



HAL
open science

**La maladie des griffes du chat chez l'enfant.
Présentation typique et atypique. Revue de la
littérature à partir de cinq cas cliniques**

Nicolas Couture

► **To cite this version:**

Nicolas Couture. La maladie des griffes du chat chez l'enfant. Présentation typique et atypique. Revue de la littérature à partir de cinq cas cliniques. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-00969517

HAL Id: dumas-00969517

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00969517>

Submitted on 2 Apr 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2014

N° 2

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Monsieur Nicolas, Jean-Claude, Georges COUTURE

Né le 31 janvier 1983 à Orthez

Le 30 janvier 2014 à Bordeaux

**LA MALADIE DES GRIFFES DU CHAT CHEZ L'ENFANT :
PRESENTATION TYPIQUE ET ATYPIQUE.
REVUE DE LA LITTERATURE A PARTIR DE CINQ CAS CLINIQUES.**

Directeur de thèse

Docteur Laurence PRIQUELER

Jury

Monsieur le Professeur Didier NEAU Président

Monsieur le Professeur Yves PEREL

Monsieur le Professeur Bernard GAY

Madame le Docteur Nathalie ALADJIDI

Madame le Docteur Laurence PRIQUELER

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Didier NEAU, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

À Monsieur le Professeur Yves PEREL, merci de m'avoir fait l'honneur de juger mon travail, et de siéger au sein de ce jury.

À Monsieur le Professeur Bernard GAY, merci de me faire l'honneur de siéger au sein de ce jury.

À Madame le Docteur Nathalie ALADJIDI, merci de me faire l'honneur de siéger au sein de ce jury.

À Madame le Docteur Laurence PRIQUELER, merci pour ton soutien et ton aide tout au long de ce travail, ainsi que pour tes qualités de formatrice pendant mon stage de pédiatrie avec toi.

À tous les médecins qui, tout au long de mon cursus universitaire, ont participé à ma formation de médecin généraliste.

À Laura, pour ton soutien, ton aide et ton amour. Rien n'aurait été possible sans toi (surtout l'algorithme☺). Tu seras une super puéricultrice, j'en suis sûr.

À Rose, mon petit booster de thèse, pour le bonheur que tu m'apportes chaque jour.

À mes parents, pour leur soutien et leur présence tout au long de mes études. Et un grand merci pour la relecture.

À mes grands-parents, et à toute ma famille.

À Guillaume et Marion, pour leur bonne humeur, même à l'autre bout du monde.

À Jean-Luc et Brigitte pour leur gentillesse.

À Déborah, Adeline, Julien, et les quatre crapules Linon, Dorian, Albin et Sacha, pour leur bonne humeur.

TABLE DES MATIERES

1/ Introduction	7
2/ Présentation des cinq cas cliniques	8
2.1. Cas clinique n°1	8
2.2. Cas clinique n°2	9
2.3. Cas clinique n°3	11
2.4. Cas clinique n°4	12
2.5. Cas clinique n°5	14
3/ Revue de la littérature	16
3.1. Données générales.....	16
3.1.1. Agent étiologique de la maladie des griffes du chat	16
3.1.1.1. Caractéristiques bactériologiques.....	16
3.1.1.2. Historique de son identification	17
3.1.1.3. Habitat, réservoir	19
3.1.1.4. Mode de transmission.....	20
3.1.2. Répartition géographique, temporelle et humaine de la maladie des griffes du Chat	22
3.2. Les différentes formes cliniques.....	25
3.2.1. Forme typique	25
3.2.2. Manifestations cutanées	27
3.2.3. Formes hépatospléniques et digestives	27
3.2.4. Formes neurologiques	29
3.2.5. Formes oculaires	31
3.2.6. Atteintes musculo-squelettiques.....	33
3.2.7. Formes cardiaques.....	34
3.2.8. Atteintes hématologiques	35
3.2.9. Atteintes pulmonaires.....	36
3.2.10. Fièvre prolongée.....	36
3.2.11. Formes pseudotumorales.....	37
3.2.12. Formes de l'immunodéprimé : angiomatose bacillaire et péliose hépatique	37
3.2.13. Autres formes cliniques.....	40
3.3. Méthodes diagnostiques	41
3.3.1. Historique des méthodes diagnostiques	41
3.3.2. Bilan biologique standard.....	42

