

J.-C. George\*

C. Chastel\*\*

## Les syndromes grippaux estivaux et infections transmises par la tique *Ixodes ricinus*

### RÉSUMÉ

Les tiques sont des arthropodes exclusivement hématophages. Leur cycle de développement comprend trois stades (larve, nymphe, adulte) ; chaque étape nécessite un repas sanguin. À ces occasions, différents agents pathogènes peuvent être échangés avec l'hôte. *Ixodes ricinus* est la tique la plus fréquemment rencontrée en France ; à tous ses stades évolutifs, elle peut se fixer sur l'Homme. Durant sa période d'activité (d'avril à octobre dans le nord du pays, presque toute l'année dans le sud), cet acarien est capable de transmettre plus d'une douzaine d'agents pathogènes différents : bactéries, arbovirus ou protozoaires. Toutes les infections transmises, quelquefois même simultanément, peuvent occasionner un banal syndrome grippal estival ; parmi celles-ci, la borréliose de Lyme est de loin la maladie la plus fréquente. Toutefois l'incidence des « nouvelles rickettsioses » paraît largement sous-estimée, et la moitié des fièvres survenant après morsure de tique demeure encore inexpiquée.

### MOTS CLÉS

*Anaplasma*, arboviroses, borréliose, *Coxiella burnetii*, Ehrlichia, fièvre Q, *Ixodes ricinus*, Lyme, *Rickettsia*, syndrome grippal estival, TBEV, virus Eyach, virus Erve.

### Non specific flu-like syndroms and infections transmitted by the tick *Ixodes ricinus*

#### SUMMARY

Ticks are obligate hematophagous arthropods. Their life cycle consists of 3 basic stages (larval, nymphal and adult) ; each stage requires a blood meal. While feeding, they can transmit different pathogens to their host. *Ixodes ricinus* is the most frequently encountered tick in France ; at each stage of its developpment, it may fix and feed on humans. During its period of activity (from april to october), this acarid is able to transmit a lot of pathogens such as : bacteries, arboviruses or protozoans. All these tick borne pathogens, sometimes simultaneously transmitted, may induce a non specific flu-like syndrom ; among them, Lyme borreliosis is the most current vectorborne disease. However, the incidence of "new rickettsioses" seems to be greatly under estimated, and half of the febrile illnesses after tick-bite remain unexplained.

#### KEY WORDS

*Anaplasma*, arboviroses, borreliosis, *Coxiella burnetii*, Ehrlichia, Erve virus, Eyach virus, *Ixodes ricinus*, Lyme, Q fever, *Rickettsia*, TBEV.

\* 9, rue de la Voie Sacrée – 55220 Souilly – E-mail : Jean-Claude.George@wanadoo.fr

\*\* Laboratoire de virologie – Faculté de Médecine – 22, avenue Camille Desmoulins – 29285 Brest cedex – E-mail : chastelc@aol.com

Les syndromes estivaux et infections transmises par la tique *Ixodes ricinus*

Remerciements à Guy Joncour, vétérinaire à Callac (22160), pour l'iconographie et les informations concernant l'anaplasmose, et à Alain Lecoustumier, biologiste au Centre Hospitalier de Cahors (46005) pour sa relecture critique et ses suggestions judicieuses.

**NOTE 1**

Laboratoires Clément-Thekan – B.P. 150 – 92357 Le-Plessis-Robinson

**I – Introduction**

Dans les zones de forte endémie de borréliose de Lyme (BL), de fréquents syndromes grippaux estivaux (SGE) sont observés parmi les personnes du groupe à risque III des zoonoses de l'OMS (personnes fréquentant l'habitat sauvage pour une activité professionnelle ou de loisirs). En Europe, l'émergence de ces syndromes est étroitement liée à l'activité vectorielle d'*Ixodes ricinus*. Le plus souvent, il s'agit d'un banal syndrome pseudo-grippal, non spécifique. La notion de morsure de tique n'étant retrouvée que dans moins de la moitié des cas, le diagnostic doit être envisagé systématiquement (1).

**II – Tiques et syndromes grippaux estivaux**

Dans les années à venir, avec la prolifération des tiques et la réduction du temps de travail, les laboratoires risquent d'être de plus en plus sollicités, que ce soit pour le retrait de tiques, leur identification, ou le diagnostic biologique. Le retrait de tiques fixées dans la peau est grandement facilité

par l'emploi d'un Tire-Tic (note 1). À défaut, il peut s'effectuer avec des pincettes, en saisissant la tique fermement, au plus près de la peau pour ne pas la casser. La peau ne sera désinfectée qu'après le retrait, afin d'éviter tout phénomène de régurgitation. Un rappel de vaccin antitétanique peut, si besoin, être effectué; voire une injection d'immunoglobulines spécifiques, si le patient mordu depuis moins de 48 heures, revient d'une zone d'endémie d'encéphalite à tiques. Chaque agent pathogène étant étroitement associé à un vecteur, il est important d'identifier la tique (2) (figure 1). La tâche peut s'avérer particulièrement ardue pour les stases



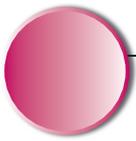
**Figure 1**

Différentes stases d'*Ixodes ricinus*.

