiose humaine acquise en France est très rare .

5.2.2. Incidence

Pas de surveillance en France, quelques rares cas rapportés. La babésiose est peut-être sous diagnostiquée. Le nombre de cas hospitalisés pourrait être estimé grâce au le PMSI (CIM 10 : B60.0).

5.2.3. Séroprévalence

Une étude en France a montré une séroprévalence de 1 % chez des donneurs de sang (2 positifs sur 190 donneurs) contre 8 % chez des donneurs de sang dans le sud-ouest de l'Allemagne.

5.2.4. Mortalité

Compte tenu du faible nombre de cas diagnostiqué, la mortalité est très faible : entre 2000 et 2005, 1 seul cas a été enregistré par le CépiDC en 2003.

5.2.5. Tendances évolutives

Il n'y a pas de données permettant de déterminer les tendances évolutives en France.

5.2.6. Vecteurs

Les vecteurs de piroplasmoses sont des tiques « dures » Acariens Ixodidés. On observe une spécificité d'association vecteur/espèce parasitaire. Une transmission transovarienne des parasites du genre *Babesia* existe chez la tique vectrice. En revanche la transmission est uniquement transstadiale pour *Theileria*.

Ixodes ricinus est le principal vecteur de *B. divergens* (*dermacentor* pour la piroplasmose du chien). Les micromammifères sont les réservoirs de *B. microti* avec *I. trianguliceps* comme vecteur principal mais cette tique ne se fixe pas sur l'homme.

En 2003, une nouvelle espèce, *Babesia* sp. EU1, a été caractérisée *Babesia* sp. par méthode moléculaire chez deux personnes en Autriche et en Italie. Cette *Babesia* a ensuite été retrouvée chez un cerf en Slovénie et une étude a montré que 21.6 % des 51 cerfs testés étaient infectés avec EU1 qui a été trouvée aussi chez *Ixodes ricinus* en Slovénie et en Suisse. En 2005, *Babesia* sp. EU1 a été isolée en France dans les Deux-Sèvres chez des cerfs et des *I. ricinus*. *I. ricinus* pourrait être à la fois réservoir et vecteur de *Babesia* sp. EU1.

La transmission se fait essentiellement par morsure de tiques infectées. Une transmission du parasite *in utero* est possible en cas d'infection d'une femelle gestante. Enfin une inoculation mécanique accidentelle via des instruments souillés ou par transfusion est possible mais très rare. La survie du parasite est d'environ 21 j à + 4° C.

5.2.7. Conséquences socio-économiques

Le traitement des cas est très lourd cependant les conséquences économiques sont essentiellement en santé animale.

5.3. Informations disponibles dans les pays frontaliers

Si *B. divergens* est seule diagnostiquée, il est possible que *B. microti* existe aussi en Europe. La séroprévalance humaine à la fois contre *B. divergens* et *B. microti* se situe entre 1,5 % et 11,5 % dans les pays européens.

5.4. Questions et recommandations en termes de LAV

Tout ce qui concerne *Babesia* reste peu documenté chez l'homme en France. Espèce et pathogénicité chez l'homme, réservoir et vecteur, existence chez l'homme ou non de *B. microti* en Europe, etc.

6. Anaplasmose et ehrlichiose monocyttaire¹⁹

6.1. Rappel

L'anaplasmose humaine (encore appelée Ehrlichiose granulocytaire humaine) est une zoonose bactérienne liée à *Anaplasma phagocytophilum*, (genre *Ehrlichia*, famille des *Anaplasmataceae*, ordre des *Rickettsiales*), bactérie intracellulaire stricte dans différentes cellules du sang suivant les espèces. Elle est cosmopolite, mais reste exceptionnelle en France.

L'ehrlichiose monocytique humaine, liée à *Ehrlichia chaffeensis*, ne semble pas avoir été identifiée en Europe.

Les vecteurs de *Ehrlichia* sp. sont des tiques dures de différents genres. Les réservoirs sauvages des différentes espèces d'*Ehrlichia* ne sont pas toujours connus, mais sont souvent des ruminants sauvages comme le cerf à queue blanche de Virginie (*Odocoileus virginianus*) pour *E. chaffeensis* (Lockhart *et al.*, 1997) ou les cervidés sauvages africains pour *R. ruminantium* (Kock *et al.*, 1995) ou encore éventuellement des canidés pour *E. canis* (Amyx et Huxsoll, 1973).

6.1.1. Rappel clinique

L'incubation est de 5 à 10 jours en moyenne après la piqûre de tique. La phase clinique débute brutalement par un syndrome pseudo-grippal, parfois accompagné de troubles digestifs, d'un rash cutané maculo-papuleux ou pétéchial ou d'adénopathies, splénomégalie ou hépatomégalie. Les complications sont pulmonaires (syndrome de détresse respiratoire aiguë possible), encéphalitiques ou rénales. Le diagnostic est confirmé par le frottis sanguin, coloré au May Grunwald Giemsa qui permet de visualiser des morulae dans les polynucléaires neutrophiles circulants. La PCR est spécifique et assez sensible. Une sérologie par immunofluorescence est disponible au Centre national de référence des rickettsioses à Marseille. Elle est considérée comme positive pour des titres supérieurs à 1/25 pour les IgG. Le pic des anticorps est obtenu à la huitième semaine après le début des signes cliniques, mais ceux-ci persistent plusieurs années. Le traitement repose sur la doxycycline et la guérison est de règle.

Chez l'animal, l'anaplasmose touche de nombreuses classes de mammifères : bovins, carnivores, équidés, rongeurs. Les manifestations cliniques rencontrées pour les différentes classes de mammifères sont résumées dans le tableau 9.

¹⁹ CNR des Rickettsies : <http://ifr48.timone.univ-mrs.fr/Fiches/Ehrlichia.html> (consulté le 04/08/08)

Les Ehrlichioses à *Ehrlichia* sp. sont des maladies animales avant d'être des maladies humaines (Dumler *et al.*, 1993). Le tableau 10 résume les différents aspects cliniques des ehrlichioses chez leurs hôtes respectifs. La gravité de la maladie varie d'un animal à l'autre.

Tableau 9 : Répartition, vecteurs, hôtes mammifères et pouvoir pathogène des différentes espèces de *Ehrlichia* sp.

(d'après Euzéby 2005 ; Parola et Raoult, 2001).

Les *Ehrlichia* rencontrées en France sont représentées en gras-grisé.

Bactérie	Ancienne denomination	Tropisme cellulaire	Hôte mammifère	Vecteur	Pathologie	Répartition géographique
<i>E. ruminantium</i>	<i>Cowdria ruminantium</i>	Cellules endothéliales	Ruminants : bovin, ovin Cervidés	<i>Amblyomma</i> sp.	Cowdriose ou heartwater maladie septicémique : fièvre brutale (41° C) qui rétrocede en quelques jours ou suivie d'autres symptômes nerveux ou digestifs. Forme suraiguë avec mort possible autopsie : épanchement thoracique et abdominal, hydropéricarde (plus fréquent chez les petits ruminants)	Afrique, Caraïbes
<i>E. canis</i>		Monocytes macrophages lymphocytes	Chien Autres canidés Chat	<i>R. sanguineus</i>	« pancytopenie tropicale canine » « typhus du chien » « fièvre hémorragique du chien » Fièvre d'apparition brutale, anorexie, perte de poids, léthargie,	Mondiale zones d'enzootie tropicales et sub-tropicales

					dyspnée, jetages, adénopathie généralisée, œdème, anémie non régénérative, thrombopénie, hémorragies	
<i>E. chaffeensis</i>		Monocytes, macrophages	Cervidés (réservoir) Canidés Chèvre Homme	Vecteur principal : <i>A. americanum</i> <i>D. variabilis</i> , <i>I. scapularis</i> , <i>A. testudinarium</i> <i>H. yeni</i>	Infection humaine souvent grave fièvre, anorexie, céphalées, myalgies, arthralgies, nausées, vomissements, douleurs abdominales, parfois éruption maculopapuleuse peu pathogène chez les animaux (porteurs sains)	États-Unis Europe ? Soupçons sérologiques Asie ? Identification moléculaire dans des tiques en Chine
<i>E. ewingii</i>		Granulocytes	Chien Homme	<i>A. americanum</i> <i>D. variabilis</i> ? <i>R. sanguineus</i> ?	Chez le chien : ehrlichiose cliniquement moins grave qu'une ehrlichiose à <i>E. canis</i> . Chez l'homme : infection proche de l'HEG à <i>A. phagocytophilum</i>	États-Unis
<i>E. muris</i>		Monocytes, macrophages	Rongeurs Autres espèces ? Homme ?	<i>H. flava</i> , <i>I. persulcatus</i> ?	Chez les souris de laboratoire anorexie, abattement, moins de 1 % de létalité Homme : sérologie évocatrice	Japon, Russie ?
<i>Ehrlichia</i> sp. souches HF et Anan		Monocytes, macrophages, éosinophiles	Souris Rat	<i>I. ovatus</i>	?	Japon
Agent de	Pourrait être	Monocytes	Homme	?	Signes cliniques	Venezuela

<i>l'ehrlichiose humaine du Venezuela</i>	une souche ou une sous-espèce de <i>Ehrlichia canis</i>				chez l'homme proches de ceux de <i>E chaffensis</i> (Perez <i>et al.</i> , 1996)	
<i>Candidatus E. walkerii</i>		Espèces identifiées dans des tiques par techniques moléculaires	?	<i>I. ricinus</i>	Pas de pathologie associée	Italie
<i>Ehrlichia sp. variant Schotti</i>			Chevreuil ?	<i>I. ricinus</i>		Pays-Bas

Tableau 10 : Répartition, vecteurs, hôtes mammifères et pouvoir pathogène des différentes espèces d'*Anaplasma sp.*

(d'après Euzéby 2005 et Parola et Raoult, 2001).

Les *Anaplasma* rencontrées en France sont représentées en grisé

Bactérie	Ancienne dénomination	Tropisme cellulaire	Hôte mammifère	Vecteur	Pathologie	Répartition géographique
<i>A. marginale</i>	Appartiennent depuis toujours au genre <i>Anaplasma</i>	Globules rouges	Bovins grands ruminants (cervidés, camélidés). Ovins caprins (infection inapparente)	<i>I. ricinus</i> <i>R. bursa</i> <i>R. sanguineus</i> Tabanidés (transmission mécanique)	Maladie sévère des bovins de 1 à 3 ans Forte poussée thermique (40-41° C) Affaiblissement, amaigrissement rapide, constipation. Anémie, ictère. Évolution plus ou moins rapide vers la mort guérison possible mais convalescence longue.	Endémique en zone tropicale et subtropicale Répartition mondiale
<i>A. ovis</i>			Ovins caprins		Peu pathogène	
<i>A. centrale</i>			Bovins		Peu pathogène	
<i>A. caudatum</i>			Bovins		Cf. <i>A. marginale</i>	

<i>A. bovis</i>	« <i>Rickettsia bovis</i> », « <i>Ehrlichia bovis</i> »	Phagocytes mononucléés	Bovins Autres mammifères?	<i>H. excavatum</i> , <i>R. appendiculatus</i> <i>A. variegatum</i> <i>A. cajennense</i> <i>H. truncatum</i>	« Rickettsiose générale bovine » en général bénigne, mais mort possible en zone tropicale Hyperthermie, abattement Anorexie, dyspnée, parfois toux sèche et quinteuse, tachycardie et diarrhée	Afrique, Amérique du Sud Iran, Inde
<i>A. platys</i>	<i>Ehrlichia platys</i>	Plaquettes : (jamais retrouvé dans d'autres cellules)	Chien Autres mammifères ?	<i>R. sanguineus</i>	« Thrombopénie infectieuse cyclique du chien » Fièvre, adénopathie généralisée, leucopénie et anémie modérée, surtout thrombopénie. Les épisodes de thrombopénie (3 à 4 j) se succèdent tous les 7 à 21 jours	États-Unis, Venezuela, Asie, Israël, Australie, Europe : notamment Espagne, Grèce, France, Allemagne, Italie.

6.1.2 Prévention

Il n'existe pas de vaccin, et la prévention de la transmission par piqûre de tique repose sur les mesures de protections individuelles.

6.2. Description épidémiologique

6.2.1. Morbidité

La fréquence de l'anaplasmose humaine est très mal connue puisque seule une minorité des infections fait l'objet d'un diagnostic étiologique et que les formes cliniques sont souvent non spécifiques d'allure pseudo grippales et bénignes.

En Europe, les infections à *Anaplasma phagocytophilum* sont connues chez les animaux depuis près de 50 ans. Chez les animaux, en

France, la séroprévalence peut atteindre 30 % chez les chevaux (Davoust, comm. orale 2003a) et 25 foyers ont été déclarés chez les bovins dans la période de 1998 à 2002 (Joncourt, comm. orale 2003). L'importance des ehrlichioses animales est variable suivant l'espèce en cause et la localisation géographique. Pour *Ehrlichia canis*, en France, la séroprévalence peut atteindre 9 % (Davoust, 2003a).

6.2.2. Mortalité

Il n'y a pas de données de mortalité par anaplasmose humaine en France.

6.2.3. Tendances évolutives

Il n'y a pas de données permettant d'estimer les tendances évolutives.

6.2.4. Vecteurs

Le réservoir d'*Anaplasma phagocytophilum* dans la nature est constitué par des rongeurs (*Peromyscus leucopus*) ou des mammifères (daim, mouton, vache). *A. phagocytophilum* a été retrouvé en France en Bretagne chez le mulot sylvestre (*Apodemus sylvaticus*). Il semble que le chevreuil pourrait intervenir en France (Joncour et Collin, comm. orale, 2003), ce que confirme une étude, à la fois sérologiques et moléculaires, menée en Suisse qui montre des taux d'infection élevés chez ce dernier (Liz *et al.*, 2002). En Europe, de 0,4 % à 66,7 % des *Ixodes ricinus* collectées en Europe sont porteuses d'ADN de *A. phagocytophilum* (Blanco et Oteo, 2002). Les variations sont importantes d'une région à l'autre mais la plupart des études montrent des taux de portage assez faibles et inférieurs à 10 % (Parola *et al.*, 1998b ; Derdakova *et al.*, 2003 ; Stanczak *et al.*, 2004 ; Hartelt *et al.*, 2004). En France, une étude menée dans des régions du Centre de la France a montré environ 1,3 % de portage. (Parola *et al.*, 1998b). La transmission se fait à l'homme par *Ixodes ricinus* en Europe et *A. phagocytophilum* a été trouvé chez des *Ixodes ricinus* collectées en France. De plus, de nombreuses espèces de tiques peuvent intervenir dans la transmission d'*A. marginale*, *A. centrale*, *A. caudatum* et *A. ovis*, notamment *Dermacentor andersoni*, *Boophilus annulatus* et, en France, *I. ricinus*, *R. bursa* et *R. sanguineus*. Aucune étude n'a pu démontrer l'existence d'une transmission transovarienne chez ces tiques (Kocan *et al.*, 1981 ; Stich *et al.*, 1989). Les hôtes les plus fréquents en France sont les bovins, les ovins et caprins et les chiens.

6.2.5. Conséquences socio-économiques

Les conséquences socio-économiques sont essentiellement liées aux maladies animales.

6.3. Informations disponibles dans les pays frontaliers

En Europe environ 50 cas ont été rapportés. Des séroconversions silencieuses à *A. phagocytophilum* sont constatées jusqu'à 14 % dans le sud-ouest de l'Allemagne, en Italie dans les Alpes (8,6 % chez des forestiers et de 5,5 % chez des chasseurs), en Belgique, 16 (7,4 %) se sont révélés séropositifs parmi des patients avec antécédents de borréliose de Lyme). Les co-infections avec *B. burgdorferi* *s.l* semblent fréquentes. En Italie, dans le parc national des Abruzzes, une séroprévalence à *Ehrlichia chaffeensis* de 4,5 % a été trouvée chez des forestiers²⁰.

6.4. Questions et recommandations en termes de LAV

- Différence de pathogénicité entre *A. phagocytophilum* et *Ehrlichia chaffeensis*.
- Importance épidémiologique et distribution géographique à préciser en France.
- Compétence d'autres Ixodes et réservoir principal d'*A. phagocytophilum* et *Ehrlichia chaffeensis*.

7. Bartonella

Dans ce chapitre ne sera pas traitée *Bartonella quintana* transmise par les poux qui est discutée dans le chapitre sur les infections transmises par les poux.

7.1. Rappel²¹

Les bactéries du genre *Bartonella* sont des micro-organismes intracellulaires facultatifs. Elles sont à l'origine de la maladie des griffes du chat. Le tropisme de ces bactéries pour les cellules endothéliales, qui semble corrélé à leur capacité à induire des lésions angioprolifératives (veruga peruana pour *B. bacilliformis*, et angiomatose bacillaire pour *B. henselae* et *B. quintana*).

²⁰ Santino, Iori, Sessa, Sulli, Favia, Del Piano. *Borrelia burgdorferi* *s.l.* and *Ehrlichia chaffeensis* in the National Park of Abruzzo. *FEMS Microbiol Lett.* 1998 Jul. 1, 164 (1):1-6.

²¹ CNR des rickettsies. http://ifr48.timone.univ-mrs.fr/Fiches/Bartonella_henselae.html

7.1.1. Rappel clinique

La maladie des griffes du chat ou lymphoréticulose bénigne d'inoculation est la bartonellose humaine la plus fréquente en France. Il s'agit d'une pathologie ubiquitaire, affectant principalement les enfants et les personnes immunodéprimées. Le plus souvent, elle fait suite au contact avec un chaton errant. La maladie est essentiellement liée à *Bartonella henselae*. L'infection survient de 7 à 60 jours après l'inoculation par griffure ou morsure de chat le plus souvent, parfois suite une griffure de ronces, après un contact avec un chien, peut être aussi après une piqûre d'*Ixodes ricinus*.

La maladie des griffes du chat se manifeste, dans la majorité des cas, par la survenue d'une adénopathie dans le territoire de drainage d'une lésion cutanée due à une griffure de chat. Lors du diagnostic on retrouve une lésion d'inoculation au point de griffure associée à l'adénopathie dans environ 60 % des cas. Cette adénopathie évolue spontanément vers la guérison après quelques semaines ou quelques mois, et reste insensible au traitement antibiotique. De ce fait, elle peut faire redouter une affection plus sévère en particulier la tuberculose ou un lymphome, ce qui justifie son exérèse fréquente. Chez environ 10 % des patients, l'adénopathie évolue vers une suppuration locale. Les formes sévères ou systémiques peuvent compliquer la maladie des griffes du chat dans 5 à 14 % des cas notamment des formes viscérales chez l'enfant avec adénopathies multiples et atteint hépatique et/ou splénique.

L'angiomatose bacillaire survient essentiellement chez les malades immuno-déprimés. Elle se manifeste par des lésions cutanées avec formation de pseudotumeurs angiomeuses, unique ou multiples, superficielles violacées, saignant facilement au contact, dermiques ou sous cutanées pouvant s'étendre aux tissus profonds notamment à l'os. Ces manifestations cutanées sont souvent associées à des lésions au niveau des différentes muqueuses, avec notamment possibilité de saignements d'origine digestive. L'angiomatose bacillaire peut également se manifester sous la forme d'une affection systémique, multiviscérale, intéressant notamment le foie, la rate, les poumons, le cerveau, la moelle osseuse, les ganglions.