3.3.3. Sérologie.....	42
3.3.3.1. Généralités.....	42
3.3.3.2. Sensibilité.....	43
3.3.3.3. Spécificité.....	46
3.3.4. PCR.....	47
3.3.4.1. Technique.....	47
3.3.4.2. Spécificité et moyen d'isolement.....	47
3.3.4.3. Sensibilité.....	49
3.3.5. Western Blot.....	49
3.3.6. Culture.....	50
3.3.7. Anatomopathologie.....	51
3.4. Diagnostic différentiel.....	53
3.4.1. En cas d'adénopathies.....	53
3.4.2. En cas de fièvre prolongée.....	55
3.4.3. Devant toute autre présentation atypique.....	56
3.5. Traitement.....	56
3.5.1. Traitement préventif.....	56
3.5.2. Traitement curatif.....	60
3.5.2.1. Forme typique.....	60
3.5.2.2. Formes compliquées.....	63
3.5.2.3. Formes de l'immunodéprimé.....	67
4/ Discussion.....	68
4.1. Analyse de la prise en charge des cinq enfants, au vu des résultats de la revue bibliographique.....	68
4.1.1. Analyse des circonstances de découverte et du tableau clinique.....	68
4.1.2. Analyse des modalités de diagnostic de certitude.....	70
4.1.3. Analyse des modalités de traitement.....	72
4.2. Synthèse sur la prise en charge idéale, diagnostique et thérapeutique.....	74
4.2.1. Prise en charge diagnostique idéale.....	74
4.2.2. Prise en charge thérapeutique idéale.....	76
5/ Conclusion.....	77
6/ Bibliographie.....	79
7/ Annexes.....	97
8/ Résumé.....	100
9/ Serment d'Hippocrate.....	101

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CMV : Cytomégalovirus

CRP : Protéine C réactive (C-Reactive Proteine)

EBV : Virus d'Epstein-Barr (Epstein Barr virus)

ECBU : Examen cytobactériologique des urines

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

IgA, G, M : Immunoglobulines A, G, M

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : Intra-veineux

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LDH : Lactate déshydrogénase

PCR : Réaction en chaine par polymérase (Polymerase Chaine Reaction)

SIDA : Syndrome de l'immunodéficience acquise

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

1/ Introduction

La maladie des griffes du chat est une zoonose généralement bénigne, à l'origine d'adénopathies locorégionales. *Bartonella henselae*, reconnue aujourd'hui comme l'agent étiologique de cette pathologie, est transmise à l'homme par griffure ou morsure de chat. Elle touche majoritairement les enfants (1).

L'apparition d'adénopathies chez les enfants est un motif de consultation fréquent chez le médecin généraliste. La forme classique de la maladie des griffes du chat fait partie des nombreuses causes d'adénopathies chez l'enfant, d'autant plus que le chat, principal réservoir de la bactérie (1), reste un des animaux les plus en contact avec eux, comme animal de compagnie ou en liberté.

Il existe cependant des formes cliniques plus complexes que ces adénopathies évoluant favorablement spontanément, comme les cinq enfants accueillis par le service de pédiatrie de Mont de Marsan que nous avons sélectionnés, pour lesquels un diagnostic de certitude a été porté sur des critères sérologiques ou microbiologiques.

L'histoire de ces cinq enfants nous a conduits à nous questionner sur cette maladie infectieuse : Sous quelles formes cliniques peut-elle se présenter ? Comment en faire le diagnostic ? Quels en sont les traitements ?

Après une présentation de *Bartonella henselae* et des données épidémiologiques de la maladie, nous évoquerons donc les différentes formes cliniques décrites dans la littérature au cours de cette pathologie. Nous présenterons ensuite les moyens diagnostiques dont nous disposons, ainsi que les traitements.

Ainsi, à l'aide de nos recherches et en s'appuyant sur les cinq observations, nous discuterons la meilleure stratégie diagnostique et thérapeutique à mettre en place lors d'une forme classique ou atypique. Cela nous permettra de proposer la prise en charge la plus adaptée en fonction du tableau clinique, chez les prochains enfants atteints de la maladie des griffes du chat que nous rencontrerons au cours de notre carrière de médecin généraliste.

2/ Présentation des cinq cas cliniques

2.1. Cas clinique n°1 :

Antoine, 10 ans, est vu en consultation en septembre 2010 suite à l'apparition d'une polyadénite inguinale droite, sans autre signe clinique associé. Un traitement par Augmentin® est débuté, et devant la présence de chat à son domicile, une sérologie des griffes du chat est demandée (la sérologie reviendra faiblement positive pour les IgG (1/64), et négative pour les IgM).

Il est revu une semaine plus tard, devant l'augmentation du volume d'une adénopathie qui apparaissait plus fluctuante et violacée, très en faveur d'une abcédation. L'échographie montrait effectivement une adénite suppurée de 3,5 cm sur 1,5 cm, associée à d'autres adénopathies non suppurées. Il n'existait pas de nodules hépato-spléniques. Une ponction évacuatrice a donc été réalisée, ramenant 7 ml de pus. La recherche d'ADN de *Bartonella henselae* par PCR réalisée sur ce prélèvement est revenue positive.