Source : <http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/images/leafitic.jpg>

**Tableau I – Centres d'identification et adresse utiles**

	Centre	Responsable	Adresse	Contact
Identification de tiques	Laboratoire des Spirochètes	Claudine Pérez-Eid	Institut Pasteur 25-28, rue du D <sup>r</sup> Roux 75724 Paris cedex 15	Tél. : 01 45 68 71 60 Fax : 01 40 61 30 89 E-mail : cperez@pasteur.fr
Borrélioses	CNR Unité de Bactériologie Moléculaire et Médicale	Danièle Postic	Institut Pasteur 25-28, rue du D <sup>r</sup> Roux 75724 Paris cedex 15	Tél. : 01 45 68 83 37 Fax : 01 40 61 30 01 E-mail : dpostic@pasteur.fr
	Laboratoire Associé au CNR Institut de Bactériologie de l'Université Louis-Pasteur	Benoît Jaulhac	3, rue de Koeberlé 67000 Strasbourg	Tél. : 03 88 21 19 70 Fax : 03 88 25 11 13 E-mail : benoit.jaulhac@medecine.u-strasbg.fr
Rickettsioses	CNR (Coxiella, Ehrlichia et Rickettsia) UPRESA 6020	Didier Raoult	27, boulevard Jean Moulin 13385 Marseille cedex 5	Tél. : 04 91 32 43 75 Fax : 04 91 83 03 90 E-mail : Didier.Raoult@medecine.univ-mrs.fr
Tularémie	CNR Unité des Zoonoses Bactériennes	Josée Vaissaire	23, avenue Charles-de-Gaulle, B.P. 19 94701 Maisons-Alfort cedex	Tél. : 01 49 77 13 00 Fax : 01 43 68 97 62 E-mail : j.vaissaire@afssa.fr
	Labo associé CNR	Alain Le Coustumier	335, rue du Président-Wilson, B.P. 269 46005 Cahors	Tél. : 05 65 20 50 75 Fax : 05 65 20 51 10 E-mail : lecoustumier@ch-cahors.fr
Arboviroses	CNR Arbovirus	Hervé Zeller	UBIVE, CRMPL 21, avenue Tony Garnier 69365 Lyon cedex 7	Tél. : 04 37 28 24 21 Fax : 04 37 28 24 51 E-mail : zeller@cervi-lyon.inserm.fr
	Unité des Virus Émergents	Xavier de Lamballerie	Faculté de Médecine 27, Boulevard Jean Moulin 13005 Marseille	Tél. : 04 91 32 45 53 Fax : 04 91 32 44 95 E-mail : virophdm@lac.gulliver.fr
Babésioses	Laboratoire de Biologie Cellulaire et Moléculaire	André Gorenflot	15, avenue Charles Flahault 34060 Montpellier cedex 2	Tél. : 04 67 54 64 81 Fax : 04 67 54 66 21 E-mail : agorenf@pharma.univ-montp1.fr



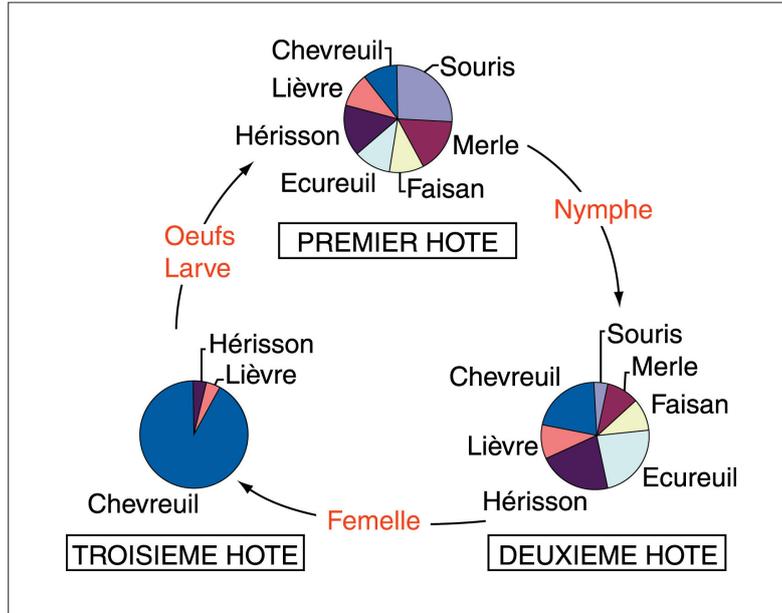
# MISE À JOUR DES CONNAISSANCES

préimaginales. La tique devra alors être placée dans l'alcool, puis adressée à un centre d'identification (*tableau I, voir page précédente*). Dans 98 % des cas il s'agit d'un *Ixodes ricinus*, les 2% restant se répartissant entre différentes espèces d'*Ixodes*, de *Dermacentor*, d'*Hæmaphysalis*... Au sud de la Loire, la morsure de *Rhipicephalus sanguineus* ex-

pose à la redoutable fièvre boutonneuse méditerranéenne (3).

Le cycle biologique triphasique d'*I. ricinus* permet de comprendre la grande diversité des agents pathogènes transmis (*figure 2*). Cet acarien acceptant plus de 300 espèces d'hôtes vertébrés, il est amené à échanger une très grande variété de microorganismes. Tous n'ont pas encore été identifiés, mais on connaît d'ores et déjà plus d'une douzaine d'agents pathogènes pour l'Homme en France (*tableau II*). Dès à présent, il est nécessaire que le biologiste maîtrise toutes les étapes du diagnostic des maladies vectorielles à tiques (MVT). S'il ne réalise lui-même les examens, il lui est possible de les transmettre à un laboratoire spécialisé (*tableau I, voir page précédente*).