La péliohe hépatique est une affection caractérisée par une prolifération des capillaires sinusoides hépatiques, conduisant à la formation de larges espaces vasculaires. Elle est liée à l'infection par *B. henselae* chez les immunodéprimés (sida, transplanté). Des lésions similaires ont été décrites dans la rate et les ganglions lymphatiques, d'où le terme proposé de péliohe bacillaire. La péliohe bacillaire peut être associée à des lésions d'angiomatose bacillaire, mais s'en distingue par l'absence de prolifération endothéliale.

De rares cas de bactériémies isolées à *B. henselae* ont été rapportés chez des immunodéprimés mais aussi chez des immunocompétents, et des endocardites à *B. henselae* sont diagnostiquées habituellement chez des patients porteurs d'une valvulopathie, et en contact avec des chats et représentent environ 20 % des cas d'endocardites à *Bartonella* ; 80 % sont dus à *B. quintana*.

Le diagnostic spécifique repose sur le diagnostic direct (culture de sang, de biopsies de peau ou de valve) avec mise en évidence directe de la bactérie sur coupes histologiques par immunohistochimie à l'aide d'un anticorps monoclonal ou sur frottis sanguins (détection directe dans les globules rouges), ou amplification génique par PCR et d'autre part sur le diagnostic indirect (sérologie, western blot et adsorption croisée).

La maladie des griffes du chat est insensible aux antibiotiques et repose sur les antalgiques et le drainage local. Les formes compliquées sont traitées par antibiotiques : association doxycycline-rifampicine.

7.1.2. Prévention

Traitement des chats infectés et contrôle de l'infestation par les puces.

7.2. Description épidémiologique

L'incidence de la maladie des griffes du chat est mal connue en France ainsi que la mortalité.

Le principal réservoir est le chat domestique chez qui on retrouve la bactérie dans les globules rouges. Au sein de la population féline, la transmission de *B. henselae* semble être assurée par *Ctenocephalides felis* (puce du chat), mais son rôle dans la transmission à l'homme n'a jamais été établi.

Des cas ont été décrits aux États-Unis suite à des piqûres de tiques. Récemment une étude a montré qu'*I. ricinus* est un vecteur compétent de *B. henselae*, mais il reste à évaluer la capacité d'*I. ricinus* de transmettre la bactérie au chat et à l'homme²².

²²Cotté, Bonnet, Le Rhun, Le Naour, Chauvin, Boulouis, Lecuelle, Lilin, Vayssier-Taussat. Transmission of *Bartonella henselae* by *Ixodes ricinus*. Emerg Infect Dis. 2008 Jul;14(7):1074-80.

8. Autres

D'autres pathologies sont susceptibles d'être transmises par les tiques en France.

Coxiella burnetti : à l'origine de la fièvre Q, essentiellement transmise à l'homme par voie aérienne ou par contact direct avec les animaux infectés, pourrait aussi être transmise par *Ixodes ricinus* et *Rhipicephalus sanguineus*. Le réservoir de la bactérie est large : mammifères, oiseaux et arthropodes, essentiellement les tiques chez qui la bactérie a été retrouvée²³. Les tiques transmettent la maladie aux mammifères domestiques mais leur capacité de transmission à l'homme n'est pas documentée.

Rickettsioses : plusieurs rickettsioses, à l'origine de diverses maladies chez l'homme, sont transmises en France par des tiques. Ces infections sont traitées dans le chapitre spécifique des rickettsioses.

²³ Fournier, Marrie, Raoult. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol.* 1998 Jul.; 36 (7): 1823-34.

Les rickettsioses transmises en France

1. Introduction

Les rickettsioses constituent un ensemble de maladies infectieuses (tableau 11) provoquées par des rickettsies qui sont des bactéries intracellulaires strictes, à coloration de Gram négatif. De nombreuses rickettsies ont été découvertes lors des 10 dernières années. Elles impliquent une transmission à l'homme par un arthropode vecteur qui selon la maladie (ou le groupe de maladies) peut être une tique (plus d'une dizaines de rickettsioses identifiées à ce jour), le pou de corps (le typhus exanthématique ou épidémique dû à *Rickettsia prowazekii*), une puce (typhus murin dû à *Rickettsia typhi* et transmis par la puce du rat, la fièvre boutonneuse à puces due à *Rickettsia felis* et transmise à l'homme par la puce du chat) ou une mite (la fièvre vésiculeuse due à *Rickettsia akari*). Les rickettsioses sont des zoonoses, à l'exception du typhus exanthématique dont l'homme est le seul hôte. Les tiques et les mites transmettent la maladie à l'homme lors de la morsure alors que pour les puces et le pou de corps la transmission a lieu par l'intermédiaire de leurs déjections. Tiques et mites transmettent les rickettsies à leur descendance par voie transovarienne et sont ainsi à la fois vecteur et réservoir.

L'expression clinique est polymorphe et associe un syndrome infectieux pouvant être sévère à une escharre d'inoculation pour les rickettsioses à tiques, une éruption cutanée et selon la rickettsie d'autres manifestations cliniques. On distingue ainsi les fièvres boutonneuses à tique, à puce, les formes typhiques (typhus exanthématique et typhus murin) et des formes vésiculeuses. Le diagnostic de confirmation des rickettsioses est difficile et nécessite le recours à un laboratoire spécialisé. La sérologie est la technique la plus utilisée pour le diagnostic des rickettsioses, l'immunofluorescence indirecte étant actuellement la technique de référence.

Cependant, il existe de nombreuses réactions croisées au sein du genre *Rickettsia*, le *Western blot* permettant de différencier les rickettsies entre elles. Les rickettsies, bactéries intracellulaires, ne peuvent être isolées sur les milieux usuels de culture et nécessitent le recours à des milieux spécifiques dans des laboratoires de niveau 3 de sécurité biologique. La détection moléculaire et l'identification des rickettsies par PCR et le séquençage sont sensibles et spécifiques et peuvent être réalisés selon la maladie et la phase clinique sur le sang, les biopsies cutanées (l'escarre étant la pièce de choix) ou même les tiques.

Le traitement repose sur une antibiothérapie empirique devant toute suspicion de rickettsiose avant la confirmation diagnostique. Les tétracyclines constituent le traitement de référence.

La prévention et la nature de la lutte antivectorielle varient selon le type de rickettsiose et donc du vecteur impliqué et son écologie :

- protection contre les piqûres de tiques : ports de vêtements longs, répulsifs sur la peau exposée, examen fréquent de la peau après passage en zone infestée, l'attachement des tiques devant durer 20 heures pour transmettre *R. conorii* ;
- lutte contre les poux de corps (voir « Le pou de corps », dans le chapitre « Les infections humaines transmises par les poux ») ;
- contrôle des populations de rongeurs impliqués (rats...).

Dans ce chapitre, nous passerons en revue les rickettsioses dont la transmission est documentée en France.

2. Les rickettsioses acquises en France

2.1. La fièvre boutonneuse méditerranéenne (*Rickettsia conorii*)

La fièvre boutonneuse méditerranéenne est une zoonose due à *Rickettsia conorii* subsp. *conorii*, transmise par la piqûre de la tique brune du chien *Rhipicephalus sanguineus* qui en est le réservoir. Chez la tique, la rickettsie est transmise de génération à génération par voie transovarienne. C'est une maladie urbaine et péri-urbaine endémique dans le pourtour

méditerranéen et en Afrique. En France, elle est endémique dans le sud-est du pays où son incidence est d'environ 48/100 000 habitants. Au Portugal, > 10 cas sont rapportés pour 100 000 habitants contre 5 à 10/100 000 en Espagne et en Italie. Tous les âges sont atteints. Entre 1996 et 2004, la fièvre boutonneuse méditerranéenne a représenté 56 % des cas de rickettsioses diagnostiqués par le Centre national de référence des *Rickettsia* en France. La fièvre boutonneuse méditerranéenne est une maladie saisonnière, estivale (mai à octobre), avec un pic de juillet à septembre, ce qui correspond à la période d'activité des formes immatures des tiques dont la piqûre indolore passe souvent inaperçue. Au sein d'une zone géographique l'incidence de la maladie peut varier comme à Marseille où l'incidence variait de 24,2 pour sa partie nord à 8,8 pour 100 000 pour sa partie sud-est (9,8/100 000 pour la partie centrale de Marseille). Cette distribution géographique était géographiquement associée à la présence de chien et aussi à une séroprévalence plus élevée chez ces derniers (51,4, 43,5 et 39,9 % respectivement). La question du réservoir de *R. conorii* n'est pas complètement résolue et il semble peu probable que la tique (*Rhipicephalus sanguineus*) en soit le seul réservoir. Le rôle de certains mammifères est discuté : le chien, qui semble plus être un porteur de tiques infectieuses pour l'homme qu'un réservoir, le lapin sauvage, le hérisson et d'autres petits rongeurs.

Dans une étude auprès de personnes en grande précarité de Marseille, la séroprévalence des anticorps vis-à-vis de *B. recurrentis*, *R. conorii* et *R. prowazekii* était supérieure à celle d'un groupe témoin (donneurs de sang), suggérant, dans cette population une exposition avérée à ces 3 agents infectieux (2 transmis par les poux et l'autre, *R. conorii*, par les tiques) ce qui attesterait d'un potentiel plus élevé de transmission de *R. conorii* dans cette population et aux piqûres de tiques en lien avec leur mode de vie.

Après une incubation d'environ 6 jours, le début est souvent brutal avec fièvre (100 %) supérieure à 39 °C (80 %). Une escarre d'inoculation unique au site de piqûre, la « tache noire » est présente dans 70 à 75 % des cas. Mais des formes cliniques avec plusieurs escarres ont été rapportées. Ensuite, survient quatre jours après une éruption maculo-papuleuse (97 %) qui se généralise en 1 à 3 jours et s'étend aux paumes des mains et à la plante des pieds, mais épargne le visage. Une asthénie et des algies diffuses sont associées. L'évolution est le plus souvent spontanément favorable en quelques jours. Une forme sévère, la fièvre boutonneuse méditerranéenne maligne, peut survenir dans 6 à 7 % des cas chez les sujets > 60 ans, diabétiques, alcooliques, tabagiques, immunodéprimés... L'éruption est alors souvent purpurique et fébrile avec ictère, hépatomégalie, infiltration pulmonaire, coagulation intra vasculaire disséminée et anomalies neurologiques. L'évolution en est mortelle dans 1/3 des cas soit environ 2 %

des cas. Une antibiothérapie administrée précocement prévient cette évolution. Des publications récentes suggèrent que la sévérité de la maladie est plus importante qu'auparavant. Les raisons de ce constat ne sont pas claires : meilleure reconnaissance de la maladie, virulence plus élevée, terrain plus favorable.

Le traitement de la fièvre boutonneuse repose sur les tétracyclines, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Les recommandations actuelles sont pour l'adulte 200 mg en une seule dose dans la forme simple. Pour l'enfant une monodose de doxycycline adapté au poids peut être prescrite l'alternative étant la josamycine pendant 10 jours. Il n'existe pas de vaccin contre la fièvre boutonneuse méditerranéenne. Les formes malignes de la fièvre boutonneuse méditerranéenne sont prises en charge en service adapté. L'antibiothérapie repose sur l'utilisation de doxycycline intraveineuse à la dose de 200 mg/j qui doit être poursuivie jusqu'à 7 jours d'apyrexie.

2.2. Le « Tibola » (*Rickettsia slovaca*)

Rickettsia slovaca est responsable de la *Tick-BORne LymphAdenitis* ou Tibola, également appelée « *Dermacentor-borne necrosis-erythema lymphadenopathy* » (Debonel) en Espagne. C'est l'une des principales rickettsioses en Europe. Elle a été décrite en France, Espagne, Portugal, Hongrie, Autriche, Slovaquie, République tchèque, Slovénie, Roumanie, Croatie et Bulgarie. Le Tibola est une zoonose, transmise par la piqûre des tiques du genre *Dermacentor* notamment *D. marginatus* et *D. reticulatus*. La tique en est également le réservoir, la rickettsie étant transmise de génération à génération par voie transovarienne.

Outre la France, *R. slovaca* a été détectée dans *D. marginatus* au Portugal, en Suisse, en Yougoslavie, en Slovaquie, en Ukraine, en Arménie et en Hongrie. 16 % des *D. marginatus* prélevés sur les sangliers (*Sus scrofa*) en France étaient porteurs de *R. slovaca*. Les tiques du genre *Dermacentor* sont abondantes dans les forêts, prairies, champs et steppes. Elles sont en embuscade sur la végétation, attendant le passage d'un hôte animal. Dans le sud de l'Europe, les *Dermacentor* adultes, qui piquent facilement l'homme, sont actifs en automne, hiver et au début du printemps, ce qui fait du Tibola une maladie saisonnière en période froide (88 %). Les *Dermacentor* piquent l'homme préférentiellement dans les zones couvertes de poils, notamment le cuir chevelu. Les patients de sexe féminin (59 %) et les enfants constituent la population la plus exposée.

Après une incubation de 6 à 7 jours, la maladie associe une escarre d'inoculation au cuir chevelu (100 % des cas) à des adénopathies cervicales

(100 % des cas), douloureuses dans 59 % des cas. Fièvre (12 % des cas) et éruption cutanée (6 % des cas) sont rares. L'évolution est spontanément favorable en quelques jours mais peut donner lieu à une alopecie résiduelle au site de piqûre (30 % des cas) ; une asthénie résiduelle peut persister jusqu'à 3 mois (17 % des cas). Le Tibola évolue spontanément vers la guérison ; le traitement repose sur une dose unique de doxycycline (200 mg chez l'adulte).

2.3. La fièvre boutonneuse à puces (*Rickettsia felis*)

La fièvre boutonneuse à puces (ou pseudo-typhus californien) due à *Rickettsia felis* est transmise à l'homme par la puce du chat *Ctenocephalides felis*. La fièvre boutonneuse à puces est une zoonose endémique dans de nombreuses régions du monde. Initialement confondue avec le typhus murin aux États-Unis, c'est une maladie bénigne dont le spectre clinique et la fréquence sont inconnus en France. Toutefois, la bactérie est extrêmement commune chez les puces de chat et de chien en France. Le principal vecteur et réservoir est *Ctenocephalides felis*, *R. felis* y étant transmise de génération à génération par voie transovarienne. Cette puce, principalement associée au chat, n'est pas spécifique d'hôte et peut piquer d'autres hôtes mammifères (chien, opossum, homme). *R. felis* a également été identifiée dans d'autres espèces de puces auxquelles l'homme peut être exposé : *Pulex irritans*, la puce spécifique de l'homme, *Ctenocephalides canis*, la puce du chien, et *Anomopsyllus nudata*, une puce de rat.

2.4. La fièvre africaine à tique *African tick bite fever* (*Rickettsia africae*)

Rickettsia africae est responsable de l'*African tick-bite fever*. Décrite dans les années 1930 en Afrique du Sud, l'*African tick-bite fever* a ensuite été confondue avec la fièvre boutonneuse méditerranéenne jusqu'aux années 1990. C'est actuellement la principale rickettsiose en Afrique subsaharienne et, par son incidence, l'une des plus fréquentes de toutes les rickettsioses boutonneuses. *R. africae* est également présent dans toutes les îles des Antilles dont la Guadeloupe et la Martinique et également à l'île de la Réunion.

L'*African tick-bite fever* est une zoonose transmise à l'homme par piqûre des tiques du genre *Amblyomma* qui en sont également le réservoir, la rickettsie étant transmise de génération à génération par voie transovarienne. Les *Amblyomma* sont peu spécifiques d'hôtes et piquent de nombreux mammifères à sang chaud dont l'homme. La piqûre est indolore

et passe souvent inaperçue. Ces tiques se nourrissent en attaquant en groupe les mammifères, en réponse à divers stimuli, ce qui explique que la maladie se présente souvent en cas groupés et que les patients peuvent être porteurs de plusieurs escharres d'inoculation. L'*African tick-bite fever* est une maladie rurale, endémique en Afrique sub-saharienne et dans l'île de la Guadeloupe. *R. africae* a été également identifiée dans des tiques dans les îles de la Réunion et de la Martinique. Dans certaines zones d'Afrique, la séroprévalence des anticorps contre *R. africae* dans la population atteint 80 %. Parmi les touristes exposés aux *Amblyomma*, le plus souvent dans les parcs animaliers, le taux d'attaque de la maladie varie de 4 à 14 %. Tous les âges sont atteints. L' *African tick-bite fever* est endémique tout au long de l'année en Afrique.

L'association fièvre-escharre d'inoculation au retour de zone d'endémie est spécifique du diagnostic clinique surtout si plusieurs escharres et/ou des cas groupés sont retrouvés. L' *African tick-bite fever* a, pour l'instant, toujours été rapportée comme bénigne. Une dose unique de doxycycline (200 mg chez l'adulte) peut accélérer la guérison.

2.5. LAR (*Rickettsia sibirica mongolitimonae*)

Rickettsia sibirica mongolitimonae est responsable du LAR (*Lymphangitis-Associated Rickettsiosis*). Le LAR est une rickettsiose décrite pour la première fois en 1996 par le CNR des Rickettsies. Jusqu'à présent, 10 cas ont été décrits dont 8 cas en France dans la région de Marseille. La tique-vecteur du LAR en France n'est pour l'instant pas identifiée bien que *R. sibirica mongolitimonae* ait été identifiée dans des tiques du genre *Hyalomma* en Chine et en Afrique. La maladie est caractérisée par une éruption fébrile avec escharre d'inoculation et survient au printemps dans la région marseillaise. Les patients présentent également plusieurs escharres, des adénopathies satellites de l'escharre, et/ou une lymphangite s'étendant de l'escharre à une adénopathie satellite. Cette maladie est bénigne.

2.6. Autres rickettsioses transmises ou pouvant être transmises sur le territoire français

Rickettsia helvetica : l'infection à *Rickettsia helvetica* reste pour l'instant mal décrite. Le Centre national de référence (CNR) des rickettsies a mis en évidence une séroconversion spécifique contre *R. helvetica* chez des patients français, italiens et thaïlandais présentant une fièvre anéruptive. Une association de *R. helvetica* avec des cas de myo-péricardite mortels et avec la sarcoïdose a été proposée mais non prouvée. Comme pour les autres

Rickettsia transmises par les tiques, les tiques jouent à la fois le rôle de vecteur et de réservoir car les *Rickettsia* sont transmises de génération à génération par voie transovarienne. *R. helvetica* a été retrouvée dans des *Ixodes ricinus*.