L'Augmentin® a donc été arrêté, et un traitement par azithromycine (500 mg le premier jour, puis 250 mg par jour les jours suivants) a été mis en place pour une durée totale de 2 semaines. L'évolution a par la suite été favorable, ne nécessitant pas de nouvelle ponction évacuatrice.

2.2. Cas clinique n°2 :

Damien, 5 ans, est hospitalisé en mai 2007 pour bilan d'une hyperthermie et altération de l'état général depuis 3 semaines. Devant un bilan biologique perturbé (14500/mm³ globules blancs et CRP à 103 mg/L), il avait été mis sans succès sous Augmentin® pendant 5 jours, puis Bactrim® pendant 7 jours par son médecin traitant. Une échographie demandée en externe la veille de son hospitalisation avait retrouvé des nodules hépatospléniques.

L'examen clinique à l'entrée retrouvait une hyperthermie à 38°, un amaigrissement de 600 g en 20 jours, une hépatomégalie, des adénopathies cervicales, axillaires et inguinales bilatérales infracentimétriques, ainsi qu'une douleur importante de son bras et de son épaule gauche, avec une impotence fonctionnelle. Le bilan biologique d'entrée retrouvait une anémie inflammatoire à 8,9 g/dL, des globules blancs à 7700/mm³ et une CRP en baisse à 24 mg/L.

A l'interrogatoire des parents, on notait la présence de chats chez les grands-parents, avec lesquels Damien jouait souvent. Il avait d'ailleurs été griffé 1 mois auparavant au niveau de l'avant bras gauche (cicatrice propre).

La sérologie des griffes du chat était initialement négative (mais une séroconversion pour les IgM surviendra finalement lors d'un contrôle un mois après, signant donc une infection aiguë). Un scanner thoraco-abdomino-pelvien mettait en évidence de petits nodules hypodenses hépatospléniques, ainsi qu'une formation ganglionnaire axillaire gauche infracentimétrique. Une scintigraphie osseuse réalisée pour rechercher une ostéomyélite du bras et de l'épaule gauche, objectivait effectivement une hyperfixation de l'humérus et de l'omoplate gauche. L'échographie de l'épaule gauche montrait une très fine lame d'épanchement intra articulaire. L'IRM mettait en évidence des lésions de la métaphyse humérale supérieure gauche, ainsi que de l'épiphyse humérale supérieure gauche et de la totalité de l'omoplate.

Ce tableau clinique, mais surtout l'interrogatoire qui retrouvait un contact régulier avec des chats, faisait donc fortement suspecter une maladie des griffes du chat, avec atteinte hépatosplénique, ostéomyélite et ostéoarthrite du bras et de l'épaule gauche.

L'antibiothérapie qui avait été mise en place initialement (céfotaxime (8 jours IV) et gentamicine (4 jours IV), relayés par ceftriaxone et azithromycine), a été remplacée par de la rifampicine (150 mg 2 fois par jour) et de l'azithromycine pendant 2 mois, devant la suspicion de maladie des griffes du chat.

Il a été revu en consultation de contrôle après un mois d'antibiothérapie : Damien était en pleine forme, avec un examen clinique normal. Les adénopathies avaient régressé. La

radiographie de l'épaule et du bras gauche était normale. L'échographie abdominale retrouvait uniquement 3 nodules hépatiques de 3 mm. L'échographie du bras et de l'épaule gauche était normale. L'évolution clinique favorable, ainsi que la séroconversion survenue après 1 mois, confirmait ainsi le diagnostic de maladie des griffes du chat.

2.3. Cas clinique n°3 :

Karine, 13 ans, est adressée aux urgences par son médecin traitant début juin 2011 pour douleurs abdominales fébriles et vomissements évoluant depuis une semaine.

L'examen clinique initial retrouvait un abdomen douloureux au niveau de l'hypochondre droit, du flanc droit et de la fosse iliaque droite. Il n'y avait pas de fièvre à son entrée. Il y avait $13470/\text{mm}^3$ globules blancs et une CRP à 79,4 mg/L sur le bilan biologique. L'ECBU était négatif. Le scanner abdomino-pelvien mettait en évidence tout au plus un appendice un peu gros. Karine est donc transférée au bloc opératoire pour suspicion d'appendicite. Lors de l'intervention, le chirurgien découvrait des nodules hépatiques. L'examen anatomo-pathologique des biopsies hépatiques réalisées en per opératoire montrait un aspect d'hépatite granulomateuse pyo-épithélioïde évocatrice en premier lieu d'une origine infectieuse et une appendicite folliculaire aspécifique. La relecture du scanner mettait effectivement en évidence des nodules hépatiques, mais aussi spléniques, ainsi que 3 ganglions profonds. L'ensemble de ces résultats faisait donc suspecter une maladie des griffes du chat, d'autant plus qu'il y avait de nombreux chats (et notamment des chatons) au domicile de Karine, avec de nombreux épisodes de griffures. La sérologie des griffes du chat demandée revenait effectivement positive pour les IgM et les IgG. Une antibiothérapie par azithromycine a donc été débutée pendant 2 semaines (500 mg le premier jour puis 250 mg par jour les jours suivants).