**Figure 2**  
Cycle biologique d'*I. ricinus*.



## II – Maladie de Lyme

La borréliose de Lyme est établie de longue date en Europe, mais elle est restée méconnue faute de cas groupés comme dans le Connecticut (4). Dix à 15 % des *I. ricinus* sont porteurs de *B. burgdorferi* sensu lato, ce taux d'infection tend à s'accroître depuis 15 ans. En l'absence de déclaration obligatoire, nous ne disposons que de peu de chiffres pour la France : en 1995, l'EUCALB (European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis) estimait son incidence globale à 16 pour 10<sup>5</sup> habitants ; en 2000, le réseau Sentinelles l'estimait à 9,4 cas pour

**Tableau II – Maladies transmises par les tiques**

Agent pathogène	Mode d'acquisition par la tique		Mode de transmission par la tique	Nom de la maladie	Frottis de détection	Diagnostic biologique
	Transstadial	Transovarien				
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	+	-	Salive	Anaplasmose humaine	morulae granulocytes MGG ou Diff Quik®	IFI, ELISA ou PCR
<i>Borrelia burgdorferi</i> ss	+	+	Salive, régurgitation	Borréliose de Lyme	-	ELISA puis WB
<i>B. afzelii</i>	+	+	Salive			
<i>B. garinii</i>	+	+	Salive, fèces			
<i>B. valaisiana</i>						
<i>Bartonella henselae</i>	+	?		Maladie des griffes du chat (11)	-	IFI et ELISA, PCR (ganglion)
<i>Coxiella burnetii</i>	+	+	Salive, fèces	Fièvre Q	-	IFI
<i>Francisella tularensis</i>	+	+	Salive, fèces	Tularémie (12)	-	IFI, WB, voire PCR
<i>Rickettsia helvetica</i>	+	+	Salive	Rickettsiose (1)	-	IFI, WB voire PCR
<i>Virus de l'encéphalite à tiques (TBEV)</i>	+	+	Salive	Encéphalite européenne à tiques	-	ELISA, nRT-PCR
<i>Virus Erve</i>				(13)	-	IFI
<i>Virus Eyach</i>				(13)	-	ELISA, WB
<i>Babesia divergens</i>	+	+	Salive	Babésiose (14) (piroplasmose)	hématozoaires intra-érythrocytaires	IFI, PCR, FISH
<i>Babesia microti</i>	+	+	Salive	Babésiose (14)	hématozoaires intra-érythrocytaires	IFI, PCR, FISH

10<sup>5</sup>. Trois enquêtes régionales ont été réalisées depuis, en zone à risque : 86 pour 10<sup>5</sup> en Alsace; 83,9 en Meuse; plus de 40 dans le Cantal et en Corrèze. Des poches d'incidence ont été observées : jusqu'à 279 cas (canton de Munster).

### 1. Bactériologie

*B. burgdorferi* est une bactérie hélicoïdale mobile extracellulaire appartenant à l'ordre des *Spirochètales*. L'organisation de son génome est inhabituelle : elle possède un chromosome linéaire, ainsi qu'une série de plasmides dont 9 sont circulaires, et 12 linéaires. Ces plasmides codent les antigènes de surface (Outer-Surface lipoProtein ospA, ospB et ospC), ils sont très importants dans l'immunité et la pathogénie. L'expression de ces gènes dépend de l'hôte et de la température du sang. La bactérie possède d'autres structures antigéniques importantes : la flagelline (antigène de flagelle commun aux autres spirochètes (41 kDa)); les protéines de la famille Bmp (39 kDa) et la protéine chromosomique (93 kDa) qui sont très spécifiques des *Borrelia*. Cinq espèces de *B. burgdorferi* sensu lato sont présentes en France, dont 4 pathogènes : *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. garinii* et *B. afzelii* les 2 espèces dont la prévalence en France est la plus importante, ainsi que *B. valaisiana* dont la pathogénicité est maintenant très probable.

### 2. Manifestations cliniques

La borréliose de Lyme est une zoonose multisystémique saisonnière évoluant en 3 stades (4). L'infection peut être asymptomatique, ou se révéler sous différents aspects dépendant aussi bien des tissus affectés, de l'immunité du patient, que de l'espèce sensu stricto. L'évolution en trois stades est loin d'être systématique, même si l'infection a été méconnue.