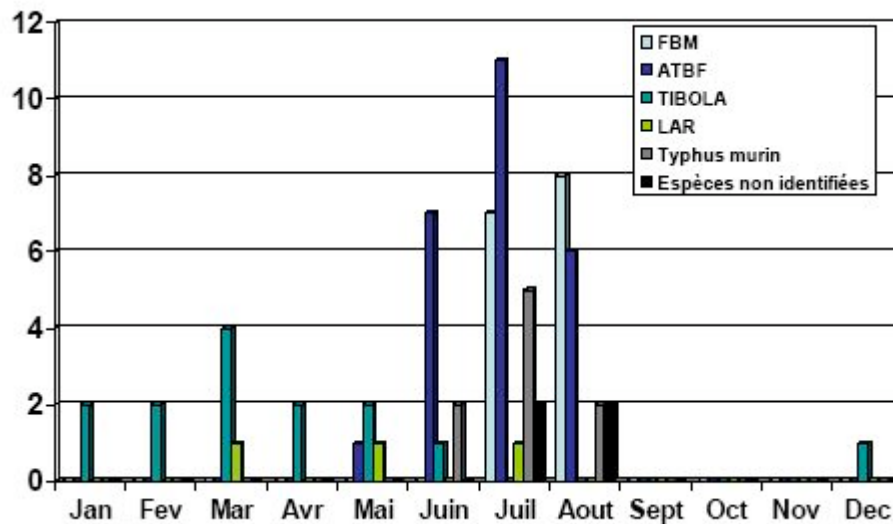
Rickettsia aeschlimannii retrouvée chez *Hyalomma* spp. et *Rhipicephalus appendiculatus* est présente en France, au Portugal, en Espagne, Russie et Afrique. Son rôle en pathologie humaine est mal précisé.

Rickettsia rickettsii, la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses due à *Rickettsia rickettsii*, est une rickettsiose potentiellement sévère avec une mortalité de 5 % environ. La tique est à la fois vecteur et réservoir et différentes tiques interviennent selon la région du continent américain : *Dermacentor variabilis* (la tique américaine du chien), *Dermacentor andersoni*, (la tique des bois) aux États-Unis ; *Rhipicephalus sanguineus*, au Mexique et *Amblyomma cajennense* retrouvé en Amérique du Sud et présente également en Guyane. La maladie se traduit par une fièvre éruptive dépourvue d'escarre d'inoculation et même d'éruption, dans environ 10 % des formes. L'association fièvre, érythème et céphalées survenant dans les 15 jours après un voyage en Guyane ou chez l'autochtone suivant une morsure, ou l'exposition à *A. cajennense* doit conduire à envisager une fièvre pourprée.

3. Activité de diagnostic du Centre national de référence des rickettsies (2006)

L'activité de diagnostic du Centre national de référence, bien que non exhaustive de l'ensemble des cas transmis en France, donne une idée de l'importance relative des différentes formes de rickettsioses qui surviennent en France et parmi celles-ci celles qui y sont acquises. Parmi les 5 239 patients testés au CNR des rickettsies en 2006, un diagnostic de rickettsiose a pu être posé pour 71 patients (1,3 %). Parmi ceux-ci, le diagnostic posé a été fièvre boutonneuse (*R. conorii*) chez 15 patients, *African tick-bite fever* (*R. africae*) chez 25 patients, *Tibola* (*R. slovaca*) chez 15 patients, LAR (*R. sibirica* subsp. *mongolitimonae*) chez 3 patients, typhus murin chez 9 patients, et infection par une espèce de *Rickettsia* non identifiée chez 7 patients (figure 10).

Figure 10 : Diagnostic d'infections à *Rickettsia* spp. par mois
(CNR des rickettsies, 2006)



Les lieux de contamination des patients atteints de fièvre boutonneuse méditerranéenne étaient les Bouches-du-Rhône chez 8 patients, le Maroc chez 2 patients, et le Gard, le Var, l'Ardèche, la Corse et le Portugal chez 1 patient chacun. Les lieux de contamination des patients atteints de fièvre africaine à tique *African tick-bite fever* étaient l'Afrique du Sud chez 23 patients et l'Éthiopie et le Botswana chez 1 patient chacun. Les lieux de contamination des patients atteints de Tibola étaient les Bouches-du-Rhône chez 6 patients, les Hautes-Alpes chez 2 patients, et le Vaucluse, la Drôme, l'Alsace, la Seine-Maritime, le Puy-de-Dôme, le département du Nord, et la Tunisie chez 1 patient chacun. Les lieux de contamination des patients atteints de LAR étaient les Bouches-du-Rhône chez 1 patient et la Mongolie chez 2 patients. Outre ces patients chez lesquels le diagnostic d'espèce a pu être fait, chez 4 patients l'espèce n'a pu être identifiée malgré le *Western blot* et l'adsorption croisée. Ces 4 patients avaient des titres sérologiques positifs et un tableau clinique évocateur de rickettsiose. Ces 4 patients avaient été contaminés dans le Limousin, en Alsace, dans les Pyrénées-Orientales et au Sri Lanka, respectivement.

4. Conclusion-Discussion

Les rickettsioses représentent un ensemble complexe de maladies infectieuses à vecteurs pour la plupart zoonotiques et endémiques (voire endémo épidémique pour certaines). Ce sont aussi des maladies mal

connues et reconnues. Leur distribution est mondiale mais varie avec l'écologie de la rickettsie, de son (ses) vecteur(s) et réservoir(s). Celles qui sont acquises (ou pourraient l'être) sur le territoire français sont au moins au nombre de huit (tableau 11). En France, la fièvre boutonneuse méditerranéenne est, en termes d'incidence et de sévérité, la plus importante d'un point de vue de santé publique alors que pour les autres l'importance quantitative en est mal documentée.

Les questions, dans une perspective d'amélioration de la lutte antivectorielle et de la prévention, sont nombreuses. Les plus prioritaires concernent :

- une meilleure connaissance de l'incidence, de la distribution géographique et des facteurs de risque des cas ce qui nécessite une meilleure reconnaissance et surveillance de la maladie chez l'homme ;
- une amélioration des connaissances sur les vecteurs et les réservoirs impliqués ainsi que leur écologie ;
- une amélioration des connaissances sur les facteurs de risque de survenue et les facteurs intervenant dans la dynamique et l'extension potentielle de ces infections, notamment climatique.

Bibliographie

PAROLA P., PADDOCK C. *et al.*, 2005 - Tick borne rickettsioses around the world : emerging diseases challenging old concepts. Clin Microbiol Rev 2005;18:719-56.

RAOULT D., WEILLER P. J. *et al.*, 1986 - Mediterranean spotted fever: clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases. Am J Trop Med Hyg 35: 845-850.

RAOULT D., TISSOT-DUPONT H. *et al.*, 1992 - Mediterranean spotted fever in Marseille : descriptive epidemiology and the influence climatic factors. Eur J Epidemiol 8: 192-197.

ROVEREY C., BROUQUI P. *et al.*, 2008 - Questions on Mediterranean spotted fever a century after its discovery. EID;14: <http://www.cdc.gov/EID/content/14/9/1360.htm>

RAOULT D., DUPONT H. T. *et al.*, 1993 - Mediterranean spotted fever in Marseille, France: correlation between prevalence of hospitalized patients, seroepidemiology, and prevalence of infected ticks in three different area. Am J Trop Med;48:249-56.

BROUQUI P., STEIN A. *et al.*, 2005 - Ectoparasitism and vector-borne diseases in 930 homeless people from Marseilles. *Medicine (Baltimore)*. Jan;84(1):61-8.

RAOULT D., ZUCHELLI P. *et al.*, 1986 - Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseille 1983-1984. *J Infect* 12: 111-116.

DE SOUSA R., NOBREGA S. D. *et al.*, 2003 - Mediterranean spotted fever in Portugal: risk factors for fatal outcome in 105 hospitalized patients. *Ann N Y Acad Sci* 990: 285-294.

RAOULT D. 1991 - Antibiotic treatment of Rickettsiosis, recent advances and current concepts. *Eur J Epidemiol* 7: 276-281.

RAOULT D., BERBIS P. *et al.*, 1997 - A new tick-transmitted disease due to *Rickettsia slovaca*. *Lancet* 350: 112-113.

RAOULT D, LAKOS A. *et al.*, 2002 - Spotless rickettsiosis caused by *Rickettsia slovaca* and associated with *Dermacentor* ticks. *Clin Infect Dis* 34: 1331-1336.

OTEO J. A., IBARRA V. *et al.*, 2004 - *Dermacentor*-borne necrosis erythema and lymphadenopathy: clinical and epidemiological features of a new tick-borne disease. *Clin Microbiol Infect* 10: 327-331.

SANOGO Y. O., DAVOUST B. *et al.*, 2003 - Prevalence of *Rickettsia* spp. in *Dermacentor marginatus* ticks removed from game pigs (*Sus scrofa*) in southern France. *Ann N Y Acad Sci* 990: 191-195.

RAOULT D., LA SCOLA B. *et al.*, 2001 - A flea-associated *Rickettsia* pathogenic for humans. *Emerg Infect Dis* 7: 73-81.

ROLAIN J. M., FRANC M. *et al.*, 2003 - Molecular detection of *Bartonella quintana*, *B. koehlerae*, *B. henselae*, *B. clarridgeiae*, *Rickettsia felis* and *Wolbachia pipientis* in cat fleas, France. *Emerg Infect Dis* 9: 338-342.

STEVENSON H. L., LABRUNA M. B. *et al.*, 2005 - Detection of *Rickettsia felis* in a New World flea species, *Anomiopsyllus nudata* (Siphonaptera: Ctenophthalmidae). *J Med Entomol* 42: 163-167.

RAOULT D., FOURNIER P. E. *et al.*, 2001 - *Rickettsia africae*, a tick-borne pathogen in travelers to sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 344: 1504-1510.

FOURNIER P. E., ROUX V. *et al.*, 1998 - Outbreak of *Rickettsia africae* infections in participants of an adventure race from South Africa. *Clin Infect Dis* 27: 316-323.

JENSENIUS M., FOURNIER P. E. *et al.*, 2003 - African tick-bite fever in travelers to rural sub-equatorial Africa. Clin Infect Dis 36: 1411-1417.

FOURNIER P. E., GOURIET F. *et al.*, 2005 - Lymphangitis-associated rickettsiosis, a new rickettsiosis caused by *Rickettsia sibirica mongolotimonae*: 7 new cases and review of the literature. Clin Infect Dis 40: 1435-1444.

Site du Centre national de référence des rickettsies:
http://ifr48.timone.univ-mrs.fr/Fiches/Autres_rickettsies.html

Centre national de référence des rickettsies. Rapport 2006.

Tableau 11 Rickettsioses selon la maladie, l'agent, le vecteur et la zone de répartition géographique
(cf. page suivante)

Maladie	Agent pathogène Vecteur principal	Aire géographique	Éruption	Escarre
Fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses	<i>R. rickettsii</i> <i>Dermacentor variabilis</i> <i>Amblyomma cajennense</i>	Amérique du Nord Amérique du Sud (Guyane)	Tronc, membres et palmo plantaire	0
Fièvre boutonneuse méditerranéenne	<i>R. conorii</i> <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Pourtour méditerranéen (France), Afrique, Asie	Tronc, membres et palmo plantaire	+
Fièvre boutonneuse d'Israël	complexe de <i>R. conorii</i> <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Pourtour méditerranéen dont France	Tronc, membres et palmo plantaire	Absence de tache noire
Fièvre d'Astrakan	complexe <i>R. conorii</i> « <i>R. conorii caspia</i> » <i>Rhipicephalus pumilio</i>	Astrakan	Oui	Absence de tache noire conjonctivite (30 %)
Fièvre du Queensland	<i>R. australis</i> <i>I. xodes holocyclus</i> , <i>I. tasmani</i>	Australie	Tronc, membres, palmo plantaire, souvent vésiculeuse	+ (65 %)
Fièvre à tique des îles Flinders	<i>R. honei</i> <i>Ixodes granulatus</i> (Thaïlande)	Australie, Thaïlande	purpura (43 %) adénopathies (55 %)	+ (25 %)
Fièvre à tique des îles Flinders, souche <i>marmionii</i>	<i>R. honei</i> « <i>marmionii</i> » <i>Haemaphysalis novaeguineae</i>	Est de l'Australie	oui (85 %), purpura (8 %) adénopathies (29 %)	+ (29 %)
Typhus sibérien	<i>R. siberica</i> <i>Dermacentor nuttallii</i>	Sibérie, Mongolie, Pakistan	Tronc, membres	+
Rickettsiose à tique du Japon	<i>R. japonica</i> <i>Ixodes ovatus</i>	Japon, Thaïlande	souvent hémorragique et prédominant aux extrémités	+
Rickettsiose à tique africaine	<i>R. africae</i> <i>Amblyomma variegatum</i> <i>Amblyomma hebraeum</i>	Afrique, Antilles, Réunion	dans 49 % des cas souvent vésiculeuse	multiples (54 %), adénopathies satellites
LAR	<i>R. sibirica mongolotimonae</i> <i>Hyalomma asiaticum</i> <i>Hyalomma truncatum</i>	Mongolie, France	présent (5/8), lymphangite	+ adénopathie satellite
TIBOLA	<i>R. slovaca</i> <i>Dermacentor marginatus</i> <i>Dermacentor reticulatus</i>	Slovaquie, France , Hongrie, Suisse	peu fréquent, possible « pseudo érythème migrant »	+ adénopathie satellite
Rickettsiose à <i>R. Helvetica</i>	<i>R. helvetica</i> <i>Ixodes ricinus</i>	France , Suisse, Slovaquie, Suède, Japon	0	0
Rickettsiose à <i>R. heilongjiangensis</i>	<i>R. heilongjiangensis</i> <i>Dermacentor silvarum</i>	Chine, Russie	Oui, adénopathies	+
Rickettsiose à <i>R. aeschlimannii</i>	<i>R. aeschlimannii</i> <i>Hyalomma marginatum</i>	Maroc, Zimbabwe, Niger, Mali	Généralisée	+
Rickettsiose à <i>R. parkeri</i>	<i>R. parkeri</i> <i>Amblyomma maculatum</i>	Sud des États-Unis	Généralisé + fièvre	Multiples
Fièvre boutonneuse à puces à <i>Rickettsia felis</i>	<i>R. felis</i> puce de chat : <i>Ctenocephalides felis</i>	Monde dont la France	Similaire typhus murin	0
<i>Typhus murin</i> à <i>R. typhi</i>	<i>R. typhi</i> puce du rat <i>Xenopsylla cheopis</i>	Monde et selon contact avec les rats	Fièvre et éruption maculo-papuleuse, érythémateuse	0
Thyphus épidémique à <i>R. prowaseckii</i>	<i>R. prowaseckii</i> poux de corps	Afrique, Asie, Amérique latine	Typhus et exanthème maculaire, maculo-papuleux ou pétéchial	0
Fièvre vésiculeuse à <i>Rickettsia akari</i>	<i>R. akari</i> mite : <i>Liponyssoides sanguineus</i>	États-Unis, Croatie, Slovaquie, Ukraine, Turquie, Afrique du Sud.	Fièvre et éruption vésiculaire	+ adénopathie satellite

Fièvre de la vallée du Rift

1. Introduction

La fièvre de la vallée du Rift ou FVR (*Rift valley fever* en anglais) est une arbovirose exotique due à un virus qui appartient à la famille des *Bunyaviridae* du genre *Phlebovirus* à ARN simple brin et de polarité négative (Swanepoel, Coetzer, 2004). Cette virose est une zoonose redoutable, présente essentiellement sur le continent africain et affectant surtout les ruminants domestiques et sauvages. En raison de la multiplicité des vecteurs potentiels (moustiques du genre *Aedes*, *Culex*...) de cette virose, de sa capacité à s'étendre au-delà de son foyer d'origine depuis plusieurs années et de l'accroissement de tous les facteurs, dont le réchauffement climatique, favorisant l'émergence de maladies infectieuses exotiques, la FVR figure parmi les maladies infectieuses fortement susceptibles d'émerger là où elle est inconnue jusqu'alors.

2. Situation actuelle de la fièvre de la vallée du Rift

La fièvre de la vallée du Rift est désormais pratiquement présente sur l'ensemble du continent africain à l'exception des pays nord du Magreb (Maroc, Algérie, Tunisie et Libye). Elle a été décrite dans tous les autres pays ou presque, soit simplement lors d'enquêtes sérologiques soit lors d'épizooties/épidémies quelquefois très importantes. Deux exemples pour illustrer ces épisodes importants :

- en 1950-51, en Afrique du Sud, plus de 500 000 avortements et plus de 100 000 morts chez les moutons ont été enregistrés au cours d'une épizootie de FVR qui reste parmi les plus sévères connues (Swanepoel, Coetzer, 2004) ;

– en 1977-78, ce sont plus de 200 000 cas humains estimés avec 598 morts qui ont été recensés à la suite de la première incursion de la FVR en Égypte, probablement liée à l’importation de chameaux infectés en provenance du Soudan voisin (Meegan, 1979).

La FVR a déjà aussi émergé hors du continent africain pour provoquer une importante épizootie/épidémie en 2000 dans la péninsule arabique (Arabie Saoudite et Yémen). Madagascar et très récemment l’archipel des Comores avec l’île française de Mayotte ont également connu des épisodes de circulation de FVR. À chaque nouvelle incursion, les études phylogénétiques ont pu montrer l’origine du virus en cause, soit à partir de l’Égypte soit à partir du Kenya et de la Tanzanie, à l’origine de deux grands groupes de virus de la FVR, le troisième groupe étant situé dans les pays de l’Afrique de l’Ouest : Sénégal, Mauritanie... (Sall, Zannotto *et al.*, 1999 ; Shoemaker, Boulianne *et al.*, 2002). Les épisodes de FVR les plus récents concernent :

- la Tanzanie, le Kenya et la Somalie au printemps 2007 ;
- le Soudan à l’automne 2007 ;
- l’Afrique du Sud et les pays limitrophes (Mozambique et Swaziland) au printemps 2008 ;
- l’archipel des Comores et l’île de Mayotte au printemps 2008 ;
- et Madagascar avec une importante épidémie toujours en cours avec une cinquantaine de cas humains fatals actuellement recensés²⁴.

Ce recensement indique donc une activité toujours importante du virus de la FVR avec, pour la première fois, une incursion dans un territoire d’outre-mer français, l’île de Mayotte.

3. Vecteurs et épidémiologie de la FVR

Plusieurs espèces de moustiques (principalement du genre *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*...) sont susceptibles de véhiculer le virus de la FVR ; le virus a été ainsi retrouvé chez plus de 40 espèces de moustiques capturés dans la nature (cité par Moutailler, Krida *et al.*, 2008). Il est désormais montré que des moustiques présents, parfois parmi les populations de moustiques les plus nombreuses, dans des pays autour du bassin méditerranéen (Tunisie et France), sont compétents pour transmettre le virus de la FVR, même si leur niveau de compétence exprimé en pourcentage de

²⁴ Ce chiffre est officieux, car les chiffres officiels du dernier bulletin de l’OMS daté du 18/04/08 font état de 17 personnes décédées.

femelles infectées reste plus faible que les espèces du continent africain : c'est le cas de moustiques du genre *Culex* (*C. pipiens*) ou du genre *Aedes* (*A. caspius*, *A. detritus*, *A. albopictus*) (Moutailler, Krida *et al.*, 2008).