Un mois plus tard, Karine est revue en consultation de contrôle. Son état s'était aggravé avec une perte de poids de 5 kg en 1 mois, la persistance de douleurs abdominales du flanc droit, de vomissements et des pics fébriles à 40°. Le bilan biologique réalisé en externe une semaine plus tôt retrouvait $11900/\text{mm}^3$ globules blancs, une CRP à 226 mg/L (redescendue à 118 mg/L le jour de la consultation) et une petite cytolysé hépatique. Devant cette aggravation, d'autres examens ont été demandés (sérologie Lyme, syphilis, VIH, tuber test, radiographie pulmonaire, échocardiographie et ECBU), tous normaux. Le contrôle échographique abdominal montrait de nombreux nodules hypoéchogènes hépatiques, mesurant entre 10 et 20 mm, ainsi que de petits nodules spléniques. Une triple antibiothérapie était donc débutée : amikacine (15 mg/kg/jour) pendant 4 jours, rifampicine 300 mg matin et soir (soit 15 mg/kg/jour) pendant 10 jours en intra veineux, avec un relais per os pour 20 jours de plus et doxycycline 100 mg matin et soir pendant 1 mois.

Karine est revue un mois plus tard en consultation. Elle était asymptomatique et avait repris 5 kg. L'échographie abdominale de contrôle ne retrouvait plus aucun nodule hépato-splénique.

2.4. Cas clinique n°4 :

Mathis, 8 ans, est hospitalisé en mai 2008 pour bilan d'une hyperthermie et d'adénopathies axillaires gauches évoluant depuis 8 jours. Il présentait par ailleurs une plaie inflammatoire de l'index gauche depuis 1 mois, ainsi qu'une tuméfaction frontale droite douloureuse. L'interrogatoire parental retrouvait la présence de chats à la maison et un antécédent de traumatisme crânien lors d'une chute en quad 2 ans auparavant, ayant probablement fragilisé l'os frontal.

Il y avait $9800/\text{mm}^3$ globules blancs et une CRP à 120 mg/L sur le bilan biologique initial. Les hémocultures sont restées négatives, tout comme les sérologies des griffes du chat répétées régulièrement. Le scanner cérébral montrait une fine ostéolyse centimétrique frontale droite, avec une collection extradurale hypodense de 20 mm faisant suspecter un empyème. L'IRM cérébrale mettait en évidence des images très évocatrices d'ostéomyélite frontale. Il existait une fixation en région frontale droite et sus-orbitaire, sans autre foyer hyperfixant sur la scintigraphie osseuse. L'échographie abdomino-pelvienne était normale.

Une ponction biopsie osseuse a été réalisée en neurochirurgie au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, permettant de retrouver un *Staphylocoque epidermidis* sur les cultures. Mathis a donc été mis sous fosfomycine (2 g 3 fois par jour), ceftriaxone (1,5 g 2 fois par jour) et métronidazole (500 mg 2 fois par jour), entraînant une amélioration tant au niveau clinique (disparition de la fièvre) que biologique. L'IRM cérébrale de contrôle réalisée 15 jours après le début de l'antibiothérapie retrouvait des lésions cérébrales stables (correspondant à l'évolution spontanée des ostéomyélites de l'os frontal). L'évolution favorable permettait donc son retour à domicile sous pristinamycine (1 g 2 fois par jour) et rifampicine (300 mg 2 fois par jour) pour 6 semaines.

Cependant, en raison de difficultés de cicatrisation de sa plaie frontale (persistance et suppuration), Mathis est revenu régulièrement dans le service pour des soins locaux. Des prélèvements de pus sur sa plaie ont été effectués dès le début de la suppuration. De l'ADN de *Bartonella henselae* a ainsi été retrouvé par PCR sur 2 prélèvements différents, posant donc le diagnostic d'ostéomyélite frontale à *Bartonella henselae*. Malheureusement, il ne restait plus de matériel de la biopsie frontale disponible pour y rechercher la présence de *Bartonella henselae*.