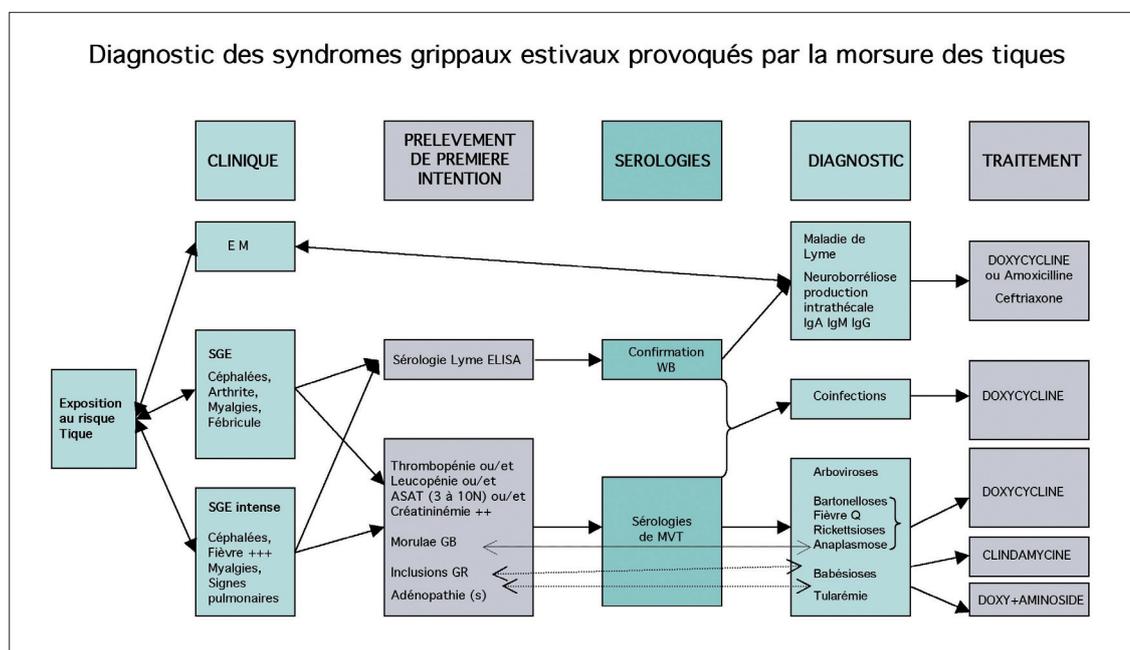
**Le stade précoce localisé** est caractérisé, dans les 2 à 32 jours qui suivent le morsure de tique, par l'apparition d'un érythème migrant (EM). En Europe, cette atteinte dermatologique n'est retrouvée que dans 30 à 50% des cas. Contrairement à ce qui est observé en Amérique, elle ne s'associe pas à un syndrome infectieux important. De discrets symptômes peuvent toutefois être observés : fatigue, malaise, céphalées ou myalgies, quelquefois associés à une fébricule.

**Le stade précoce disséminé** survient dans les jours ou l'année suivant la morsure. La symptomatologie diffère selon l'espèce génomique responsable. En France, *B. garinii* occasionne fréquemment des manifestations neurologiques (méningite lymphocytaire, névrite crânienne dont paralysie faciale, polyradiculonévrite, méningo-radiculonévrite ou syndrome de Garin-Budajoux); ces manifestations représentent plus de 50% des cas. Les atteintes dermatologiques viennent en second dans la fréquence (lymphocytome cutané bénin, érythèmes multiples), elles sont provoquées par *B. afzelii*. Comme en Amérique, mais beaucoup plus rarement, *B. burgdorferi* sensu stricto occasionne des atteintes articulaires. Des co-infections entre ces différentes espèces sont démontrées tant chez les tiques, que chez les patients. D'autres atteintes sont possibles, les plus fréquentes sont cardiaques (myocardites, bloc auriculoventriculaire).

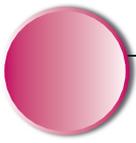
**Le stade tardif** se traduit, dans les mois ou les années après l'exposition, par une symptomatologie chronique, neurologique (neuroborréliose chronique), dermatologique (acrodermatite chronique atrophiante ACA), rhumatologique (arthrite). Cette symptomatologie, très peu spécifique, ouvre un très large diagnostic différentiel que seuls les examens biologiques peuvent éclairer.

### 3. Diagnostic biologique

Le diagnostic de borréliose de Lyme repose essentiellement sur la clinique (5) (figure 3). Mais, excepté l'EM pathognomonique, il doit toujours être confirmé par la biologie. En l'absence de cet-



**Figure 3**  
 Algorithme de diagnostic des syndromes grippaux estivaux provoqués par la morsure des tiques.



## NOTE 2

Voir sur le Web, [www.  
dis.strath.ac.uk/vie/  
LymeEU/index.htm](http://www.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU/index.htm)

## NOTE 3

Voir sur le Web,  
[www.ifrance.com/  
maladies-a-tiques](http://www.ifrance.com/maladies-a-tiques)

te confirmation, tout cas clinique évocateur doit néanmoins être considéré comme probable (*critères de l'EUCALB, notes 2 et 3*).

### 3.1 – Microscopie et culture

Elles ne peuvent être recommandées à titre systématique. Leur sensibilité est trop faible, car les *Borrelia* ne sont présentes qu'en petit nombre dans le sang, les liquides biologiques et les diverses biopsies. De plus la culture est longue, fastidieuse, et coûteuse. Elle nécessite l'emploi de milieux spéciaux (BSK II) et l'acheminement des prélèvements vers le laboratoire dans les 2 à 4 heures. **L'amplification génique** (PCR) est également mise en difficulté par le peu de bactéries présentes dans les échantillons à analyser. Sa sensibilité est de 70-80% dans l'analyse des prélèvements cutanés ou articulaires (> 5 000 spirochètes/mL). Elle est trop faible pour l'étude du LCR (< 50 spirochètes/mL), où elle atteint 25-30% dans les infections neurologiques précoces, et à peine 10% dans les infections chroniques. Son emploi est limité et son coût important. Le diagnostic de la BL repose donc essentiellement sur les sérologies.