Les espèces animales sensibles sont surtout les ruminants domestiques et sauvages et plus encore les plus jeunes parmi ces animaux ; ainsi la mortalité avoisine les 100 % chez les très jeunes agneaux ou chevreaux de moins de 8 jours. Le tableau 12 classe les espèces animales selon leur degré de sensibilité au virus de la FVR.

Tableau 12 : Sensibilité de l'homme et des animaux au virus de la fièvre de la vallée du Rift (d'après P. C. Lefèvre, 1989)

Hautement sensibles	Sensibles	Modérément sensibles	Faiblement sensibles (infection inapparente)	Résistants
Agneaux	Veaux	Bovins	Chameaux	Oiseaux
Chevreaux	Moutons	Chèvres	Chevaux	Reptiles
Chiots		Buffles	Porcs	Amphibiens
Chatons		Homme	Chiens	
Souris			Chats	
Hamsters			Cobayes	
			Lapins	

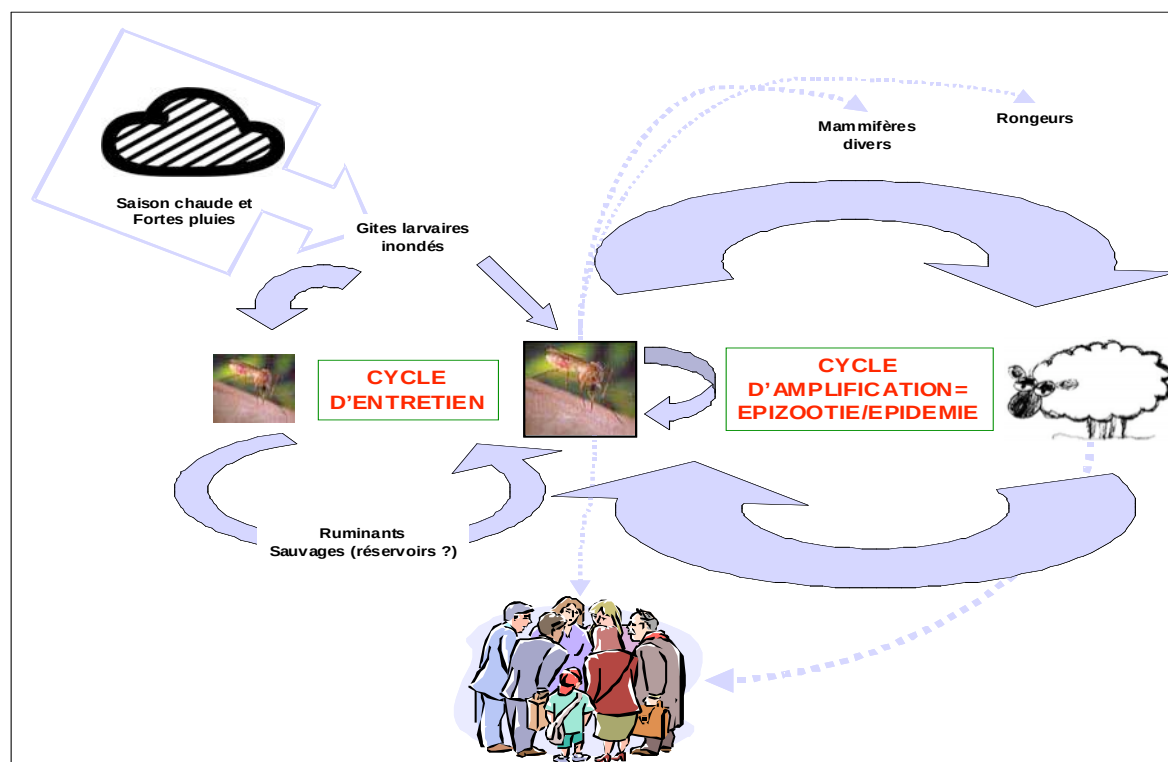
La survenue d'une épizootie/épidémie de FVR est souvent associée avec des histoires d'eau : saison des pluies, pluies diluviennes, mise en eau de barrages ou de canaux d'irrigation... propices à la pullulation des moustiques compétents pour la FVR. En revanche, les conditions de maintien du virus entre deux épisodes de FVR restent mal connues ; il est démontré que le virus peut être transmis, pour certaines espèces de moustiques du genre *Aedes*, à la descendance et se maintenir dans les œufs de moustiques pendant de longues périodes. Cette modalité correspondrait à une forme de résistance du virus aux conditions extérieures en profitant de l'éclosion des œufs infectés à la faveur de nouvelles pluies pour à nouveau se disséminer pour peu qu'il y ait dans l'entourage des espèces sensibles au virus et capables de l'amplifier via des virémies très élevées. Ainsi le cycle général de la FVR, représenté dans la figure 11 montre :

– un cycle d'entretien ou silencieux fait : 1) de contacts entre moustiques infectés et des animaux réservoirs (sans qu'il soit possible à l'heure présente de dire qui sont exactement ces animaux réservoirs :

ruminants sauvages ? rongeurs ?...); et 2) de la survie d'œufs infectés de moustiques dans les boues des étangs asséchés en période sèche ;

– un cycle d'amplification quand les conditions sont réunies (fortes pluies) pour permettre l'éclosion puis la pullulation de moustiques infectés en contact avec des animaux domestiques proches et les personnes en charge de ces animaux et capables d'amplifier le virus conduisant à une épizootie/épidémie.

Figure 11 : Cycle général de la fièvre de la vallée du Rift sur le continent africain (d'après P. C. Lefèvre, 1989)



Il est intéressant de noter qu'en Afrique australe, les conditions météorologiques favorables à la survenue des épizooties de FVR sont désormais relativement bien codifiées ; les « flambées » de FVR peuvent être ainsi prédites jusqu'à quelques mois à l'avance via des systèmes satellitaires d'enregistrement des données sur les phénomènes météorologiques et la végétation (Linthicum, Anyamba *et al.*, 1999).

4. La maladie chez l'Homme

La FVR est une zoonose redoutable, même si le pourcentage total de cas fatals lors des épidémies reste autour de 1 % de la population infectée. Parmi cette population, la plupart des personnes entrées en contact avec le virus ne développent aucun signe ou un syndrome pseudo-grippal pouvant passer inaperçu. Une proportion de personnes infectées comprise entre 5 et 20 % selon les publications développe des signes plus ou moins sérieux selon la focalisation du virus. Fièvre, hépatite aiguë souvent associée à des signes abdominaux et rénaux, troubles nerveux survenant 1 à 4 semaines après les premiers symptômes, manifestations hémorragiques et atteintes oculaires sont alors les signes caractéristiques d'une épidémie de FVR chez l'Homme, comme cela a pu être montré lors de l'épidémie de FVR en Arabie Saoudite et au Yémen (Madani, Al-Mazrou *et al.*, 2003). Dans cette étude, sur les 683 patients hospitalisés avec signes cliniques, 95 soit 13,9 % sont décédés : la mortalité a été plus fréquemment associée aux patients présentant des saignements, des troubles nerveux et/ou un ictère.

5. La maladie chez l'animal

La FVR chez l'animal peut revêtir différentes formes selon l'âge, l'espèce et le statut physiologique des animaux infectés par le virus. Chez les très jeunes animaux, c'est la forte mortalité sans vrais signes annonciateurs qui dominera. Chez les animaux plus âgés (plus de 2 semaines), le symptôme le plus évident sera une forte fièvre ($> 42^{\circ}\text{C}$) plus ou moins accompagnée par différents autres signes : inappétence, ictère, diarrhée fétide et sanguinolente, jetage nasal mucopurulent et teinté de sang... Une proportion variable d'animaux va mourir : entre 5 à 60 %, avec une plus faible mortalité chez les animaux les plus âgés. Si la contamination survient au moment de la gestation, le signe le plus évocateur de la FVR sera les avortements massifs à tel point que les Anglo-Saxons ont surnommé ces vagues d'avortements par le terme *abortion storm* qui surviennent à tous les stades de la gestation.

6. Transmission

La fièvre de la vallée du Rift est une virose d'évolution aiguë avec une période d'incubation courte tant chez l'animal que chez l'homme, souvent seulement de quelques heures à quelques jours. La virémie est très rapide, plutôt fugace puisqu'elle ne dure que quelques jours (maximum une dizaine de jours mais généralement moins dans la plupart des cas), mais atteint des pics élevés de l'ordre de 10^8 à 10^{10} particules virales par ml de sang. Ces virémies importantes favorisent les repas infectants chez les moustiques compétents et contribuent ainsi à la dissémination et à la pérennisation de la maladie.

Il existe deux modalités principales de transmission de la FVR à l'homme : soit par piqûres de moustiques infectés, soit par contact direct avec des animaux infectés et/ou malades, essentiellement les ruminants domestiques. D'autres modalités plus marginales ont été évoquées sans que leur importance épidémiologique ait pu être réellement évaluée ; c'est le cas notamment de la transmission par le lait cru, souvent citée mais rarement authentifiée. Il est important de noter aussi que le virus de la FVR est responsable d'infections de laboratoire, d'où la nécessité de travailler ce virus en conditions confinées de niveau 3 (catégorie « BSL3 »). En revanche, il n'y a pas de transmission interhumaine directe démontrée notamment chez le personnel hospitalier en charge des malades atteints de FVR.

Les modalités de transmission entre animaux sont similaires avec cependant une prépondérance de la transmission directe d'animal à animal notamment lors des avortements massifs survenant après l'introduction du virus dans une population de ruminants via un moustique infecté ; cette transmission directe d'animal à animal explique le caractère épizootique (flambée) que revêt la FVR dans un bassin de production donné.

7. Le diagnostic de la FVR

Chez l'animal, outre le diagnostic épidémiologique et clinique qui doit faire la différence entre différentes infections susceptibles d'entraîner des mortalités brutales des jeunes animaux et/ou des avortements massifs, le diagnostic de la FVR au laboratoire se fait selon deux modalités complémentaires :

- le diagnostic direct avec l'isolement du virus ou plus fréquemment, maintenant, la recherche de l'ARN viral par RT-PCR par PCR conventionnelle ou en temps réel ;

- le diagnostic indirect avec la recherche des anticorps spécifiques du virus de la FVR dans le sérum des animaux suspects ou chez l'Homme : soit les IgM présentes entre le 4^e jour et le 40-60^e jour après l'infection signant donc une infection récente et en conséquence une circulation virale récente ; soit les IgG qui apparaissent un peu plus tardivement mais persistent pendant une longue période, conférant à l'animal ou à l'Homme infecté une très longue et forte immunité contre une ré-infection. Parmi ces anticorps, les anticorps neutralisants dirigés contre les glycoprotéines G_C et G_N sont importants pour la protection et sont utilisés pour la technique sérologique de référence, la séro-neutralisation virale, très spécifique mais nécessitant la manipulation du virus vivant.

8. Prévention et contrôle de la fièvre de la vallée du Rift

Les mesures visant à contrôler les vecteurs sont peu efficaces et ne sont qu'un palliatif en cas d'épizootie de FVR. Seule la vaccination permet un contrôle effectif de la maladie. À l'heure actuelle, les seuls vaccins disponibles pour les animaux sont notamment produits en Afrique du Sud et sont au nombre de deux : un vaccin vivant produit à partir de la souche *Smithburn* et un vaccin inactivé. Le vaccin vivant a l'avantage d'induire une immunité solide et durable après une seule injection, mais possède l'inconvénient d'avoir un pouvoir pathogène résiduel chez la brebis ou la chèvre gestante en provoquant des avortements et/ou des malformations fœtales. Le vaccin inactivé a l'avantage de ne présenter aucun effet adverse, mais l'immunité induite par ce vaccin est de courte durée et nécessite des rappels annuels. Il est recommandé pour une utilisation chez les animaux gravides ou dans des régions où la présence de la FVR est très récente.

Compte tenu de la gravité de la FVR et de son caractère zoonotique, à l'échelle d'une région ou d'un pays, la déclaration de foyers de FVR est obligatoire auprès de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) et de l'OMS ; la notification de la FVR est alors accompagnée par des mesures sanitaires visant à éviter la dissémination de la maladie, en particulier par le contrôle des mouvements des animaux et des produits animaux, selon les recommandations établies par l'OIE (Gerdes, 2004).

9. La situation actuelle dans l'océan Indien

La FVR est présente actuellement dans certains pays et îles de l'océan Indien depuis le début de l'année 2008 : c'est le cas de Madagascar et de l'archipel des Comores, incluant l'île française de Mayotte. Dans les deux cas, les situations sont très changeantes puisque la FVR sévit en ce moment. Pour ces deux régions, il a été clairement démontré que des vecteurs compétents pour le virus de la FVR sont bien présents sur ces îles.

9.1. Madagascar

Madagascar a connu par le passé plusieurs épizooties/épidémies de FVR avec une première véritable épizootie remontant au début des années 1990 (Morvan J., Fontenille D. *et al.* et coll., 1991), alors que le virus de la FVR avait été déjà isolé quelques années plus tôt (Mathiot, Ribot *et al.*, 1984), démontrant une évolution enzootique de la FVR dans ce pays entrecoupée par des épizooties/épidémies à intervalles réguliers, à l'instar de l'épisode actuel de 2008. Jusqu'à présent, l'épizootie, actuelle, selon le dernier bulletin officiel de l'OMS²⁵, sévit dans plusieurs régions de la grande île de Madagascar avec un nombre important de cas humains : 418 cas suspectés et recensés au 18 avril 2008 dont 17 décès ; parmi ces cas suspects, 59 ont été confirmés par le laboratoire de référence, l'Institut Pasteur de Madagascar. L'épizootie animale a été déclarée officiellement à l'OIE²⁶ le 9 avril 2008 avec un premier foyer dans un élevage bovin avec une réponse sérologique IgM positive, signant une infection récente de l'élevage. Des moustiques infectés (cycle d'entretien) seraient à l'origine de la résurgence de la maladie selon le rapport transmis à l'OIE. Les mesures mises en place sont : le contrôle des vecteurs par la mise en place d'une lutte antivectorielle, le contrôle des mouvements des animaux, un suivi sérologique et virologique de l'épizootie, mais pas de vaccination envisagée au moment de l'émission du rapport.

9.2. L'archipel des Comores

A priori, l'origine de la FVR dans l'archipel des Comores est différente de la situation à Madagascar puisque la FVR était inconnue à ce jour dans l'Archipel. Selon le rapport transmis à l'OIE par les autorités

²⁵ http://www.who.int/csr/don/2008_04_18a/en/index.html

²⁶ http://www.oie.int/wahid-prod/public.php?page=weekly_report_index&admin=0

françaises le 14 mai 2008²⁷, la source de la maladie serait due à l'importation illégale d'animaux infectés par le virus de la FVR en provenance des îles de l'Union des Comores (notamment d'Anjouan), elles-mêmes probablement infectées à la suite d'importations d'animaux malades en provenance de l'Afrique australe dont le Kenya où sévissait fin 2007 un épisode important de FVR.

9.3. L'île de Mayotte

À la Réunion et à Mayotte, l'évolution des flambées épidémiques d'Afrique de l'Est et de Madagascar ont été suivies avec attention dès que l'épidémie d'Afrique de l'Est a été confirmée officiellement (Cire Réunion Mayotte, 2008). La prise en charge, mi-2007, à Mayotte, suite à une évacuation sanitaire, d'un jeune garçon résidant en Grande Comore, atteint de la forme neurologique de la maladie, a conforté cette perception d'un risque d'émergence de la fièvre de la vallée du Rift à Mayotte lié à une possible circulation de ce virus aux Comores (Cire Réunion Mayotte, 2008). De plus la connaissance d'observations, toutefois mal étayées, d'un nombre anormalement élevé d'avortements au sein du bétail comorien n'a fait que renforcer cette perception d'un risque nouveau pour Mayotte. Cela a conduit les services vétérinaires de Mayotte à mettre en œuvre une étude sérologique sur un échantillon de sérums prélevés fin 2007 sur les bovins de Mayotte (prélèvements réalisés régulièrement dans le cadre des plans de contrôles) et sur des sérums de caprins importés illégalement d'Anjouan. Cette première étude a permis la mise en évidence d'anticorps anti-FVR sur 13 bovins sur les 79 testés et sur 4 chèvres (sur 29 testées).

Afin de confirmer une réelle circulation du virus sur l'île de Mayotte, des bovins qui ne présentaient pas d'anticorps anti-FVR fin 2007 ont été de nouveau prélevés en mars 2008. Sur 18 bovins prélevés, la présence d'anticorps anti-RVF a été retrouvée sur 1 animal, signant ainsi formellement la circulation récente du virus dans le cheptel de Mayotte. De plus, sur 12 chèvres élevées localement testées en 2008, 9 avaient également des anticorps anti-FVR. Une enquête sérologique a alors été menée par la Direction des affaires sanitaires et sociales de Mayotte, en lien avec les services vétérinaires, chez les personnes vivant à proximité des cheptels concernés. Elle a confirmé que quelques professionnels travaillant au contact d'animaux de cheptels (4 personnes) présentaient également des anticorps anti-FVR. Si dans 3 cas, le contact semblait ancien (présence d'IgG isolées), l'une des personnes concernées, un professionnel très exposé notamment aux liquides biologiques des animaux (mode de contamination le plus fréquent pour la fièvre de la vallée du Rift), présentait des IgM

²⁷ http://www.oie.int/wahid-prod/public.php?page=weekly_report_index&admin=0

témoignant d'une infection récente. Sur la base de ces éléments, le laboratoire du Centre hospitalier de Mayotte (CHM) a testé rétrospectivement pour la FVR, 217 sérums de patients conservés dans sa sérothèque. Il s'agissait de sérums de personnes qui avaient consulté au CHM pour un syndrome d'allure grippal, entre le 1^{er} septembre 2007 et le 31 mai 2008. Pour tous ces patients la recherche de paludisme, chikungunya, dengue et leptospirose s'était révélée négative lorsque le diagnostic avait été évoqué par les cliniciens. À la fin mai 2008, 9 des 217 (4,1 %) sérums ainsi testés par le laboratoire du CHM avaient révélé soit la présence de virus de la FVR (RT-PCR positive pour 6 personnes) soit un marqueur d'infection récente (présence d'IgM dans 3 cas). Le Centre national de référence des arbovirus a confirmé ces résultats. Les personnes infectées étaient majoritairement des hommes (8/9, 87,5 %), l'âge médian (extrêmes) était de 22 ans (16-46). La répartition temporelle montrait : 1 cas ayant présenté des signes cliniques en septembre 2007, 4 cas en janvier 2008, 3 cas en mars 2008 et 1 cas en mai 2008.