L'antibiothérapie a donc été complétée par de l'azithromycine (10 mg/kg le premier jour, puis 5 mg/kg les jours suivants), 2 semaines après avoir débuté la rifampicine et la pristinamycine

(soit 1 mois après le début de son hospitalisation). Après l'introduction de l'azithromycine, la cicatrisation de la plaie a commencé. Elle était complète au bout d'un mois. Cette antibiothérapie a été poursuivie pendant 10 semaines.

2.5. Cas clinique n°5 :

Sophie, 12 ans, est hospitalisée pour bilan d'une hyperthermie mi-janvier 2007. Elle présentait depuis 1 semaine un syndrome fébrile, avec des pics à 40°, ainsi qu'une éruption au niveau du visage. Son médecin traitant l'avait mise sous Orelox® pour otite moyenne aiguë et scarlatine, mais sa fièvre persistait, entraînant donc son hospitalisation.

L'examen clinique à l'entrée retrouvait une adénopathie axillaire droite volumineuse (plus de 2 cm de plus grand diamètre), et un nodule inflammatoire en regard de la première articulation inter-phalangienne du majeur de la main gauche, suite à la griffure d'un chat. Le reste de l'examen clinique était sans particularité. Le bilan biologique révélait 12600/mm³ globules blancs, une CRP à 92,7 mg/L, une VS à 23/49 et des LDH à 978 UI/L. Le bilan hépatique était normal. Les hémocultures et l'ECBU étaient négatifs. Les sérologies HIV, EBV, CMV, toxoplasmose, leptospirose étaient négatives. La sérologie de la maladie des griffes du chat était aussi négative. Il existait un pic monoclonal de gamma-globulines à 19,4 g/L sur l'électrophorèse des protéines sériques. Le prélèvement de pus au niveau de la main retrouvait quelques rares Staphylocoques coagulase négatifs. L'échographie ganglionnaire montrait un chapelet d'adénopathies axillaires et sus claviculaires droites. L'échographie abdomino-pelvienne montrait des nodules hépato-spléniques.

Devant la forte suspicion de maladie des griffes du chat, Sophie rentrait à domicile sous josamycine, 2 jours après avoir été hospitalisée.

Cependant, elle est réhospitalisée une semaine plus tard devant la persistance de l'hyperthermie, associée à des vomissements, des douleurs abdominales et une perte de 1,600 kg depuis sa sortie. L'examen clinique était inchangé, en dehors de la palpation d'une adénopathie sus claviculaire droite d'environ 1 cm. Les globules blancs étaient à 13200/mm³, la CRP à 58,5 mg/L, la VS à 36/71, les LDH à 831 UI/L, et il persistait toujours un pic monoclonal de gamma-globulines à 20,9 g/L. La josamycine a donc été arrêtée, remplacée par de la ceftriaxone et de la ciprofloxacine.

Après 7 jours de cette nouvelle antibiothérapie, Sophie, revue en consultation de contrôle, présentait toujours des pics fébriles et son adénopathie sus claviculaire avait doublé de volume (l'axillaire avait par contre diminué de taille). Ces adénopathies restaient souples et indolores. Elle était donc adressée à l'hôpital de jour du service d'hématologie pédiatrique du CHU de Bordeaux pour bilans complémentaires. Mais finalement, devant l'amélioration récente (en 3 jours, entre la dernière consultation à Mont de Marsan, et la consultation à

Bordeaux) de son état clinique, l'absence de fièvre depuis 3 jours, le caractère non inquiétant des adénopathies, et la quasi normalisation du bilan biologique, une simple surveillance clinique était mise en place. La ceftriaxone et la ciprofloxacine étaient arrêtés après 10 jours de traitement.

Sophie a été revue régulièrement dans le cadre de sa surveillance. Début mars, l'adénopathie axillaire droite restant volumineuse et s'étant modifiée (douloureuse et inflammatoire), une échographie ganglionnaire a été réalisée, montrant un aspect inchangé de l'adénopathie sus-claviculaire droite, mais un remaniement nécrotique de l'adénopathie axillaire droite. Le bilan biologique était normal (en particulier disparition pic monoclonal de gamma-globulines). Une biopsie exérèse de cette adénopathie était donc organisée fin mars, sous couverture antibiotique (pristinamycine pendant 10 jours). L'analyse histologique mettait en évidence une adénite réticulo-histiocytaire abcédée, évoquant en premier lieu une maladie des griffes du chat. La PCR réalisée sur ce prélèvement retrouvait la présence d'ADN de *Bartonella henselae*. Parallèlement, une nouvelle sérologie des griffes du chat réalisée début mars revenait positive pour les IgM et les IgG.

Fin avril 2007, lors d'une consultation systématique, on notait l'apparition d'une adénopathie pré scapulaire droite, et une modification de l'adénopathie sus-claviculaire droite. L'échographie montrait un aspect nécrotique de l'adénopathie sus-claviculaire droite, et l'adénopathie pré scapulaire droite apparaissait aussi discrètement nécrotique. Les nodules hépato-spléniques avaient par contre disparu.