### 3.2 – Diagnostic sérologique

Les sérologies de détection d'anticorps spécifiques sont nombreuses : ELISA, IFI, fixation du complément, hémagglutination et Western Blot. Leur spécificité et leur sensibilité dépendent largement des méthodes utilisées, des souches de *Borrelia*, et des préparations. **Les tests ELISA** sont beaucoup plus sensibles, mais insuffisamment spécifiques. Un nombre croissant de laboratoires leur préfère maintenant les tests rapides de détection des IgM et IgG par immunochromatographie ; réalisés en une seule étape, ils permettent d'obtenir un résultat dans les 10 minutes. **Le Western-Blot** (WB) est plus spécifique (> 95%), il permet de détailler la réponse globale du test ELISA en étudiant la réponse anticorps à différents antigènes de taille différente. Contrairement aux Etats-Unis, l'EUCALB n'a pas pu établir de consensus pour l'interprétation du WB ; cette difficulté tient à la présence de 4 espèces pathogènes de *B. burgdorferi* sensu lato en Europe. L'approche européenne préfère la spécificité, à la quantité des bandes observées. Plutôt que d'identifier au moins 8 bandes sur 13 pour un résultat positif, elle se concentre sur 5 ou 6 bandes, dont elle évalue l'intensité. Les bandes examinées comprennent des protéines très spécifiques (p39, Osp A, Osp C, p18). En revanche, comme les CDC (Centers for Disease Control and Prevention), l'EUCALB recommande une stratégie diagnostique à 2 étapes : les tests ELISA (ou les tests de dépistage rapide), positifs ou équivoques, doivent être confirmés par WB. Elle préconise aussi de s'abstenir de tout examen microbiologique en l'absence d'exposition au risque ou de symptômes.

### 3.3 – La cinétique des anticorps

La cinétique des anticorps est très variable, d'un patient à l'autre. Lors de la réponse sérologique habituelle chez un patient non traité, les anticorps

n'apparaissent que très progressivement. Le malade produit d'abord surtout des IgM, de la 3<sup>e</sup> semaine au 6<sup>e</sup> mois ; les IgG apparaissent dès la 6-8<sup>e</sup> semaine et persistent pendant 4 à 5 ans. Ce qui se traduit par une séropositivité de 25 à 50% au stade précoce localisé, de 50 à 70% au stade précoce disséminé, pour atteindre 100% au stade tardif. Ces immunoglobulines sont dirigées contre les protéines de surface (flagelline et OspC), exprimées par les 4 espèces pathogènes. Tous les tests sérologiques sont donc aptes à les reconnaître. La seule difficulté réside au niveau du seuil de positivité fixé par le fabricant. Des réactions croisées sont possibles, avec les autres spirochètoses, les rickettsioses, les *Herpesviridae*, *Toxoplasma gondii*, le VIH, les anticorps antinucléaires et les facteurs rhumatoïdes.

En zone d'endémie, 3 à 4% de la population se révèlent être séropositifs, sans pour autant avoir développé de borréliose de Lyme. Cette séroconversion asymptomatique semble consécutive au contact avec des souches non pathogènes de *Borrelia* (elle ne doit pas être confondue avec une maladie active). La maladie ne conférant pas l'immunité, des réinfestations restent possibles.

## 4. Traitement

En France, le traitement recommandé au stade précoce localisé est l'amoxicilline, à raison de 4 g/jour, ou la doxycycline à 200 mg/jour pendant 2 semaines. À ce stade, le traitement est généralement efficace, il prévient le passage aux 2 stades suivants. Au stade précoce disséminé, la doxycycline pendant 21 jours est aussi efficace que la ceftriaxone à 2 g/jour pendant 14 jours. Selon une majorité d'auteurs, la ceftriaxone IV paraît devoir être préférée dans les méningites et méningo-encéphalites. Au stade tardif, seule l'ACA répond au traitement d'amoxicilline ou de doxycycline pendant 14 à 30 jours. Les arthrites et les atteintes neurologiques sont généralement traitées par 2 g/j de ceftriaxone IV pendant 2 à 3 semaines. Aucun traitement préventif n'est justifié, il exposerait d'ailleurs à des effets secondaires bien plus fréquents que le risque de contamination ; une bonne surveillance du point de morsure suffit.

## III – Anaplasmose humaine (ex ehrlichiose granulocytaire humaine)

L'anaplasmose est une zoonose, transmissible non contagieuse, émergente en France (7). La maladie a été identifiée dès 1932 en Europe, par les vétérinaires. Les premières observations françaises de la maladie bovine datent de 1991 et 1998. L'anaplasmose n'a été reconnue chez l'Homme qu'en 1994, aux États-Unis. Un premier cas a été identifié en Slovaquie en 1997. Comme la cinquantaine de cas maintenant publiée en Europe, il est survenu au sein d'une poche d'endémie de BL ; un premier cas lorrain a été publié en 1998. L'essentiel des

données épidémiologiques françaises émane des enquêtes vétérinaires. Plus de 350 foyers d'anaplasmose sont maintenant identifiés, répartis dans 53 départements. Cette enquête, coordonnée par G. Joncour (note 4), montre que les bovins et les chevreuils sont de bons hôtes amplificateurs de la maladie. Avec 75% de chevreuils séropositifs (300/400) en zone d'endémie, elle démontre aussi le rôle que peuvent jouer ces animaux en tant que sentinelles. La prévalence d'*A. phagocytophilum* est étroitement liée au vecteur *I. ricinus*, cependant des foyers ont été repérés en Camargue où cette tique semble absente (sérologies sur équidés).

## 1. Bactériologie

*A. phagocytophilum* appartient à l'ordre des *Rickettsiales*. C'est une bactérie Gram-négatif, intracellulaire stricte, infectant de nombreux mammifères. Elle se multiplie au sein des polynucléaires neutrophiles sous l'aspect typique de morulae, et les détruit. La neutropénie induite explique que le diagnostic de la maladie est souvent porté à l'occasion d'une infection opportuniste.