Les cas étaient dispersés sur l'ensemble des 4 grandes régions de l'île avec toutefois 2 cas survenant chez des personnes résidant dans un même quartier du grand Nord. Une exposition à un facteur de risque potentiel au virus de la FVR a pu être recherchée chez 8 des 9 personnes infectées. Des expositions ont été retrouvées pour 5 personnes : activité en lien avec les animaux (3 personnes), consommation de lait cru local (1 cas), contact indirect avec un avorton animal (1 personne). Pour les 3 autres cas, pour lesquels aucune exposition à des animaux ou produits animaux n'a été retrouvée, l'enquête a permis d'identifier la présence de très nombreux gîtes larvaires dans l'environnement immédiat de leur résidence. Le tableau clinique était dans tous les cas un syndrome grippal. Seul un patient par ailleurs atteint d'une cirrhose post-hépatite B a présenté des signes hémorragiques. L'évolution clinique a été favorable chez toutes les personnes infectées. Des travaux complémentaires sont actuellement en cours. Il s'agit d'une part du typage phylogénique à partir des sérums des 6 personnes virémiques au moment du prélèvement. Par ailleurs, une recherche sérologique sur 304 sérums d'animaux tirés au sort sur l'ensemble du territoire a permis de mettre en évidence une prévalence de 10,5 % dans le cheptel bovin de Mayotte. La confirmation de la circulation autochtone du virus de la FVR à Mayotte a conduit les autorités de Mayotte à émettre des recommandations en termes de surveillance épidémiologique et de prévention de cette maladie (Cire Réunion Mayotte, 2008).

9.3.1. La surveillance épidémiologique

Celle-ci repose pour l'essentiel sur le laboratoire du CHM. Cette surveillance a pour but d'objectiver la circulation du virus chez l'homme, y compris hors saison des pluies, tout en proposant aux cliniciens d'intégrer

cette infection virale dans leur démarche diagnostique. À cette fin, la surveillance repose sur la recherche systématique par confirmation biologique d'une infection par le virus FVR, CHIK ou dengue ou encore de la leptospirose en fonction du contexte clinique et après élimination du paludisme par test optimal® négatif. C'est sur la base des résultats biologiques que le laboratoire du CHM signalera à la DASS de Mayotte les cas positifs (RT-PCR positive ou présence d'IgM) qui conduiront à la mise en œuvre d'investigations et d'actions de santé publique.

9.3.2. Mesures de prévention et de protection

C'est bien le contact rapproché avec les animaux et plus particulièrement avec leurs liquides biologiques, directement ou indirectement ou par l'intermédiaire d'aérosols, qui constitue le facteur de risque de contamination le plus important. Par conséquent, il est préconisé de porter des gants et des vêtements de protection adaptés en cas de participation à une activité d'abattage, et de faire attention au moment de manipuler des animaux malades, à leurs tissus ou leurs liquides biologiques. Par ailleurs, tous les produits animaux (sang, viande et lait cru notamment) doivent être soigneusement cuits avant d'être consommés. Enfin, il est conseillé d'adopter des mesures de prévention contre les proliférations de moustiques (individuelles et communautaires) et de protection contre leurs piqûres. La préfecture de Mayotte a émis un avis le 2 juin 2008, rappelant les mesures de précautions à mettre en œuvre pour limiter les risques de contracter la fièvre de la vallée du Rift, notamment en cas de participation à des abattages ou en lien avec la consommation de viande en provenance d'animaux malades.

10. Discussion

Compte tenu des éléments précités : 1) nombreux moustiques vecteurs du virus incluant des moustiques déjà présents sous des latitudes tempérées et parfois en grand nombre (Moutailler, Krida *et al.*, 2008) ; 2) virémies de courte durée mais très élevées ; 3) démonstration de la capacité du virus à coloniser de nouveaux territoires comme l'ont démontré les émergences de la fièvre de la vallée du Rift en Mauritanie, en Égypte, à Madagascar, dans la péninsule arabique ; et 4) réchauffement climatique source de modifications de la distribution des vecteurs potentiels notamment (Pépin, Boireau *et al.*, 2007), le virus de la fièvre de la vallée du Rift figure parmi les virus émergents potentiels dans les pays où le virus est inconnu actuellement, en particulier l'Europe.

Vu ce potentiel émergent les agences internationales et nationales en lien ou à la demande des autorités sanitaires ont mis en œuvre des analyses de risque sur le danger d'introduction et de diffusion du FVR en raison de son caractère zoonotique marqué. En France, une évaluation de risque centrée sur l'île de Mayotte est en cours sous l'égide de l'Afssa. C'est l'introduction d'animaux malades dans un pays indemne (par rapport à l'introduction du virus via des personnes infectées, ou via des moustiques infectés ou par l'intermédiaire de produits animaux infectés) qui a été identifiée comme la modalité d'introduction la plus probable, à l'exemple de l'épisode actuel dans l'archipel des Comores ou des épizooties dramatiques de FVR en Egypte au milieu des années 1970 (Meegan, Hoogstraal *et al.*, 1979).

Les premiers éléments disponibles à Mayotte ont montré une circulation du virus de la FVR à la fois chez l'animal et l'homme indiquant un réel potentiel de transmission autochtone et épidémique. Cette situation nouvelle appelle à l'actualisation des modalités de diagnostic de la maladie animale et humaine et sa mise à disposition localement, la mise en place d'un système de surveillance épidémiologique en santé animale et humaine coordonnée pour identifier le plus rapidement possible une éventuelle émergence et limiter ainsi ses conséquences, et par un investissement en recherche fondamentale et appliquée. Il s'agit notamment d'évaluer : 1) l'importance de la circulation aussi bien en santé animale qu'humaine, les sources d'introduction, les réservoirs, les modes de transmission, les populations à risque et le rôle des vecteurs ; 2) décrypter les facteurs de virulence du virus ; 3) développer des vaccins animaux et humains et/ou des traitements anti-viraux efficaces, sans effets adverses et simples d'emploi ; et 4) mieux connaître l'écologie virale (réservoir, vecteurs...).

Bibliographie

Cire Réunion Mayotte, 2008 - Confirmation de la circulation à Mayotte du virus de la vallée du Rift : mise en évidence d'une maladie émergente sur ce territoire. Bulletin épidémiologique de la Réunion Mayotte (Epirem) ; 3 : <http://www.reunion.sante.gouv.fr/epidemiologie/epirem-3.pdf>

GERDES G. H., 2004 - Chapter 2.1.8. Rift Valley Fever. In: OIE, editor. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals (mammals, birds and bees). Fifth Edition ed. Paris, Office international des épizooties : 185-94.

LEFEVRE P. C., 1989 - La fièvre de la vallée du Rift. *Annales de Médecine vétérinaire*;133:453-63.

LINTHICUM K. J., ANYAMBA A. *et al.* et coll., 1999 - Climate and satellite indicators to forecast Rift Valley fever epidemics in Kenya. *Science*;285(5426):397-400.

MADANI T. A., AL-MAZROU Y. Y. *et al.* et coll., 2003 - Rift Valley Fever Epidemic in Saudi Arabia: Epidemiological, Clinical, and Laboratory Characteristics. *Clinical Infectious Diseases*;37(8):1084-92.

MATHIOT C., RIBOT J. J. *et al.* et coll., 1984 - Rift valley fever and Zinga virus: a pathogenic arbovirus in man and animal new for Madagascar. Fièvre de la vallée du Rift et virus Zinga: un arbovirus pathogène pour l'homme et l'animal nouveau pour Madagascar. *Archives de l'institut Pasteur de Madagascar*;51(1):125-33.

MEEGAN J. M., 1979 - The Rift Valley fever epizootic in Egypt 1977-78. I. Description of the epizootic and virological studies. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*;73(6):618-23.

MEEGAN J. M., HOOGSTRAAL H. *et al.*, 1979 - Moussa MI. An epizootic of Rift Valley fever in Egypt in 1977. *Veterinary Record*;105(6):124-25.

MORVAN J., FONTENILLE D. *et al.* et coll., 1991 - Possible rift valley fever outbreak in man and cattle in Madagascar. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*;85(1):108.

MOUTAILLER S., KRIDA G. *et al.* et coll., 2008 - Potential Vectors of Rift Valley Fever Virus in the Mediterranean Region. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* (DOI:10.1089/vbz.2008.0009).

PEPIN M., BOIREAU P. *et al.*, et coll., 2007 - Émergence des maladies infectieuses animales et humaines. *inra Productions Animales*;20(3):199-206.

SALL A. A., ZANOTTO P.M.D.A. *et al.* et coll., 1999 - Genetic reassortment of Rift Valley fever virus in nature. *Journal of Virology*;73(10):8196-200.

SHOEMAKER T., BOULIANNE C. *et al.* et coll., 2002 - Genetic analysis of viruses associated with emergence of Rift Valley fever in Saudi Arabia and Yemen, 2000-01. *Emerging Infectious Diseases*;8(12):1415-20.

SWANEPOEL R., COETZER J. A., 2004 - Rift Valley fever. In: Coetzer JA, Tustin RC, editors. *Infectious Diseases of Livestock*. 2nd Edition ed. Cape Town, Oxford University Press Southern Africa,: 1037-70.

La leishmaniose humaine et canine en France

La leishmaniose est une infection parasitaire des cellules du système des phagocytes mononucléés, due à des trypanosomatidés du genre *Leishmania*. Chaque espèce leishmanienne a son cycle parasitaire propre qui comporte un ou plusieurs hôtes mammifères, et un vecteur obligatoire, insecte diptère. Les leishmanies ne connaissent pas de stade libre au cours de leur cycle de vie. Elles présentent peu de diversité génétique et semblent ne pas évoluer. La seule source de variabilité des leishmanies est due à une expression inconstante de leurs gènes.

1. France métropolitaine

La maladie en France métropolitaine est due exclusivement à *Leishmania infantum* zymodème MON-1, véhiculé par deux espèces de phlébotome, *Phlebotomus perniciosus* et *P. ariasi*. Les foyers français métropolitains sont exclusivement zoonotiques (le chien domestique est le réservoir).

Trois foyers confluents peuvent être identifiés :

- un foyer autour de Marseille et Nice et qui s'étend jusqu'en Italie ;
- un foyer situé au nord de Montpellier dans les Cévennes ;
- un foyer centré sur Perpignan, commun à la France et à l'Espagne ;
- un foyer corse, mal connu, mais bien présent ;
- quelques foyers ectopiques sans importance épidémiologique à ce jour pour l'homme existent en dehors du pourtour méditerranéen (cf. le réservoir canin).

1.1. Le vecteur

Le vecteur est un phlébotome du genre *Phlebotomus* dans « l'Ancien Monde » et *Lutzomyia* dans le « Nouveau Monde ». Les phlébotomes en Europe transmettent également des virus du genre *Bunyavirus* (Toscana et *Sicilian Sand Fly* en particulier). La leishmaniose est uniquement transmise par les phlébotomes. Après s'être infesté, le phlébotome est contaminant au bout d'une période de quinze jours et le reste toute sa vie, soit 6 mois en moyenne. Cette spécificité est physiologique : les phlébotomes ont une hématophagie de type telmophage, se nourrissant d'un mélange de sang et de lymphes, au contraire des moustiques. Chez le réservoir canin, les leishmanies sont présentes dans les vaisseaux lymphatiques superficiels, d'où l'importance du chien dans le cycle parasitaire de ce foyer. Chez l'homme, les *Leishmania* dermatotropiques (*L. infantum* et *L. donovani*) sont certes prépondérantes dans les organes profonds du système des phagocytes mononucléés, mais elles se rencontrent également dans la peau saine, et *a fortiori* lésée. Chez l'homme, les parasitémies peuvent aussi être persistantes (en particulier lors de co-infection VIH non contrôlée, cf. *infra*). À noter que la transmission interhumaine par l'intermédiaire d'échange de seringues a été évoquée dans la littérature (Alvar, Jimenez, 1994 ; Campino, Santos-Gomes *et al.*, 1994).

La transmission de l'infection est donc fortement liée aux particularités écologiques et biologiques du vecteur :

- la maladie est rencontrée dans des zones où la végétation permet au phlébotome de passer la journée à l'abri du soleil, de la sécheresse ou de l'humidité excessives, et des courants d'air : zones rurales avec des vieux murs ou des rochers anfractueux, ou au contraire zones de constructions bétonnées mal entretenues offrant des refuges plus urbains ;
- la période d'infestation en métropole correspond à la période de reproduction du phlébotome : mai à septembre voire octobre.

Depuis 1998, la Mission interministérielle de l'effet de serre établit des prédictions concernant les conséquences d'un potentiel réchauffement du climat en France. Parmi les objectifs de cette mission, des prédictions concernant la santé humaine et animale sont mises à jour lors de la publication de chaque rapport. Dans le rapport de 2000, un chapitre était consacré aux maladies vectorielles (Rhodain, 2000). Sous l'hypothèse d'un réchauffement moyen sur le territoire national de 2 °C, plus marqué au sud et en été, le rapport estimait très probable une augmentation du nombre de phlébotomes en France, et une augmentation de l'incidence des maladies transmises par ce vecteur : arboviroses et leishmanioses viscérales. En l'absence d'une augmentation de la pluviométrie globale pendant plusieurs années, une extension géographique du foyer vers le nord était prédite. La leishmaniose était considérée dans ce rapport comme le deuxième risque potentiel de maladie émergente pour la santé humaine par ordre décroissant, juste après la maladie de Lyme.

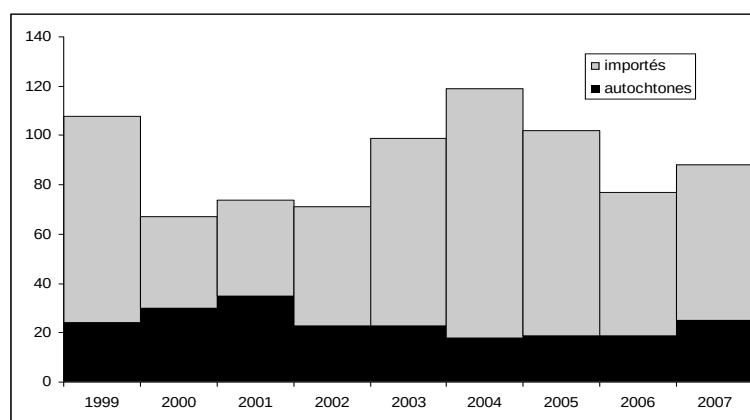
1.2. La maladie chez l'homme

1.2.1. Cas rapportés en France

Si l'incidence et la prévalence de l'infection en France métropolitaine ne sont pas connues avec exactitude, la surveillance exercée par le CNR des *Leishmania* indique que chaque année de 1998 à 2007, entre 80 et 120 cas lui sont notifiés. L'exhaustivité des données du CNR avoisinerait les 60 % par rapport au PMSI avec, certes des réserves concernant les données issues du PMSI car des épisodes récurrents surviennent chez un même patient (CNR des *Leishmania*, 2007). Ainsi, dans l'hypothèse la plus élevée (60% d'exhaustivité), entre 130 et 200 cas cliniques seraient diagnostiqués chez l'homme chaque année en France métropolitaine. Leur grande majorité est importée (figure 12, tableau 13). Parmi les cas dits importés figurent des patients contaminés en Guyane (la moitié des patients environ pour l'année 2007, tableau 13). Les cas autochtones sont pour une majorité des cas de leishmaniose viscérale alors que les cas de leishmaniose cutanée ou muqueuse autochtones sont identifiés plus rarement (tableau 13).

La carte 2 indique les cas des 10 dernières années notifiés au CNR en métropole selon la région de diagnostic. Les chiffres élevés des régions Paca et Languedoc-Roussillon reflètent majoritairement les cas endémiques. De même pour la région Rhône-Alpes dont la partie sud-ouest correspond à l'extrémité du foyer cévenol. Ailleurs les notifications correspondent à des cas importés, notamment en Île-de-France. Le chiffre élevé de la région Lorraine correspond au grand nombre de cas de leishmaniose cutanée importés de Guyane par des militaires suivis au retour par l'hôpital d'Instruction des armées de Metz.

Figure 12 : Nombre de cas de leishmaniose humaine diagnostiqués en France métropolitaine et recensés par le CNR de 1999 à 2007



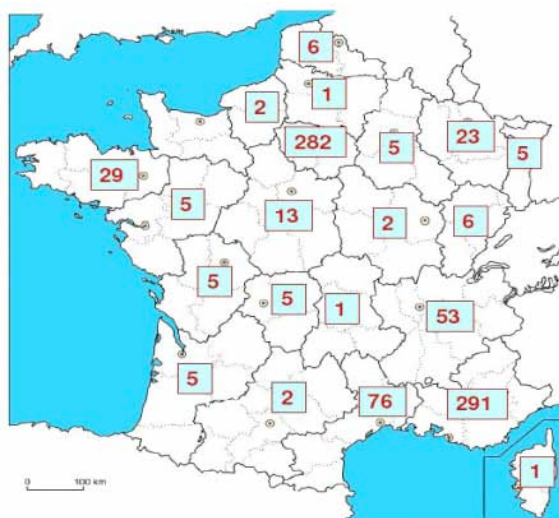
Si les effectifs de cas autochtones en France métropolitaine sont limités et la surveillance incomplète, on note qu'en 2007 leur nombre était supérieur aux années précédentes (tableau 10). Par ailleurs le nombre de cas de leishmaniose viscérale augmente en 2007 de 16 à 22. Les cas proviennent des départements situés dans la zone d'endémie leishmaniose connue. (CNR 2007). Les cas de leishmaniose/sida avaient tendance à décroître en France depuis 2004 (8 à 10 par an jusque 2003 à 4 en 2006). En 2007, 7 cas ont à nouveau été notifiés, dont 5 autochtones. Par ailleurs, pour la leishmaniose cutanée et muqueuse autochtone, quatre cas ont été répertoriés par le CNR en 2006 et 2007 après des années à chiffres nuls en 2004 et 2005.

Tableau 13 : Cas autochtones et importés de leishmaniose en métropole selon les données du Centre national de référence des leishmanies
(rapport CNR 2007)

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Cas autochtones (France métropolitaine)	LV	22	30	31	18	20	18	19	16	22
	LC	1	0	4	4	2	0	0	3	1
	LM	1	0	0	1	1	0	0	0	2
Cas importés (en France métropolitaine)	LV	3	6	3	5	5	8	6	7	7
	LC	17	22	33	34	50	60	60	43	34
	LC Guyane	62	9	3	9	21	32	17	8	21
	LM	2	0	0	0	0	1	2	0	0
Origine non précisée										1
Total cas déclarés en France métrop.		108	67	74	71	99	119	102	77	88

LV : leishmaniose viscérale ; LC : leishmaniose cutanée ; LM : leishmaniose multiviscérale.

Carte 2 : Nombre de leishmanioses autochtones et importées notifiées au CNR des *Leishmania* de 1998 à 2007 par région
(source CNR des *Leishmania*, Rapport 2007)



1.2.2. Prévalence de l'infection

Outre les données du CNR, des études ponctuelles locales donnent des informations sur la situation de la leishmaniose pour des zones limitées. Une étude de prévalence de l'infection par WB a été réalisée en 1996-1997 à partir des dons de sang du centre de transfusion sanguine de Monaco. Sur 565 échantillons de sang analysés, 76 sont positifs, soit 13,4 %. Parmi les 76 positifs, une parasitémie est mise en évidence chez 16 personnes. Dans les régions méditerranéennes françaises, on estime la prévalence du portage du parasite chez l'homme à environ 15 % en moyenne, avec une grande variabilité géographique (Le Fichoux, Quaranta *et al.*, 1999). Une enquête de prévalence a été réalisée dans le foyer cévenol en 1999 à partir des entrants de la clinique de Ganges (Guillemaud, 2000). L'enquête porte sur 477 personnes. 4 % des sérums présentent une réaction positive ou douteuse à l'immunofluorescence et 17,7 % une réaction positive à l'électrophorèse. Dans les Alpes-Maritimes, de 1918 à 2007, 178 cas de leishmaniose viscérale ont été diagnostiqués dont 29 % chez des enfants et 31 % chez des patients infectés par le VIH (Marty, Izri *et al.*, 2007).