La réévaluation clinique 15 jours plus tard (début mai) retrouvait une modification des 2 adénopathies avec remaniement nécrotique évident. Une ponction de ces 2 adénopathies a donc été faite, ramenant 0.7 ml de pus au niveau sus-claviculaire et 4.5 ml de pus au niveau pré scapulaire. Un traitement par azithromycine (500 mg le premier jour puis 250 mg par jour les jours suivants) a été mis en place.

L'adénopathie sus-claviculaire a parfaitement régressé après la ponction. Il persistait par contre des adénopathies pré scapulaires fluctuantes, nécessitant 3 ponctions supplémentaires sur 3 semaines (de fin mai à mi juin), ainsi que l'association de doxycycline (100 mg 2 fois par jour) à l'azithromycine pour une durée totale de 2 mois, permettant une évolution favorable.

3/ Revue de la littérature

Au vu de ces cinq observations cliniques reflétant la diversité des formes cliniques de la maladie des griffes du chat, ainsi que les difficultés à en faire le diagnostic, nous proposons de faire une revue de la littérature de la maladie des griffes du chat.

3.1. Données générales :

3.1.1. Agent étiologique de la maladie des griffes du chat :

3.1.1.1. Caractéristiques bactériologiques :

Le consensus actuel est que l'agent responsable de la maladie des griffes du chat est *Bartonella henselae* (anciennement appelé *Rochalimae henselae*) (1).

Les bactéries du genre *Bartonella* appartiennent au groupe alpha des Proteobacteria (1,2). Le genre *Bartonella* est composé à ce jour de 23 espèces dont 11 susceptibles d'être pathogènes pour l'homme (*B. baculiformis*, *B. quintana*, *B. henselae*, *B. elizabethae*, *B. grahamii*, *B. vinsonii*, *B. koehlerae*, *B. alsatica*, *B. washoensis*, *B. rochalimae*, *B. tamiae*) (1).

Il existe 3 génotypes de l'espèce *Bartonella henselae* : Houston, Marseille et Berlin-2 (1,2). *Bartonella henselae* est un petit bacille à Gram négatif, légèrement incurvé, mesurant de 1 à 2 µm, aérobic, oxydase, catalase et uréase négatif, inactif sur les sucres.

La culture de *Bartonella henselae* est réalisée par l'ensemencement de géloses additionnées de 5% de sang de mouton ou de lapin, incubées à 35-37°C dans une atmosphère humide enrichie en dioxyde de carbone. Les colonies ont un aspect de choux-fleurs, de couleur blanchâtre. Elles sont sèches, de tailles hétérogènes mais en général très petites, et elles s'enfoncent dans la gélose (1,2,3).

3.1.1.2. Historique de son identification :

L'identification de *Bartonella henselae* comme agent étiologique de la maladie des griffes du chat a été longue et difficile.

Après la description clinique initiale de la maladie par Debré en 1950 (4), la présence d'une bactérie dans les ganglions de personnes atteintes de la maladie des griffes du chat est mise en évidence par microscopie électronique puis par coloration de Warthin-Starry (1).

En 1988, English et al. (5) isolent une bactérie Gram négatif à partir de ganglions lymphatiques de 10 patients atteints de la maladie des griffes du chat. Elle sera caractérisée par Brenner et al. (6) en 1990, et nommée *Afipia felis*. *Afipia felis* fut alors considérée comme l'agent étiologique de la maladie des griffes du chat. Cependant, La Scola et al. (7) montreront plus tard qu'*Afipia felis* n'était en fait qu'une bactérie présente dans l'eau et que son isolement n'était probablement qu'une contamination des cultures cellulaires.

Par ailleurs, à partir de 1988, plusieurs souches bactériennes proches de *Rochalimae quintana*, déjà connue comme étant responsable de la fièvre des tranchées, sont mises en évidence lors de septicémies, angiomatoses bacillaires ou pélioses hépatiques (1,3).

En 1988 est décrite une nouvelle maladie chez des patients atteints du sida : il s'agit de l'angiomatose bacillaire, dans laquelle la coloration de Warthin-Starry retrouve la présence de bactéries (8).

La présence de bactéries colorées par Warthin-Starry est également retrouvée en 1990 chez des patients sidéens atteint de péliose hépatique (9).