## 2. Manifestations cliniques

La maladie se manifeste une à trois semaines après une morsure de tique. Elle se traduit le plus souvent par un banal syndrome grippal estival. La fièvre et les céphalées sont souvent accompagnées de myalgies, dans 2/3 des cas. Des troubles digestifs, un état confusionnel ou une toux sont régulièrement observés. De rares éruptions cutanées sont possibles dans 2% des cas. En l'absence de traitement adapté dans les formes sévères, 8% des patients décèdent. L'issue est bien plus incertaine chez les immuno-compromis.

## 3. Diagnostic biologique

Les troubles hématologiques, communs aux rickettsioses, disparaissent dès la deuxième semaine de la maladie : leucopénie, thrombocytopénie, anémie modérée dans la moitié des cas, et inclusions caractéristiques dans le cytoplasme des neutrophiles (morulae ou corps élémentaires). Une élévation modérée des transaminases hépatiques (< 3N) est aussi retrouvée dans 86% des cas, les LDH et la bilirubine sont élevées dans tous les cas testés. Une insuffisance rénale est observée dans 70% des cas.

### 3.1 – Examen direct

Le frottis sanguin, coloré au May Grunwald Giemsa ou au Diff Quik® permet de voir les morulae pathognomoniques, dans 1 à 42% des polynucléaires neutrophiles circulants (figure 4). Cependant cette technique est fastidieuse, et les inclusions cytoplasmiques ne sont pas toujours facilement visibles pour un œil non exercé. La sérologie par immunofluorescence indirecte (IFI) confirmera le diagnostic dans la majorité des cas, dès la troisième semaine. Elle a une excellente

spécificité, aucune réaction croisée n'est connue. Culture et PCR sont néanmoins possibles sur du sang prélevé sur EDTA. L'avantage de la PCR est d'autoriser une confirmation biologique rapide, d'autant plus précieuse qu'elle autorise une instauration précoce du traitement.

### 3.2 – Interprétation des résultats

La sérologie est positive chez 100% des convalescents, elle peut le rester jusqu'à 5 ans. Quelques cas de réinfection dans les deux ans laissent à penser que l'immunité conférée n'est pas durable. Mais séropositivité n'est pas synonyme d'infection aiguë, car au moins deux tiers des séroconversions sont asymptomatiques. Seule l'évolution de la sérologie permet de conclure. Des faux négatifs sont possibles après un traitement précoce, seule la PCR permettra alors le diagnostic.

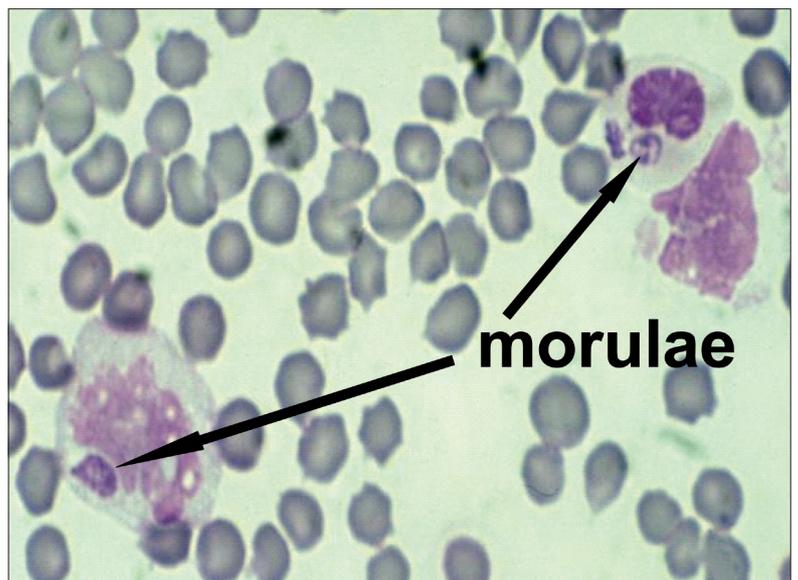
Un cas est dit « confirmé » dans différentes conditions (critères CDC) :

- lorsque le taux d'anticorps anti-*A. phagocytophilum* augmente d'au moins quatre fois entre la phase aiguë et la convalescence, avec un minimum de 1/64;
- en présence d'une PCR positive;
- ou lorsque des morulae sont identifiées dans les leucocytes et que le taux d'anticorps anti-*A. phagocytophilum* est positif (selon les seuils définis par chaque laboratoire);
- lorsque la coloration immuno-histo-chimique de l'antigène *A. phagocytophilum* est positive sur des tissus de biopsie ou d'autopsie;
- ou si la culture d'*A. phagocytophilum* est positive.

Un cas est considéré comme « probable » si un patient qui souffre d'un syndrome grippal a une seule sérologie au moins égale à 1/80 en IFI; ou si les frottis sanguins détectent des morulae.

#### NOTE 4

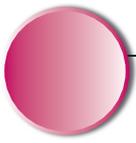
Guy Joncour, vétérinaire à Callac (22). Coordinateur de l'étude Ehrlichiose pour l'URGTV Bretagne.



**Figure 4**

Frottis de sang de bovin.

(LDAV 22, H. Morvan, avec l'autorisation de G. Joncour.)