1.2.3. Les caractéristiques de la maladie

L'incubation de la maladie est en moyenne de trois à six mois. L'atteinte peut être généralisée à l'ensemble des viscères, mais pas systématiquement à l'inverse du chien. Le portage chronique asymptomatique est fréquent. Les patients co-infectés par le VIH et les porteurs symptomatiques de leishmanies présentent une parasitémie persistante absente chez les porteurs asymptomatiques non VIH, chez lesquels les parasites sont retrouvés uniquement en position intraviscérale profonde (Dedet, 1999). Les patients co-infectés par le VIH peuvent être séronégatifs pour la leishmaniose.

En France métropolitaine, la majorité des cas humains autochtones sont atteints de leishmaniose viscérale due à *L. infantum* (cf. *supra*). *L. infantum* MON-1 est viscérotrope chez l'homme, et occasionnellement dermatrope selon l'état immunitaire de la personne infestée. Des souches leishmaniennes peuvent ainsi modifier leur tropisme lors de co-infection VIH. La modification la plus fréquente est dans le sens d'une viscéralisation de souches considérées comme dermatropes, donc de l'apparition de formes plus graves de la maladie (Dereure, Pratlong *et al.*, 1998b).

À l'origine maladie infantile, la leishmaniose atteint depuis le début des années 1990 des adultes dont le système immunitaire est affaibli : personnes infectées par le VIH, en traitement anticancéreux de longue durée ou ayant subi une transplantation. Chez ces personnes contrairement aux enfants habituellement atteints, le traitement de la leishmaniose s'avère difficile et les molécules classiques peuvent être inefficaces si

l'immunodéficience n'est pas contrôlée. Ces nouveaux malades, adultes, sont le plus souvent des personnes infectées depuis parfois de nombreuses années, asymptomatiques, chez lesquelles le parasite se multiplie soudainement et brutalement à la faveur d'une diminution de l'immunité cellulaire. Dans le cas particulier des personnes infectées par le VIH, l'infection leishmanienne peut précéder ou suivre l'infection virale. Ainsi, l'incidence de la leishmaniose humaine aurait été multipliée par 5 entre 1975 et 1995 pour la seule zone des Cévennes (Bassenne, Pratlong *et al.*, 1996).

Chez l'adulte, la maladie se manifeste par une hyperthermie modérée cyclique ou non, une asthénie et un amaigrissement progressifs, une toux sèche, une spléno-hépatomégalie, une anémie, une leucopénie et une thrombopénie à l'origine de syndromes hémorragiques (Deniau, Houin, 1999). En l'absence de traitement, le décès survient en un à deux ans. Compte tenu du bon accès aux soins en métropole et du contrôle possible de l'infection VIH chez les co-infectés, la létalité attribuable à la leishmaniose en France métropolitaine est nulle à ce jour.

Chez l'enfant, la majorité des cas survient entre deux et sept ans. Les symptômes sont semblables à ceux de l'adulte, avec une prédominance de la splénomégalie qui déforme rapidement l'abdomen.

Le traitement de la leishmaniose humaine en France repose sur les antimonies, mais ceux-ci sont désormais supplantés par l'amphotéricine B, en particulier sous formes liposomales moins toxiques. La miltéfosine, développée initialement dans des indications cancérologiques puis dans le traitement des leishmanioses viscérales en particulier en Inde, dispose d'une ATU pour la France. Son usage en monothérapie est déconseillé en raison du développement de souches résistantes. Elle est parfois utilisée chez les patients co-infectés VIH ne répondant pas à l'amphotéricine ou aux antimonies (Dujardin, Campino *et al.*, 2008).

Il n'existe à ce jour aucun vaccin, et aucune molécule n'a fait la démonstration de son efficacité dans une utilisation prophylactique. La prévention individuelle repose sur des mesures de protection contre les piqûres de phlébotomes : répellents, phlébotomaire (moustiquaire à mailles serrées).

1.3. L'infection canine

En France métropolitaine le réservoir principal du parasite est le chien qui est infestant pour de nouveaux phlébotomes bien avant l'apparition des premiers symptômes. Les chiens porteurs asymptomatiques constituent donc un réservoir important de la maladie, tout comme les chiens symptomatiques non traités. Le rôle des chats et de carnivores sauvages (renards) a été évoqué, mais semble à ce jour peu ou pas contributif.

La prévalence de l'infection chez le chien est connue à travers des enquêtes ponctuelles. La prévalence dans certains micro-foyers atteint 25 % à 30 % de la population canine. La prévalence est très hétérogène au sein des zones enzootiques, y compris à l'échelle des cantons ou des communes. La maladie est la plus répandue dans les zones du pourtour méditerranéen, superposable à l'infection humaine (carte 3). Des foyers « ectopiques » sont connus depuis longtemps dans la vallée de la Loire et autour de Limoges (Houin, Deniau *et al.*, 1975).

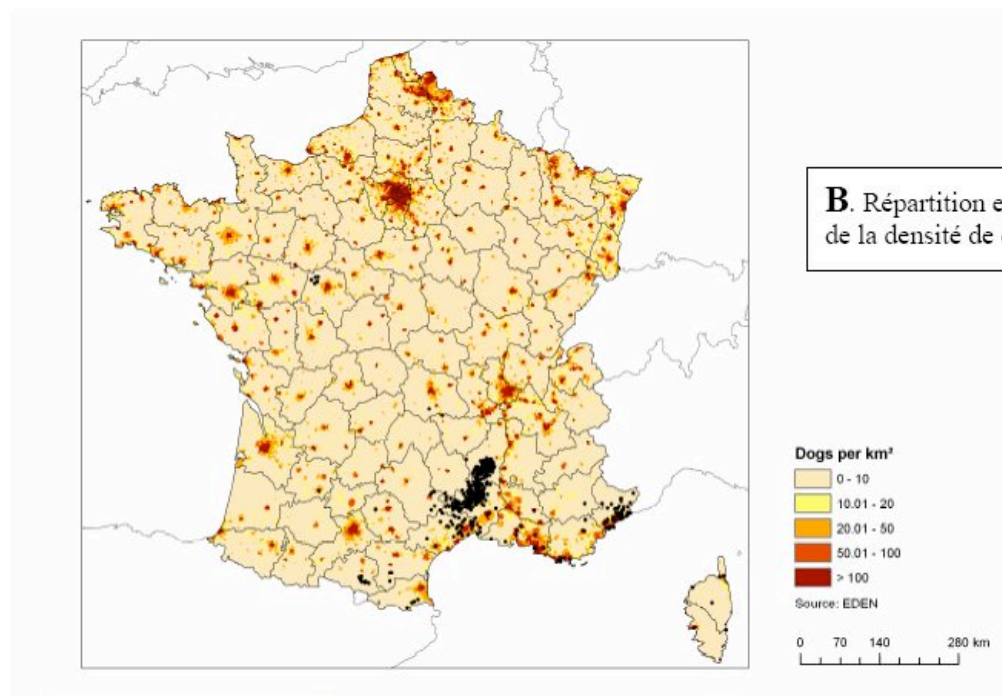
Une analyse des facteurs associés à la leishmaniose canine est réalisée par le CNR à partir des données rétrospectives sur les cas autochtones survenus entre 1965 et 2005 ($n = 439$ dans 371 localités) qui ont été intégrées dans un système d'informations géographiques (carte 3). Si la distribution des cas est indépendante de la densité canine, la majorité des cas apparaît localisé entre 200 et 600 mètres d'altitude, dans des zones où les précipitations sont inférieures à 200 mm durant la période de transmission et les températures minimales estivales entre 12 et 15 °C, hivernales entre 0 et 6 °C. D'autres facteurs géographiques sont à l'étude dont l'occupation des sols, la végétation dans la perspective d'une modélisation géographique de la distribution de la maladie (données Programme Eden et CNR des *Leishmania*).

Avec le réchauffement climatique, l'épidémiologie de la leishmaniose canine évoluerait depuis quelques années avec une extension du foyer méditerranéen à un triangle Andorre-Nice-Lyon (Afssa, 2005). Cependant, cette affirmation ne s'appuie pas sur l'analyse de l'évolution de la prévalence ou de l'incidence via un système de surveillance. De nouveaux foyers pourraient s'établir en lien avec l'implantation récente de phlébotomes à des latitudes élevées (Afssa, 2005). L'Afssa, néanmoins, considère les conséquences de cette extension négligeables à faibles pour l'Homme en raison du délai entre l'apparition d'un foyer canin et la transmission de la maladie à l'Homme. La prévalence au niveau d'un foyer évolue au cours du temps en fonction des interventions de contrôle mais aussi environnementales. Ainsi deux enquêtes sérologiques réalisées en 1994 et 2007 dans l'Ariège (CNR des *Leishmania*, 2007) indiquent que la séroprévalence est passée de 11,1 % à 2,7 % dans les villages de vallée alors qu'elle a augmenté de 1,4 % à 11,3 % pour les villages de pente. La baisse dans les villages de vallée est attribuée à l'utilisation des colliers insecticides à la deltaméthrine (51 % des chiens en portaient en 2007 contre aucun en 1994) alors que l'accroissement de la prévalence dans les villages de pente pourrait être liée à l'accroissement de la température (1 % d'augmentation entre 1994 et 2007).

Contrairement à l'homme, il n'existe pas de formes strictement cutanées ou viscérales de leishmaniose. La maladie est toujours systémique. Lors de l'apparition des premiers symptômes, quelle que soit leur

localisation, l'atteinte est déjà multiviscérale. Le délai d'incubation est très difficile à établir chez le chien mais serait de quelques mois à plusieurs années (Bourdoiseau, 2000). La maladie chez le chien se caractérise par une altération marquée de l'état général avec une perte de poids, une asthénie, une cachexie, des adénopathies multiples, une alopecie extensive et une onychogriphose. L'insuffisance rénale est de règle. L'uvéite est un signe rare mais fortement évocateur.

Carte 3 : Répartition de la densité canine en France et des foyers de leishmaniose canine répertoriés (noir)
(source : CNR des *Leishmania*, Montpellier, 2007)



Le traitement majoritairement employé chez le chien est l'association allopurinol-antimoniote de méglumine. D'autres molécules ont montré leur efficacité (allopurinol seul, association spiramicine-métronidazole, dompéridone, marbofloxacin, miltefosine ou l'amphotéricine B). L'allopurinol en monothérapie est celui qui a fait l'objet du plus grand nombre d'études. Il faut noter cependant qu'aucun traitement ne conduit à la disparition des parasites chez le chien. Les chiens traités peuvent rechuter. Pour éviter cela, les vétérinaires prescrivent l'allopurinol en continu (généralement une semaine par mois). Le traitement du chien a fait l'objet de recommandations par l'OMS en 1996 (WHO, 2008). Elles mentionnent de façon nette le risque de transmission à l'homme de résistances provenant de

souches hébergées par des chiens traités et recommande de ne pas traiter les chiens avec les mêmes médicaments que ceux employés chez l'homme. Plus récemment, la miltéfosine a reçu une AMM pour les chiens en Espagne, au Portugal et en Grèce en monothérapie malgré les réserves émises par plusieurs experts et les recommandations de l'OMS.

Il n'existe aucun vaccin disponible chez le chien. En revanche, plusieurs antiparasitaires externes disposent d'une AMM pour la protection des chiens contre les piqûres de phlébotomes sous diverses présentations galéniques (collier, spray, *spot-on*, etc.). Leur prix peut cependant être prohibitif pour certains propriétaires. L'étude réalisée dans l'Ariège indique que l'utilisation de colliers insecticides à la deltaméthrine, avec une couverture de 51 % des chiens, est associée à une baisse sensible de la prévalence (CNR, 2007).

2. Leishmanioses en Guyane

Entre 1982 et 2005, on recense une moyenne de 145 ± 85 cas diagnostiqués en Guyane chaque année (données CNR, 2007). On estime, cependant, que le nombre réel de cas se situerait plutôt vers 600 par an. Les populations à risque sont le plus souvent des travailleurs clandestins non immuns qui disposent de peu de moyens de prévention. Ils exercent une pression importante sur l'environnement (déforestation) qui se traduit directement par une augmentation du risque d'exposition aux vecteurs.

La Guyane est considérée comme une zone endémique pour la leishmaniose cutanée localisée (Rotureau, Couppie *et al.*, 2007). La plupart des cas se caractérisent par une lésion ulcérée sur une portion découverte d'un membre chez un homme jeune infecté au cours d'activités professionnelles diurnes en forêt guyanaise. Les autres formes cutanées sont rares en Guyane.

Les formes cliniques varient en fonction de l'espèce de *Leishmania* en cause (Reithinger, Dujardin *et al.*, 2007). Cinq espèces de leishmanies sont transmises en forêt sur l'ensemble de la Guyane (Rotureau, Couppie *et al.*, 2007). L'espèce *L. guyanensis* est responsable d'environ 96 % des cas : en 2007, sur 80 souches identifiées en Guyane, 69 appartenaient à l'espèce *L. guyanensis*, 6 à l'espèce *L. braziliensis*, 4 à l'espèce *L. amazonensis* et 1 à l'espèce *L. lainsoni* (CNR, 2007). La répartition géographique des nouveaux cas s'avère fortement hétérogène et liée à l'exploitation des mines d'or : en 2004, le taux d'incidence le plus

élevé en Guyane était de 25 % chez les orpailleurs clandestins de Saint-Elie (Rotureau, Joubert *et al.*, 2006).

La leishmaniose viscérale n'a jamais été diagnostiquée chez l'homme en Guyane. Cependant les formes viscérales sont présentes dans les zones limitrophes de la Guyane, et en particulier de façon sporadique dans l'état brésilien du Pará et de manière endémique dans le Maranhão. De plus, *L. infantum* (responsable de leishmanioses viscérales) a été récemment observée pour la première fois en Guyane chez un chien importé d'Europe, mais aucune transmission vectorielle n'a été mise en évidence dans son entourage (Rotureau, Ravel *et al.*, 2006). Enfin, l'adaptabilité des parasites et de certains vecteurs et/ou réservoirs est propice à des modifications des caractéristiques épidémiologiques de la maladie à plus long terme.

3. Discussion, perspectives, recommandations

En métropole la zone d'implantation du vecteur semble s'étendre au-delà de la zone méditerranéenne historique. Des études rigoureuses manquent pour l'affirmer et établir les limites géographiques de cette extension. Une modélisation de la distribution géographique de la leishmaniose canine sera de ce point de vue utile (travail en cours, CNR 2007).

La population canine est numériquement stable, et de plus en plus médicalisée en zone urbaine. Cependant, la possibilité d'utiliser la miltefosine hors AMM (et donc importée illégalement) pour le traitement des chiens infectés constitue un risque de sélection de souches leishmaniennes résistantes et de dissémination secondaire (Dujardin, Campino *et al.*, 2008).

En zone rurale, beaucoup de chiens restent non traités et contribuent à l'entretien de l'enzootie en métropole.

L'utilisation locale d'insecticide chez le chien semble un moyen efficace de prévention de la leishmaniose canine et gagnerait à être pratiquée de manière plus systématique, voire dans le cadre de programme de lutte avec une évaluation de l'impact.

La maladie humaine était en régression en métropole jusqu'en 2006 et les difficultés thérapeutiques liées à la co-infection VIH-leishmaniose semblent à ce jour maîtrisées. Cependant, il s'agit d'une situation potentiellement évolutive à moyen ou long terme. La spécificité

physiologique du vecteur constitue une limitation de fait de l'extension de la zone à risque. En revanche, le déplacement possible du vecteur canin peut conduire à l'apparition de leishmaniose à *L. infantum* dans des zones habituellement indemne, vers l'Amérique du Sud en particulier (Rotureau, Ravel *et al.*, 2006).

La priorité, en termes de LAV, semble la réalisation d'une cartographie précise du vecteur en France, en particulier des foyers dits ectopiques, afin de promouvoir dans ces zones la lutte contre le vecteur et la protection du réservoir contre le vecteur (afin d'éviter la création ou la pérennisation de nouveaux foyers).

En Guyane, au cours des prochaines années, la répartition et la fréquence des différentes espèces de leishmanies pourraient être modifiées en raison :

- des importants changements environnementaux liés à l'activité humaine observés en Guyane au cours des 10 dernières années ;
- des adaptations de certaines populations vectorielles à l'habitat humain ;
- des risques d'importation de nouvelles espèces/souches de leishmanies à partir de pays voisins en lien avec la diversification et l'augmentation des flux migratoires humains.

Bibliographie

AFSSA, 2005 - Rapport sur l'évaluation du risque d'apparition et de développement de maladies animales compte tenu d'un éventuel réchauffement climatique : 25-7.

ALVAR J. et JIMENEZ M., 1994 - Could infected drug users be potential *Leishmania infantum* reservoirs? AIDS;8:854.

BASSENNE I., PRATLONG F. *et al.*, 1996 - La leishmaniose humaine en Cévennes : étude rétrospective 1933-1994. Med.Mal.Infect. 1996; 26:1164-8.

BOURDOISEAU G., 2000 - La leishmaniose. In Parasitologie clinique du chien. Neva ed., Créteil : 325-62.

CAMPINO L., SANTOS-GOMES G. *et al.*, 1994 - The isolation of *Leishmania donovani* from an aids patient in Portugal: possible needle transmission. Parasite, 1:391-2.

CNR des Leishmania. Rapport annuel d'activité 2007. Montpellier, 30 p.

DEDET J. P., 1999 - Les leishmanioses : tendances actuelles. Proceed.WSAVA, Lyon Sept, CD-Rom.

DENIAU M., HOUIN R., 1999 - Manifestations cliniques et biologie des leishmanioses viscérales. In : Les leishmanioses. Ellipses ed, Paris : 161-72.

DEREURE J., PRATLONG F. *et al.*, 1998b - Haemoculture as a tool for diagnosing visceral leishmaniasis in HIV-negative and HIV-positive patients : interest for parasite identification. Bull. WHO 76;2:203-6.

DUJARDIN J. C., CAMPINO L. *et al.*, 2008 - Spread of vector-borne diseases and neglect of leishmaniasis, Europe. Emerg. Infect. Dis.;14(7) :1013-8.

GUILLEMAUD L. 2000 - Leishmaniose humaine : Séroprévalence d'une population asymptomatique. Rapport de stage de 5^e année hospitalo-universitaire de pharmacie. Université de Montpellier-I, 25.