Rochalimae henselae est isolée par culture pour la première fois en 1990 chez un patient fébrile (1). Relman et al. (10) utilisent pour la première fois l'amplification du gène de l'ARN 16 S suivi d'un séquençage en 1990, à partir de biopsies effectuées sur des patients atteints d'angiomatose bacillaire, et découvrent que ces patients présentent une nouvelle bactérie apparentée à *Rochalimae quintana*. Cette bactérie est de nouveau isolée par Regnery et al. (11) en 1992 chez un patient atteint d'angiomatose bacillaire. Elle sera dorénavant appelée *Rochalimae henselae*.

La même année, lors d'une nouvelle étude réalisée pour évaluer la séroprévalence de *Rochalimae henselae* chez des patients atteints du sida, Regnery et al. retrouvent dans le groupe témoin une sérologie positive chez 36 des 41 patients (88%) atteints de la maladie des griffes du chat, contre 3% chez les non-atteints, établissant pour la première fois un lien sérologique entre *Rochalimae henselae* et la maladie des griffes du chat (12).

En raison de la similarité des séquences du gène codant l'ARN 16 S des genres *Rochalimae* et *Bartonella*, *Rochalimae henselae*, comme toutes les espèces du genre *Rochalimae* (3 à l'époque), sera transférée dans le genre *Bartonella* (1,3,13).

Bartonella henselae est donc aujourd'hui unanimement reconnue comme étant l'agent étiologique de la maladie des griffes du chat.

Cependant, deux observations suggèrent l'implication de *Bartonella clarridgeiae* dans deux cas de maladie des griffes du chat (14).

La première concerne un vétérinaire de 27 ans, qui a présenté une maladie des griffes du chat 3 semaines après avoir été mordu par un chaton de 6 semaines. Les hémocultures chez le vétérinaire sont restées négatives, mais une souche de *Bartonella clarridgeiae* a pu être isolée du sang du chat. La sérologie chez le vétérinaire était négative pour *Bartonella henselae*, mais fortement positive pour *Bartonella clarridgeiae* (15).

La deuxième concerne un homme de 35 ans, qui a présenté une forme atypique de maladie des griffes du chat (abcès thoraco-pulmonaire), après avoir été griffé par ses chats à de nombreuses reprises. Les hémocultures sont restées négatives. La sérologie était négative pour *Bartonella henselae*, mais positive pour *Bartonella clarridgeiae*. Un nouveau contrôle sérologique réalisé cinq mois plus tard donnait les mêmes résultats (16).

De plus, en août 2000, Sander et al. (17) décrivent un test utilisant comme antigène la flagelline de *Bartonella clarridgeiae* qui a permis de mettre en évidence des anticorps anti-*Bartonella clarridgeiae* chez 3.9% des patients présentant une adénopathie.

Bartonella clarridgeiae est-elle réellement impliquée dans ces deux cas de maladie des griffes du chat ? La sérologie négative pour *Bartonella henselae* n'est-elle pas due à des faux négatifs de part la faible sensibilité de ces tests sérologiques ? La positivité de la sérologie pour *Bartonella clarridgeiae* n'est-elle pas due à une réaction croisée ? Le réservoir de *Bartonella henselae* et de *Bartonella clarridgeiae* étant commun (le chat) (17,18), ne s'agit-il pas d'une double contamination ? Devant la possible implication de *Bartonella clarridgeiae*, Tsuneoka et al. (18) ont étudié la séoprévalence de cette bactérie chez 288 patients suspects d'être atteints de la maladie des griffes du chat. Aucun cas causé par *Bartonella clarridgeiae* n'est retrouvé, et les auteurs ont de plus mis en évidence des réactions croisées entre *Bartonella henselae* et *Bartonella clarridgeiae*.

A l'heure actuelle, il est donc difficile de considérer *Bartonella clarridgeiae* comme agent étiologique de la maladie des griffes du chat, d'autant qu'aucune culture ou amplification directe par PCR n'ont encore prouvé une infection humaine à *Bartonella clarridgeiae* (17).

3.1.1.3. Habitat, réservoir :

Les chats sont le réservoir naturel de *Bartonella henselae*, en particulier les chatons (1,2,3,19,20,21).

La probabilité de contracter la maladie des griffes du chat est 15 fois supérieure chez les personnes possédant un chat de moins de 12 mois, 27 fois supérieure chez les sujets mordus ou griffés par un chaton et 29 fois supérieure lorsque l'animal est infesté par des puces (22).

Une fois le chat infecté, la bactériémie atteint un pic entre 21 et 44 jours, et dure en moyenne 60 jours (3). Certains chats peuvent rester bactériémiques plus d'un an (19,20). Des cas de co-infections à *Bartonella henselae* et *Bartonella clarridgeiae*, et de différents génotypes de *Bartonella henselae* ont été retrouvés chez des félins (1,23).