## 4. Traitement

Le traitement de référence de l'anaplasmose est la doxycycline à 200 mg/jour, son efficacité dépend de sa précocité. Une absence de réponse dans les 48 heures doit faire reconsidérer le diagnostic. La rifampicine constitue une alternative pour les enfants, les femmes enceintes et les allergiques.

## IV – Fièvre Q

Les épidémies de Briançon en 1996 et de Chamonix 2002, nous ont récemment rappelé l'émergence de la fièvre Q. L'Homme s'infecte habituellement par inhalation d'aérosols contaminés, cependant les contaminations alimentaires, interhumaines et vectorielles sont parfaitement documentées (7). Différentes espèces de tiques transmettent la bactérie : *I. ricinus*, *D. marginatus* et *R. sanguineus*, très souvent en même temps que d'autres infections (Ph. Brouqui; communication personnelle, 2004).

### 1. Bactériologie

La maladie est causée par *Coxiella burnetii*, bactérie intracellulaire stricte, Gram-négatif, classée dans la famille des *Rickettsiales*, mais phylogénétiquement plus proche de *Legionella pneumophila*. La bactérie se distingue par sa plus petite taille, sa résistance aux agents physiques et chimiques. Elle possède une capacité de variation de phase de type smooth rough, comme les entérobactéries. Dans la nature, *C. burnetii* n'exprime que les antigènes de phase I chez les animaux infectés. La phase II n'est pas virulente. Une seule bactérie suffit pour infecter un être humain.

### 2. Manifestations cliniques

Après une incubation de 9 à 21 jours, la maladie se traduit par un intense syndrome grippal. Ce tableau est quelquefois associé à une pneumopathie atypique, ou plus rarement en France, à celui d'une hépatite granulomateuse. La coxiellose occasionne aussi des avortements et des prématurités. Il existe une forte proportion de cas asymptomatiques. Des formes chroniques sont possibles, endocardites surtout ; graves et souvent même fatales, elles affectent le plus souvent des citoyens. Deux principaux facteurs de risque sont reconnus : les anomalies cardiaques ou vasculaires (9 fois sur 10) et l'immunodépression.

### 3. Diagnostic biologique

L'IFI a supplanté la fixation du complément, elle est beaucoup plus sensible et sépare les différentes immunoglobulines dirigées contre les deux phases. Les titres significatifs varient en fonction des différentes préparations antigéniques (enregistrées par l'Afssaps) utilisées par les laboratoires spécialisés. Le CNR utilise quant à lui son propre antigène,

l'interprétation des résultats obtenus avec celui-ci est présentée dans le tableau III.

**Tableau III – Interprétation des résultats par le CNR**

- IgG de phase II  $\leq 100$  : absence de fièvre Q
- IgG de phase II  $\geq 200$  et IgM de phase II  $\geq 50$  : fièvre Q aiguë
- IgG de phase I  $\geq 800$  : fièvre Q chronique
- La répétition des sérologies permet le suivi de l'évolution des fièvres Q sous traitement

## 4. Traitement

Seuls les antibiotiques possédant une bonne pénétration tissulaire sont efficaces : les tétracyclines per os (250 mg 4 à 6 fois par jour), le thiamphénicol chez les enfants ou la spiramycine.

## V – Encéphalite européennes à tiques

Cette arbovirose est due à un Flavivirus, elle est très largement répandue en Europe de la Scandinavie à l'Italie du Nord, et de l'Est de la France à l'Oural. En Alsace et en Lorraine quelques cas sont rapportés périodiquement chez les sujets à risque. Si les manifestations cliniques sont habituellement de type neurologique (encéphalite, méningoencéphalite ou méningoradiculites), on a aussi observé de simples états fébriles indifférenciés de type SGE (8). À la suite des changements climatiques planétaires, la distribution géographique et l'incidence de cette MVT sont susceptibles de se modifier, comme cela a été observé en Scandinavie (9). Le diagnostic biologique de la maladie est essentiellement sérologique : ELISA immunocapture IgM.

## VI – Coinfections

*I. ricinus* a la capacité de transmettre simultanément plusieurs agents pathogènes, deux et quelquefois davantage (10). Les co-infections se traduisent par un SGE plus intense; surtout en cas d'anaplasmose ou de babésioses, dont on connaît les effets immunodépresseurs. Elles peuvent également se manifester sous l'apparence d'une BL atypique, d'une méningo-radiculite ou d'une éruption fébrile atypique. En zone de co-endémie, le diagnostic des SGE doit systématiquement envisager cette éventualité, même en l'absence de notion de morsure. Le bilan diagnostique initial doit alors comporter : numération formule, plaquettes, frottis sanguin, dosage des transaminases hépatiques et test ELISA de Lyme. La positivité de l'ELISA entraînera un WB. Toute leucopénie, thrombopénie, élévation des transaminases, conduira à rechercher une origine rickettsienne. L'observation d'inclusions intrérythrocytaires suggérera une babésiose; des moru-lae granulocytaires évoqueront une anaplasmose.

Les syndromes estivaux et infections transmises par la tique *Ixodes ricinus*

Le premier médecin consulté pour un syndrome grippal est habituellement un généraliste. Confronté à des contraintes budgétaires strictes, ce professionnel est désormais dans l'incapacité d'explorer systématiquement tous les syndromes grippaux inexpliqués. Dans ce contexte particulier, le traitement de la BL en zone en co-endémie devrait absolument privilégier la doxycycline et non plus l'amoxicilline, afin de ne pas laisser évoluer une co-infection rickettsienne méconnue.