HOUIN R., DENIAU M. *et al.*, 1975 - Phlebotomes of Touraine. Ann. Parasitol. Hum. Comp.;50(2):233-43.

LE FICHOUX Y., QUARANTA J. F. *et al.*, 1999 - Occurrence of *L. infantum* parasitemia in asymptomatic blood donors living in an area of endemicity in Southern France. J.Clin.Microbiol.;37(6) :1953-1957.

MARTY P., IZRI A. *et al.*, 2007 - A century of leishmaniasis in Alpes-Maritimes, France. Ann. Trop.Med.Parasitol.;101(7):563-74.

REITHINGER R., DUJARDIN J. C. *et al.*, 2007 - Cutaneous leishmaniasis. Lancet Infect Dis; 7(9):581-596.

RHODAIN F., 2000 - Impacts sur la santé : les maladies à vecteurs. In : Impacts potentiels du changement climatique en France au XXI^e siècle. 2^e édition. Mission interministérielle de l'effet de serre, ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement : 122-7.

ROTUREAU B., COUPPIE P. *et al.*, 2007 - Cutaneous leishmaniasis in French Guiana. Bull Soc Pathol Exot; 100(4):251-260.

ROTUREAU B., JOUBERT M. *et al.*, 2006 - Leishmaniasis among gold miners, French Guiana. Emerg Infect Dis; 12(7):1169-1170.

ROTUREAU B., RAVEL C. *et al.*, 2006 - First report of *Leishmania infantum* in French Guiana: canine visceral leishmaniasis imported from the Old World. J Clin Microbiol; 44(3):1120-1122.

WHO. Manuel de lutte contre la leishmaniose. WHO/leish/96.40. http://www.who.int/leishmaniasis/surveillance/training/en/WHO_LEISH_96_40_fre.pdf, accédé le 21 juillet 2008, page 31.

La maladie de Chagas

1. Étiologie et transmission

- L'agent étiologique de la maladie de Chagas, encore appelée *silent killer*, est *Trypanosoma cruzi*, protozoaire flagellé exclusivement présent sur le continent américain.

- *T. cruzi* est transmis par des punaises hématophages, de la famille des Reduviidae. La maladie de Chagas est une zoonose puisque le réservoir animal est constitué par plus de 150 espèces de mammifères sauvages et domestiques.

- L'homme est infecté selon les modes suivants :

- piqûre d'insecte vecteur : à partir des déjections déposées près de la piqûre ;
- transfusion sanguine à partir d'un donneur infecté, plus rarement transmission mère-enfant, et par accident de laboratoire ;
- ingestion de produits contaminés par des déjections de réduves contaminées.

2. Clinique

La maladie de Chagas évolue en deux phases :

- la phase aiguë de l'infection, 1 à 4 semaines après la piqûre infectante, comporte parfois des signes locaux (chagome au point de piqûre) et/ou des signes généraux peu spécifiques (fièvre, œdème). En général, elle est pauci ou asymptomatique et seules 1 à 2 % (WHO, 2002) des infections aiguës sont diagnostiquées. Des complications peuvent survenir dès cette phase dans environ 30 % des cas (myocardite, plus rarement méningo-encéphalite). La létalité à cette phase est de 2-3 % ;

- la phase chronique (Prata A., 2001), qui comprend :
 - . une phase de latence asymptomatique dite « indéterminée » qui dure des années, voire des décennies. Environ 70 à 85 % des patients ne passeront jamais vers l'étape suivante (Barrett, Burchmore *et al.*, 2003) ;
 - . une évolution vers des complications tardives pour 15 à 30 % des personnes infectées avec des atteintes cardiaques, digestives ou neurologiques irréversibles. Dans certains pays d'endémie, les atteintes cardiaques (arythmies, troubles thrombo-emboliques et myocardiopathies) représenteraient jusqu'à 10 % des causes de décès de l'adulte (Bilate, Cunha-Neto, 2008). L'atteinte digestive (15 à 20 % des cas chroniques) se manifeste par un méga-œsophage ou un méga-colon.

3. Diagnostic

Il est souvent difficile à établir car le nombre de trypanosomes circulants dans le sang périphérique est faible. Par ailleurs, les tests sérologiques disponibles posent des problèmes de sensibilité et de spécificité qui imposent le recours à deux ou trois techniques utilisant des antigènes différents pour confirmer le diagnostic.

4. Traitement

Il se réduit à 2 médicaments, d'efficacité variable, et aux effets secondaires non négligeables : le nifurtimox (Lampit ® distribué par l'OMS) et le benznidazole (ex Rochagan®, fabriqué par un seul laboratoire au Brésil) délivrés en France sur ATU nominative (pas d'AMM). Le traitement (de 30 à 60 jours) a d'autant plus de chance d'être efficace qu'il est administré précocement. Les complications cardiaques relèvent de traitements symptomatiques (*pace maker*, greffe cardiaque...). Il n'existe ni traitement prophylactique ni vaccin.

5. Épidémiologie

5.1. Sur le continent américain

- La maladie de Chagas est endémique sur une zone comprise entre le Mexique au nord (une transmission sporadique est décrite dans le sud des États-Unis) (Dorn, Perniciaro *et al.*, 2007), jusqu'en Argentine. Les vecteurs sont cependant présents depuis la moitié sud des États-Unis (46^e degré de latitude nord) jusqu'au tiers inférieur de l'Argentine (42^e degré de latitude sud).

- Dans les années 1980, on estimait entre 16 et 18 millions le nombre de personnes infectées par le parasite. Les efforts conduits sous l'égide de l'Organisation panaméricaine de la santé et l'OMS depuis les 30 dernières années dans les pays du Cône Sud (1991), en Amérique centrale et dans les pays andins (1997), essentiellement la pulvérisation intra et péridomestique d'insecticide, ont permis de réduire d'un facteur 10 l'incidence des nouveaux cas de 500 000 à 50 000 chaque année. Entre 8 et 11 millions de personnes en Amérique latine (selon les sources) seraient toujours porteurs de la maladie, et on estime à environ 14 000 le nombre de décès annuel pour complications de la maladie de Chagas (Senior, 2007, MMWR 2007, <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2007/np16/en/print.html>).

- Dans la région amazonienne y compris en Guyane, le risque concernant la maladie de Chagas chez l'homme a longtemps été sous estimé. Dans cette zone, les vecteurs sont sylvestres et péridomestiques, mais quasiment jamais domiciliés et la transmission vectorielle intradomestique ne représenterait que la moitié des cas répertoriés. Les migrations de population, la pénétration des populations humaines dans les forêts (mines, exploitation du bois) et l'installation de « villes » sur des terrains récemment conquis sur la forêt modifient l'épidémiologie de la maladie de Chagas. Ainsi des études sérologiques réalisées dans les années 1990 ont rapporté des taux de 2,8 % à 5 % dans les États d'Amazonas, d'Acre et d'Amapa confirmant l'endémicité de la maladie (Coura, Junqueira *et al.*, 2002).

- En 2004, sous l'impulsion de l'OMS, le Surinam, la Guyane française, la Colombie, l'Équateur, le Guyana, la Bolivie, le Pérou, le Venezuela et le Brésil ont uni leurs efforts au sein de l'initiative intergouvernementale de surveillance et de prévention de la maladie de Chagas en Amazonie (Amcha) dont la 2^e conférence s'est tenue à Cayenne en 2005.

5.2. La Guyane française

- La Guyane qui a connu une forte augmentation démographique les 20 dernières années (immigration en provenance du nord du Brésil) était considérée jusqu'à récemment comme non endémique (13 cas diagnostiqués entre 1939 et 1996). Toutefois, les vecteurs y sont omniprésents ; plus de 10 espèces ont été recensées dont les 3 principales sont : *P. geniculatus* (terriers de tatous), *R. robustus* (palmiers) et *R. pictipes* (forêt et palmiers). Des réduves adultes sont retrouvées sans difficulté installées dans l'environnement immédiat des maisons, avec un fort taux d'infection par *T. cruzi* (entre 46 et 86 %) dans les zones forestières mais également à Cayenne (Blanchet, 2004). Les études sur le réservoir animal sauvage ont retrouvé 25 espèces de mammifères dont plus de 50 % étaient contaminées (Dr Aznar, Manaus 2004).

- Chez l'homme, on ne connaît pas l'incidence ni la prévalence de la maladie. Depuis le début des années 2000, les travaux de l'équipe du Laboratoire hospitalier et universitaire de Parasitologie-Mycologie (LHUPM) du CH de Cayenne confirment l'émergence de la maladie de Chagas :

- une étude sur 1 487 sérums issus de différentes populations guyanaises a trouvé une séroprévalence en IgG variant de 0 à 73 % selon le lieu de résidence, la classe d'âge et le groupe ethnique. Les populations les plus touchées provenaient des régions fluviales et forestières. Selon cette étude, dont les résultats seraient à confirmer sur un échantillon représentatif de la population, une prévalence de 0,5 % a été estimée pour l'ensemble de la population guyanaise (95 % CI (0,1 %-0,8 %) (Aznar, La Ruche *et al.*, 2004) ;

- depuis 2000 et surtout depuis 2005, 128 cas de maladie de Chagas ont été diagnostiqués en Guyane française (données du Dr C. Aznar) dont 24 % correspondant à des cas aigus, 74 % à des cas chroniques et 2 % à des cas congénitaux. Parmi tous ces cas, 64 % (n=82) étaient classés « autochtones », 25 aigus et 55 chroniques. Entre 1990 et 2005, 4 décès ont été imputés à des complications cardiaques de la maladie de Chagas ;

- par ailleurs (Jeannel, Chaud, 2007), 26 cas de maladie de Chagas canins (20 cas confirmés et 6 probables) autochtones ont été identifiés entre le 1^{er} janvier 2003 et février 2005 dans les zones résidentielles de Cayenne, Remire Montjoly et Matoury.

- D'avril 2005 à novembre 2006, la collecte des dons de sang a été interrompue en Guyane par arrêté préfectoral. Depuis novembre 2006, un dépistage est systématiquement réalisé sur tous les dons de personnes ayant résidé en Guyane.

- Un système de surveillance de la maladie de Chagas (cas humains et canins) piloté par l'InVS (Cire Antilles-Guyane et Département

international) est en cours de formalisation dans ce département associant le LHUPM du centre hospitalier Andrée-Rosemon et la DSDS. Il a pour objectifs de documenter l'épidémiologie de la maladie, les voies de contamination impliquées et de détecter des cas groupés.

5.3. Groupes à risque en France métropolitaine

En France métropolitaine, la pathologie est mal connue et peu d'équipes travaillent sur ce sujet (Tenon, Pitié-Salpêtrière). Les voies de transmission impliquées ne sont pas vectorielles et incluent la voie transfusionnelle (et le don d'organe) et la transmission congénitale justifiant l'instauration en 2007 d'un dépistage sérologique de tous les dons de sang provenant des personnes potentiellement exposées.

6. Implications en santé publique et pour la lutte antivectorielle

Probablement sous estimé dans le passé, la maladie de Chagas est une infection vectorielle que l'on peut caractériser d'émergente en Guyane française, du fait de l'évolution sociale et démographique et des nouvelles interactions entre la population (ou certains groupes) avec l'environnement. Malgré la relative imprécision des données, les travaux de surveillance et d'investigation récents indiquent qu'il s'agit d'une question de santé publique à l'échelle de la Guyane avec des groupes à risque spécifique qu'il sera nécessaire de préciser par la surveillance et la recherche épidémiologique et en santé publique. De nombreuses questions demeurent par ailleurs sur le dépistage et la prise en charge des cas et sur le vecteur, son environnement et son interaction avec l'homme dans l'environnement spécifique de la Guyane française. On peut discuter les implications suivantes en termes de lutte antivectorielle.

- En Guyane française comme en Amazonie, les vecteurs vivent dans les arbres et les terriers. Ils ne sont pas domiciliés. Les situations de contact entre l'homme et les réduves s'effectuent lors des pénétrations de l'homme dans la forêt (cas d'attaque de travailleurs dans les plantations) et par les phénomènes d'intrusion du vecteur dans les habitations qui sont de plus en plus fréquents y compris en zone urbaine. Par ailleurs, l'insecte attiré par la lumière peut contaminer des préparations culinaires.

- Les réduves sont sensibles à presque tous les insecticides même si des phénomènes de résistance aux pirethrinoïdes ont été documentés en Argentine. Toutefois, on dispose de peu d'outils pour lutter contre le vecteur installé dans les zones péri-domiciliaires ou dans la forêt. À ce jour, en Guyane comme en Amazonie, la lutte contre la maladie de Chagas repose plus sur la protection individuelle et le contrôle transfusionnel que sur la lutte antivectorielle.

- Il n'y a pas actuellement de surveillance particulière des populations de vecteurs et des réservoirs sauvages en Guyane. Une étude comportant l'inventaire des vecteurs présents, leur taux d'infestation et leur localisation est en voie de finalisation (Dr D. Blanchet, 2009). Les compétences sur cette maladie restent encore limitées à quelques professionnels (principalement au LHUPM du CH de Cayenne). De fait, les équipes de désinsectisation et démoustication du conseil général de Guyane travaillent uniquement sur les moustiques.

- La participation de la communauté et la formation des professionnels de santé sont à renforcer.

- Les données et études préliminaires confirment la nécessité de dresser un bilan complet des vecteurs impliqués, des hôtes et des situations d'exposition dans la zone des fleuves comme sur le littoral. Ces nouvelles connaissances devront s'intégrer dans un dispositif régional commun de surveillance épidémiologique et entomologique visant, à terme, le géo-référencement des informations sur les vecteurs, les cas et les données environnementales (Amcha).

Bibliographie

AZNAR C., LA RUCHE G. *et al.*, 2004 -. Seroprevalence of *Trypanosoma cruzi* Infection in French Guyana. Mem inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Vol. 99(8) :805-808, december 2004.

BARRETT M. P., BURCHMORE R. J. S. *et al.*, 2003 - The Trypanosomiasis. In The Lancet Vol.362. November 1. <http://www.thelancet.com>

BILATE A. M. B., CUNHA-NETO E., 2008 - Chagas Disease Cardiomyopathy: Current Concepts of an Old Disease. In Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo 50(2);67-74, March-April, 2008.

COURA J. R., JUNQUEIRA A. C. V. *et al.*, 2002 - Emerging Chagas Disease in Amazonian Brazil. Trends in Parasitology Vol. 18 N°4, April 2002, 171-176.

DORN P., PERNICIARO L. *et al.*, 2007 - Autochthonous transmission of *Trypanosoma cruzi*, Louisiana. *Emerging infectious Diseases* Vol. 13, N°4, April 2007, 605-607.

JEANNEL D., CHAUD P., 2007 - Émergence de la maladie de Chagas en Guyane française. Évaluation en 2005 et perspectives. In VS mars 2007.

MMWR 2007 - 56 :141-143 repris dans JAMA, April 4, 2007 - vol 297.

PRATA A., 2001 - Clinical and epidemiological aspects of Chagas disease. Review. *The Lancet Infectious Diseases* Vol. 1 september 2001, 92-100.

SENIOR K., 2007 - Chagas disease : moving towards global elimination. *The lancet.com.*, Vol. 7 september 2007.

Site de l'OMS consulté le 18 juillet 2008
<http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2007/np16/en/print.html>

WHO, 2002 - Control Of Chagas Disease. Second report of the Who Expert Committee, Technical Report Series 905, Genève. pp.109.

Filarioses zoonotiques en France

1. Filariose à *Onchocerca* spp.

Une mention doit être faite sur les onchocercoses zoonotiques. Ces parasitoses sont accidentelles, souvent liées à un état immuno-dépressif. Ces cas ne sont pas connus actuellement en France et DFO, mais des risques potentiels ne doivent pas être ignorés.

1.1 Agents

Les onchocerques sont fondamentalement des parasites d'ongulés, domestiques et sauvages, chez lesquels elles sont très diversifiées. Ce sont des parasites des tissus conjonctifs sous-cutanés, des aponévroses musculaires, des tendons, etc. Les femelles forment de longues sinuosités dans ces tissus et sont difficiles à extraire. Les microfilaires ne sont pas sanguines, mais lympho-dermiques.

En Afrique tropicale et Amérique du Sud, une espèce parasite l'homme, *Onchocerca volvulus* ; elle provoque une grave pathologie cutanée et oculaire (cécité des rivières). Les dimensions des onchocerques varient selon les espèces mais, globalement, les filaires femelles sont longues de plusieurs centimètres, et larges de 100 à 300 µm; les mâles ont 2-4 cm de long et 100 µm de large. Chez la plupart des espèces d'onchocerques, les femelles ont une cuticule épaisse, formée de deux couches principales; l'externe est ornée de crêtes formant des demi-anneaux transversaux ; l'interne de stries transversales ; leur forme et leur assemblage sont des caractères diagnostics.

1.2. Répartition géographique

Aucune zoonose d'origine domestique ou sauvage n'a été signalée en France métropolitaine ni dans les DFO. Une analyse des cas actuels est cependant instructive. Au Japon, la zoonose a pour agent un parasite du cochon sauvage, *O. dewittei japonica*. Depuis 1989, 5 cas ont été décrits, tous de même provenance, Oita, Kyushu (Takaoka *et al.*, 2005). En Europe, le cerf est parasité par 4 espèces (Bain, Schulz-Key, 1976). L'une d'elles *Onchocerca jakutensis* a été identifiée chez l'homme, en Autriche (Koehsler *et al.*, 2007).

Le chien est l'hôte d'une espèce récemment retrouvée, *O. lupi*, qui réside dans les annexes oculaires, conjonctive et sclérotique (Sreter, Széll, 2008). Le parasite, signalé depuis une dizaine d'années, est présent en Europe centrale, Hongrie et dans la sous-région méditerranéenne, Grèce, Portugal. Il n'a pas été signalé en France mais les conditions climatiques et vectorielles pour la transmission y sont vraisemblablement remplies. En Tunisie, un cas humain de filaire oculaire semble devoir être identifié à *O. lupi* (Bain, Pampiglione, Orihel, en cours d'étude).

1.3. Transmission

Les espèces vectrices des parasites du cerf et du chien ne sont pas connues, sauf pour *O. tarsicola*. Pour cette espèce, ce sont des simulies (Schulz-Key, Wenk, 1981), comme pour la plupart des onchocerques. Mais quelques espèces sont aussi transmises par des culicoides.

1.4. Réservoir et espèces sensibles

Le bétail et le cheval qui sont les hôtes de quatre espèces d'onchocerques ne semblent pas être des dangers potentiels ; ils sont depuis des années très surveillés et déparasités par la chimiothérapie anthelminthique et anti- *Hypoderma*.

Les réservoirs de zoonoses pourraient être :

- l'ongulé sauvage le plus commun de nos régions, le cerf, *Cervus elaphus*. Sur ces 4 espèces d'onchocerques, une parasite aussi le renne ;

- le chien : l'onchocercose du chien, nouvellement observée en Europe, n'est pas dépistée au début de la parasitose car les microfilaries ne sont pas dans le sang ; il faut faire un prélèvement cutané pour les voir. Aussi le diagnostic est fait tardivement par les lésions oculaires. Il a été noté que la densité des microfilaries dans le derme peut être très élevée (Sreter, Széll, 2008).