## VII – Prophylaxie

Les mesures de réduction des populations de tiques sur une grande échelle s'avèrent totalement illusoires. L'éviction des tiques, en revanche, est particulièrement performante; elle réduit l'incidence de l'ensemble des MVT de moitié. Pour parvenir à ce résultat, les personnes à risque doivent être très vigilantes et revêtir une tenue adaptée (manches longues, pantalon serré aux chevilles), si possible imprégnée par un insecticide (DEET à 30%). Ces précautions n'étant pas totalement efficaces, de retour à la maison, un auto-examen minutieux s'impose, afin de retirer les tiques qui auraient malgré tout pu se fixer.

La fourrure des chiens et des chats de retour de zones à risque, doit aussi être scrupuleusement inspectée. Des tiques non fixées pourraient se laisser tomber sur le sol, pour se fixer ultérieurement sur les personnes. Le traitement préventif de ces animaux est d'autant plus indispensable, que certaines espèces xérophiles, comme *R. sanguineus*, occasionnent quelquefois des invasions domiciliaires. Seul, le vaccin contre l'encéphalite européenne

à tiques est disponible en France. Un vaccin tué adjuvé, en phase I, existe cependant en Australie pour protéger les personnes à risque contre la fièvre Q. Après le retrait du Lymerix® en février 2002, les États-Unis espèrent un nouveau vaccin aux environs de 2006 (Glaxosmithkline Ltd). L'hétérogénéité des souches génomiques de *B. burgdorferi* sensu lato ne laisse guère d'espoir de ce type en Europe, dans un avenir prochain.

## VIII – Conclusion

L'importance médicale des tiques n'a été réellement reconnue qu'il y a une vingtaine d'années, avec l'émergence de la borréliose de Lyme. Depuis cette époque, de nombreux syndromes grippaux estivaux ont pu être rattachés à l'activité vectorielle des tiques. Pour la plupart les agents pathogènes émergents appartiennent à l'ordre des Rickettsiales. Malgré les premières campagnes d'information des personnes à risque, le nombre de personnes mordues par les tiques continue à s'accroître régulièrement en France. En cas de morsure, la tique fixée doit être retirée au plus vite. Aucune antibiothérapie préventive ne doit être engagée, mais une surveillance clinique doit être assurée durant un mois. La survenue dans ce délai d'un syndrome grippal, d'une fièvre, ou de manifestations cutanées devrait alors systématiquement motiver un bilan biologique initial, suivi si nécessaire de sérologies. À défaut de pouvoir explorer tous les syndromes grippaux, dans le contexte de fréquentes co-infections rickettsiennes, la doxycycline doit être conseillée en première intention dans le traitement de la borréliose de Lyme.

### BIBLIOGRAPHIE

- (1) RAOULT D. Les nouvelles rickettsioses. *Concours Médical*, 1999, **121** (14), 1069-1073.
- (2) RODHAIN F., PEREZ C. Précis d'entomologie médicale et vétérinaire. Maloine, Paris. 1985.
- (3) PAROLA P., RAOULT D. Ticks and Tickborne Bacterial Diseases in Humans: An Emerging Infectious Threat. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, **32**, 897-928.
- (4) STEERE A.C., COBURN J., GLICKSTEIN L. The emergence of Lyme disease. *J. Clin. Invest.*, 2004, **113**, 1093-1101.
- (5) HAUSER U., LEHNERT G., WILSKE B. Validity of Interpretation Criteria for Standardized Western Blots (Immunoblots) for Serodiagnosis of Lyme Borreliosis Based on Sera Collected throughout Europe. *J. Clin. Microbiol.*, 1999, **37** (7), 2241-2247.
- (6) DUMLER J.S. Is Human Granulocytic Ehrlichiosis a New Lyme Disease? Review and Comparison of Clinical, Laboratory, Epidemiological, and Some Biological Features. *Clin. Infect. Dis.*, 1997, **25** (Suppl. 1), S43-47.
- (7) MAURIN M., RAOULT D. Q Fever. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1999, **12** (4), 518-553.
- (8) CHRISTMANN D., STAUB-SCHMIDT T., GUT J.P., COL-LARD M. et al. Situation actuelle en France de l'encéphalite à tiques. *Med. Mal. Inf.*, 1995, **25**, 660-664.
- (9) LINDGREN E. Climate change, tick-borne encephalitis and vaccination needs in Sweden – a prediction model. *Ecological Modelling*, 1998, **110**, 55-63.
- (10) HUNFELD K.P., BRADE V. Prevalence of antibodies against the human granulocytic ehrlichiosis agent in Lyme borreliosis patients from Germany. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1999, **18** (3), 221-224.
- (11) BREITSCHWERDT E.B., KORDICK D.L. Bartonella Infection in Animals: Carriership, Reservoir Potential, Pathogenicity, and Zoonotic Potential for Human Infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2000, **13** (3), 428-438.
- (12) ELLIS J., OYSTON P.C.F., GREEN M., TITBALL R.W. Tularemia. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2002, **15** (4), 631-646.
- (13) CHASTEL C. Erve et Eyach: deux virus isolés en France, neuropathogènes chez l'homme et à diffusion ouest-européenne. *Bull. Acad. Natle. Med.*, 1998, **182** (4), 801-810. Séance du 21 avril 1998.
- (14) GORENFLOT A., CARCY B., MOUBRI K., PRECIGOUT E., SCHETTERS T. Les babésioses humaines. *Med. Mal. Infect.*, 1998, **28** (n° spécial), 363-366.