1.5. Clinique

Nodules sous cutanés et sous-conjonctival.

1.6. Prévention et lutte

Intervention chirurgicale.

1.7. Questionnement

O. lupi du chien étant identifié au Portugal et en Grèce, la distribution pourrait s'étendre à la région méditerranéenne de la métropole française. Dans ce contexte il serait utile de déterminer quels sont les vecteurs.

2. Filarioses zoonotiques à *Dirofilaria* spp.

2.1. Agent

Deux espèces parasitent le chien et peuvent infecter l'homme : *Dirofilaria repens* et *D. immitis*, Onchocercidae, Filarioidea, Nematoda. En Inde, Asie et Japon, *D. repens* est aussi un parasite du chat. En Amérique du Nord, *D. tenuis*, parasite du raton laveur *Procyon lotor*, est une source non domestique de zoonose.

Chez le chien, *D. repens* réside dans le tissu sous-cutané ; *D. immitis* gagne la circulation cardio-pulmonaire, à la suite d'une migration péritonéale de 2-3 mois (Kotani, Powers, 1982 ; Kume, Itagaki, 1955) qui se fait vraisemblablement par le système lymphatique (Bain, Babayan, 2003) ; la filaire est longue de 6 cm environ quand elle atteint le ventricule droit et l'artère pulmonaire.

Chez *D. immitis* les mâles mesurent 120-180 mm / 0,6-0,9 mm de large et les femelles 150-300 / 1-1,3 mm. Les dimensions de *D. repens* sont deux fois moins grandes. Les microfilaires des deux espèces ont un long filament caudal et n'ont pas de gaine ; celle de *D. repens* est la plus grande : 370/7 µm (en extension) et son espace céphalique est court.

Le diagnostic différentiel des adultes des 2 espèces est simple : le corps des femelles et des mâles de *D. repens* est orné de crêtes cuticulaires longitudinales, déjà visibles à la loupe binoculaire ; en coupe transversale, la section du corps a donc un aspect crénelé. Les crêtes sont absentes sur le corps de *D. immitis*. Par contre les deux espèces ont une ornementation similaire de la face ventrale de la région caudale du mâle (*area rugosa*) qui ne peut donc être utilisée pour le diagnostic spécifique. *D. tenuis* a des crêtes plus rapprochées que celles de *D. repens* (Wong, Brummer, 1978). Les espèces ayant des crêtes sont placées dans le sous-genre *Nochtiella*.

2.2. Répartition géographique et épidémiologie

Tous les pays sont concernés mais les publications les plus fréquentes viennent des États-Unis et de l'Europe, y compris la France métropolitaine (Nozais *et al.*, 1994 ; Abou-Bacar *et al.*, 2007 ; Estran *et al.*, 2007, etc.).

Les zoonoses à *Dirofilaria* sont parfois signalées comme des maladies émergentes (Szénási *et al.*, 2008). C'est peut-être abusif. Mais il est sûr que les comportements humains actuels favorisent ces zoonoses, comme l'attrait des contrées chaudes où les prévalences sont vraisemblablement plus élevées et l'augmentation du nombre des animaux de compagnie. Par ailleurs, comme l'a souligné Rodhain (1995), l'invasion de nouveaux moustiques, comme *Aedes albopictus* originaire d'Asie, peut amplifier la transmission.

En France métropolitaine, des enquêtes sont en cours pour réaliser la cartographie détaillée de la répartition et de la prévalence de *D. immitis* (Bourdeau, Peron et Roussel, poster, Emop X 2008). Ces auteurs soulignent que cette dirofilariose est surtout importée (71,4 % des cas diagnostiqués) et n'est autochtone que dans 15 départements de l'ouest et du sud.

2.3. Transmission

Les vecteurs naturels ont été identifiés (Nicolas et Scoles, 1997 ; Russel *et al.*, 2005) ou suspectés en effectuant des infections expérimentales. Une très grande diversité de moustiques constitue des vecteurs potentiels : *A. (Stegomyia) aegypti* et l'espèce venue d'Asie *A. (S) albopictus* (Cancrini *et al.*, 2007) ; deux espèces halophiles *A. (Ochlerotatus) caspius* et *A. (Oc.) detritus* (Bain, 1978) ; *Culex pipiens*, *C. quinquefasciatus*, *C. molestus* ; *Anopheles maculipennis*. Cette liste n'est pas exhaustive. Dans le sud de la France, les vecteurs principaux sont *C. pipiens* et *A. maculipennis* (Euzeby, 1961).

2.4. Réservoir et espèces sensibles

Le réservoir principal est le chien, hôte pour *D. repens* et *D. immitis* ; le chat peut être aussi parasité. En Europe, le renard *Vulpes vulpes* est signalé porteur de *D. immitis* (Magi *et al.*, 2008).

2.5. Clinique

D. repens provoque chez l'homme la formation de nodules sous-cutanés en différents endroits du corps ; chacun contient en général une filaire, mâle ou femelle, saine ou en cours de destruction (Pampiglione, Rivasi, 2000). Les localisations oculaires sous-conjonctivales sont aussi fréquentes, mais exceptionnellement la filaire est trouvée dans l'humeur vitrée (Gorezis *et al.*, 2006). Les localisations profondes, cordes spermatiques (Pampiglione *et al.*, 2002), poumons, sont très rares.

D. immitis est reporté dans les poumons (McCall *et al.*, 2008) et peut être confondu avec un kyste tuberculeux lors des examens radiologiques. La destruction du parasite est souvent avancée et le diagnostic spécifique peu sûr.

2.6. Prévention et lutte

Le traitement des chiens contre les dirofilarioses se fait par l'ivermectine ou la moxidectine (Holm-Martin, Atwell, 2004). Pour la prévention, la moxydectine en association avec un insecticide neuro-actif de la famille des néonicotinoides a été testée récemment et paraît satisfaisante (Venco *et al.*, 2008). Chez l'homme, les nodules filariens sous-cutanés et les filaires sous-conjonctivales sont extirpés chirurgicalement.

2.7. Questionnement

La capacité de *Dirofilaria* à se développer chez l'homme est beaucoup plus faible que chez le chien. Cela réduit donc la possibilité que deux filaires de sexe différent parasitent un même individu et il n'existe qu'un cas de dirofilariose à microfilaires qui soit reporté jusqu'à présent (Nozais et coll., 1994).

Il n'y a pas de danger épidémiologique. Cependant les cas zoonotiques humains ne sont pas rares (au Muséum national d'histoire naturelle, qui ne centralise pas tous les cas, en moyenne 3 sont diagnostiqués par an). Les médecins doivent être informés de ces zoonoses.

Le traitement relève essentiellement de la chirurgie quand le parasite est emprisonné dans un nodule. L'ivermectine pourrait être préconisée si la filaire est pulmonaire.

Pour effectuer le diagnostic, parfois difficile sur des spécimens en destruction, il faut que le prélèvement chirurgical soit soumis à deux protocoles de conservation : une partie dans le fixateur histologique classique destinée aux analyses anatomopathologique et morphologique, une partie dans l'alcool absolu pour l'analyse moléculaire (Rivasi *et al.*, 2006).

Chez les hôtes réservoirs domestiques, la détection de la parasitose et son traitement par ivermectine ou moxydectine (voir Venco *et al.*, 2008) sont possibles et recommandés. On ne sait pas si l'usage de colliers antitiques, antipuces ainsi qu'antiplébotomes dans la région méditerranéenne, a une efficacité contre l'activité trophique des moustiques.

Bibliographie

ABOU-BACAR A., DIALLO M. *et al.*, 2007 - *Dirofilariose sous-cutanée à *Dirofilaria repens* chez l'homme. Un cas identifié à Strasbourg, France. Bulletin de la Société de Pathologie exotique 100: 269-270.*

BAIN O., SCHULZ-KEY H., 1976 - Une quatrième espèce d'onchocerce, *O. garmsi* n. sp. chez le cerf européen. *Tropenmedizin und Parasitologie* 27 474-478.

BAIN O., 1978 - Développement en Camargue de la filaire du chien, *Dirofilaria repens* Railliet et Henry, 1911, chez les *Aedes halophiles*. *Bulletin du Muséum national d'histoire naturelle, Paris, 3^e série n° 510, Zoologie* 351: 19-27.

BAIN O., BABAYAN S., 2003 - Behaviour of filariae: morphological and anatomical signatures of their life-style in the arthropod and vertebrate hosts. *Filarial Journal* 2: 16.

CANCRINI G., SCARAMOZZINO P. *et al.*, 2007 - *Aedes albopictus* and *Culex pipiens* implicated as natural vectors of *Dirofilaria repens* in central Italy. *Journal of Medical Entomology* 44: 1064-6.

ESTRAN C., MARTY P. *et al.*, 2007 - *Dirofilariose humaine: 3 cas dans le Sud de la France. Presse Médicale* 36: 799-803.

EUZEBY J., 1961 - Les maladies vermineuses des animaux domestiques et leurs incidences sur la pathologie humaine. Maladies dues aux Némathelminthes. Fasc. Premier 473 p. Eds Vigot Frères, Paris.

GOREZIS S., PSILLA M. *et al.*, 2006 - Intravitreal dirofilariasis: a rare ocular infection. *Orbit*. 25: 57-9.

HOLM-MARTIN M., ATWELL R., 2004 - Evaluation of a single injection of a sustained-release formulation of moxidectin for prevention of experimental heartworm infection after 12 months in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 65: 1596-1599.

KOEHSLER M., SOLEIMAN A. *et al.*, 2007 - *Onchocerca jakutensis* filariasis in humans. *Emergent Infectious Diseases*. 13: 1749-1752.

KOMNENOU A., EBERHARD M. L. *et al.*, 2002 - Subconjunctival filariasis due to *Onchocerca* sp. in dogs: report of 23 cases in Greece. *Veterinary Ophthalmology* 5: 119-126.

KOTANI T, POWERS K. G., 1982 - Developmental stages of *Dirofilaria immitis* in the dog. *American Journal of Veterinary Research* 43: 2199-2206.

KUME S., ITAGAKI S. 1955 - On the life-cycle of *Dirofilaria immitis* in the dog as the final host. *British Veterinary Journal* 111: 16-24.

MAGI M., CALDERINI P. *et al.*, 2008 - *Vulpes vulpes*: a possible wild reservoir for zoonotic filariae. *Vector Borne Zoonotic Diseases* 8: 249-52.

MCCALL J. W., GENCHI C. *et al.*, 2008 - Heartworm disease in animals and humans. *Advances in Parasitology* 66: 193-285.

NICOLAS L., SCOLES G. A., 1997 - Multiplex polymerase chain reaction for detection of *Dirofilaria immitis* (Filarioidea: Onchocercidae) and *Wuchereria bancrofti* (Filarioidea: Dipetalonematidae) in their common vector *Aedes polynesiensis* (Diptera: Culicidae). *Journal of Medical Entomology* 34: 741-744.

NOZAS J. P., BAIN O. *et al.*, 1994 - Un cas de *Dirofilaria* (*Nochtiella*) *repens* avec microfilarémie, provenant de Corse. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique* 87: 183-5.

PAMPIGLIONE S., RIVASI F., 2000 - Human dirofilariasis due to *Dirofilaria* (*Nochtiella*) *repens*: an update of world literature from 1995 to 2000. *Parassitologia* 42: 231-54. Pampiglione S, Fioravanti ML, Piccolotti D, Pizzicannella G, Reale D. 2002. Human dirofilariasis in Italy: a new case in the spermatic cord. *Parassitologia*. 44: 93-6.

RIVASI F., BOLDORINI R. *et al.*, 2006 - Detection of *Dirofilaria* (*Nochtiella*) *repens* DNA by polymerase chain reaction in embedded paraffin tissues from two human pulmonary locations. *APMIS*. 114: 567-74.

RODHAIN F. - *Aedes albopictus*: a potential problem in France. *Parassitologia* 37: 115-9.

RUSSELL R. C., WEBB C. E. *et al.*, 2005 - *Aedes aegypti* (L.) and *Aedes polynesiensis* Marks (Diptera: Culicidae) in Moorea, French Polynesia: a study of adult population structures and pathogen (*Wuchereria bancrofti* and *Dirofilaria immitis*) infection rates to indicate regional and seasonal epidemiological risk for dengue and filariasis. *Journal of Medical Entomology* 42: 1045-1056.

SCHULZ-KEY H., WENK P., 1981 - The transmission of *Onchocerca tarsicola* (Filarioidea: Onchocercidae) by *Odagmia ornata* and *Prosimulium nigripes* (Diptera: Simuliidae). *Journal of Helminthology*. 55: 161-166.

SRETER T., SZÉLL Z., 2008 - Onchocercosis: a newly recognized disease in dogs. *Veterinary Parasitology* 151: 1-13.

SZÉNÁSI Z., KOVÁCS A.H. *et al.*, 2008 - Human dirofilariosis in Hungary: an emerging zoonosis in central Europe. *Wien Klin Wochenschr.*120: 96-102.

TAKAOKA H., YANAGI T. *et al.*, 2005 - An *Onchocerca* species of wild boar found in the subcutaneous nodule of a resident of Oita, Japan. *Parasitology International* 54: 91-3.

VENCO L., MORTARINO M. *et al.*, 2008 - Field efficacy and safety of a combination of moxidectin and imidacloprid for the prevention of feline heartworm (*Dirofilaria immitis*) infection. *Veterinary Parasitology* 154: 67-70.

WONG M. M., BRUMMER M. E. 1978 - Cuticular morphology of five species of *Dirofilaria*: a scanning electron microscope study. *Journal of Parasitology* 64: 108-114.

Fièvre jaune : situation en Guyane et épidémie au Brésil

La Fièvre jaune (FJ) est une anthroppo-zoonose virale due à un arbovirus (*Flavivirus*), le virus amaril. Le nombre de cas est estimé à environ 200 000 par an (30 000 décès) dont seule une minorité est notifiée à l'OMS (Organisation mondiale de la santé, 2000). En Amérique latine, les vecteurs sont les moustiques sylvatiques du genre *Haemagogus* et *Sabethes* et les moustiques urbains du genre *Aedes*. Les hôtes amplificateurs sont les singes, les moustiques jouant le rôle de vecteur et de réservoir grâce à leur capacité de transmission verticale du virus à leur descendance.

Chez l'homme, l'incubation est de l'ordre de 3 à 6 jours. Les formes asymptomatiques sont fréquentes (50 à 85 %). Les formes symptomatiques associent généralement fièvre, myalgies, nausées et céphalées, disparaissant généralement après 3/4 jours. Pour les formes graves (15 à 25 % des formes cliniques), une rémission passagère est suivie d'une défaillance multi-viscérale: insuffisance hépatique avec ictère, troubles rénaux (albuminurie anurie) et, dans certains cas, un syndrome hémorragique (hématémèse, méléna, épistaxis, etc.). La létalité est de l'ordre de 20-50 % des formes graves. Le traitement est uniquement symptomatique.

Le dernier cas (décédé) de Fièvre jaune identifié en Guyane remonte à 1998 (Héraud, Hommel *et al.*, 1999 ; Talarmin, Hommel *et al.*, 1998). Il s'agissait d'une personne vivant dans une Commune à la frontière avec le Suriname. La vaccination est obligatoire en Guyane depuis 1967. En 2000, la couverture vaccinale contre la FJ était élevée sur le littoral, où réside la majorité de la population, et la couverture vaccinale globale se situait entre 80 % et 90 % selon les tranches d'âge (Cire Antilles-Guyane - Ddass de Guyane - Conseil général de Guyane - InVS, 2000). Elle restait cependant suboptimale chez les enfants de 24 mois dans quelques communes de la zone intérieure. De nouvelles études de couverture vaccinale sont prévues.

La vaccination est obligatoire en Guyane et indispensable pour tout séjour dans une zone de circulation de la FJ en Afrique ou en Amérique du Sud, même en l'absence d'obligation administrative (Haut conseil de la santé publique - Direction générale de la santé, 2008).

Des cas humains de fièvre jaune sont décrits chaque année au Brésil. Une épizootie/épidémie plus importante a eu lieu en 2007/2008 dans plusieurs pays d'Amérique du Sud : Brésil, Paraguay, Argentine (Département international et tropical, 2008). Entre le 1^{er} décembre 2007 et le 11 juin 2008, les autorités brésiliennes ont fait état de 45 cas confirmés (25 décès, létalité 55,5 %) dans 8 États, dont le Para, frontalier de la Guyane. Les cas identifiés ont tous été contaminés lors d'un séjour en forêt y compris ceux survenus dans les zones rurales du District Fédéral (région de la capitale Brasilia). Parmi les 45 cas confirmés, 37 (82 %) n'étaient pas vaccinés, 2 (4,5 %) avaient été vaccinés il y a plus de 10 ans (statut non documenté pour 4 cas et vaccination datant de plus de 9 ans pour un cas).

Ces cas humains sont souvent liés à la migration de populations de zones indemnes vers des zones rurales ou forestières enzootiques. Ces zones de forêts abritent de nombreuses espèces de singes et de moustiques du genre *Haemagogus*, *Sabethes* et *Aedes*. Dans ce contexte, le risque est celui de l'établissement d'un cycle urbain (transmission par le moustique *Aedes aegypti*) au Brésil à partir de cas importé des zones rurales. Les autorités sanitaires n'ont à ce jour rapporté aucun élément en faveur de l'établissement d'un cycle urbain, y compris à Brasilia. La dernière épidémie de fièvre jaune urbaine au Brésil est survenue en 1928-1929 à Rio de Janeiro et le dernier cas sporadique urbain a été documenté en 1942. Depuis lors, seuls des cas de fièvre jaune sylvatique ont été décrits dans des zones d'épizootie, liés à des activités (y compris touristiques) en forêt tropicale. Le vaccin est fortement recommandé pour les personnes se rendant dans ces zones. Il est obligatoire pour les touristes se rendant au Brésil et venant de zones où la fièvre jaune circule ou a circulé.

Bibliographie

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, 2000 - Fièvre jaune.
WHO/CDS/CSR/EDC/2000.1.

Ref Type: Report.

HÉRAUD J. M., HOMMEL D. *et al.*, 1999 - First case of yellow fever in French Guiana since 1902. *Emerg Infect Dis*; 5(3):429-432.

TALARMIN A., HOMMEL D. *et al.*, 1998 - Fièvre jaune en guyane : une menace toujours présente. Bull Epidemiol Hebdo; 39:170-171.

CIRE Antilles-Guyane - Ddass de Guyane - Conseil général de Guyane - InVS, 2000 - La couverture vaccinale en Guyane, 2000. Ref Type: Report.

HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE - Direction générale de la santé, 2008 - Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008. Bull Epidemiol Hebdo; n°25-26:226-235.

DEPARTEMENT INTERNATIONAL ET TROPICAL. Épidémiologie de la fièvre jaune, Amérique du Sud. Actualité internationale, 19 février 2008. Institut de veille sanitaire (<http://www.invs.sante.fr/international/notes/Note%20FJ%20Am%20Lat%202008%20finale.pdf>)