La répartition géographique de *Bartonella henselae* est vaste ; La bactérie a en effet pu être isolée du chat dans de nombreux pays : Allemagne, Australie, Etats-Unis, France, Israël, Japon, Nouvelle-Zélande, Pays-Bas, Royaume-Unis, Suisse,... (2,3,24).

La séroprévalence et le taux de bactériémie chez le chat varient selon les études à travers le monde : La séroprévalence varie de 5 à 80% et les bactériémies de quelques pourcentages à un peu plus de la moitié des chats testés (19). La persistance des anticorps dans le sang étant plus longue que celle des bactéries, cela explique les taux souvent moindres de bactériémies comparés aux séroprévalences (25). Cela permet d'expliquer ainsi la négativité fréquente des hémocultures, tant chez les chats que chez les hommes, alors que les sérologies sont positives. Beaucoup de paramètres permettent d'expliquer les variations des taux de séroprévalence et de bactériémie : le mode de vie des félins, leur âge, leur taux d'infestation par des puces et l'emplacement géographique (20,24,26). Ainsi, la séroprévalence et le taux de bactériémie sont plus élevés chez les chatons de moins de un an (19). De même, les chats errants sont souvent plus bactériémiques que les chats domestiques, à cause d'un taux d'infestation par les puces plus important, les chats domestiques étant en général traités par leurs propriétaires (1,19,20,21,24,26).

Les bactériémies chez les chats varient aussi considérablement en fonction du lieu géographique, selon un gradient de fréquence croissante des pays froids aux pays chauds et humides. Les climats chauds et humides sont en effet plus favorables pour le développement de *Ctenocephalides felis* (puce du chat), principal vecteur de la bactérie (19,20,26). Par exemple, le pourcentage de chats bactériémiques est de 0% en Norvège, 2% en Suède, contre 61% aux Philippines, 28% en Thaïlande et 46% au Brésil (19). En France, différentes études ont retrouvé des taux de 16,5% à Paris, 8,1% à Lyon, 53% à Nancy et 62,3% à Marseille (19).

Les chats infectés sont en général des porteurs sains. Cependant, des cas d'uvéites et de rares cas d'endocardites dus à *Bartonella henselae* ont été décrits. L'infection à *Bartonella henselae* peut aussi, notamment chez les chats co-infectés avec le virus de l'immunodéficience féline, favoriser la survenue de maladie des reins, des voies urinaires, de stomatites et de lymphadénites. Dans des conditions expérimentales, des chats infectés par *Bartonella henselae* ont présenté divers signes cliniques. Les plus fréquents sont une fièvre durant moins d'une semaine, une inflammation locale (érythème, gonflement) au site d'inoculation et une lymphadénite localisée ou généralisée. Certains ont présenté des troubles neurologiques (changement de comportement, léthargie, nystagmus, tremblements, crises motrices focales), une anorexie, des troubles de la reproduction, des micro-abcès hépato-spléniques, des lésions de pyélonéphrite, cholangite ou myocardite, une anémie transitoire ou une éosinophilie persistante (19,24).

Les données concernant l'atteinte d'autres espèces animales que le chat sont très limitées. Seules quelques études ont été effectuées chez le chien (24). Les chiens peuvent être des hôtes accidentels de *Bartonella henselae*. Ils peuvent développer soit une péliose, soit une maladie chronique dont les signes cliniques sont non spécifiques (perte de poids, anorexie, asthénie), soit des infections asymptomatiques (2,3). La transmission de *Bartonella henselae* à l'homme par le chien est possible : Murano et al. (27) rapportent en effet 2 cas de contamination par le chien chez un garçon de 10 ans et chez un homme de 64 ans. Mais l'importance de cette transmission par le chien reste encore à évaluer.

Bartonella henselae a également été isolée chez beaucoup d'autres animaux : des félins autres que le chat (tels que des lions, des tigres, des guépards, des pumas, des léopards, des lynx, des mangoustes,...), des cétacés, des porcs sauvages, des lapins et des chevaux (28,29,30,31). Un cas de maladie des griffes du chat humaine après la griffure d'une civette est même rapporté (32).

Ces animaux représentent donc un réservoir potentiel de la bactérie, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour établir leur rôle exact. De toute façon, ces animaux, hormis le cheval et le lapin, ne sont pas en contact avec les enfants, limitant donc le risque de transmission de la maladie s'il en existait un.

3.1.1.4. Mode de transmission :

La transmission de *Bartonella henselae* au sein de la population féline se fait grâce aux puces du chat : *Ctenocephalides felis*. La bactérie a été identifiée par PCR chez 30 à 80% des puces

(24). En l'absence de puces, *Bartonella henselae* ne se transmet pas entre chats infestés et chats sains (24,33). Lors d'une étude réalisée par Chomel et al (33), 47 chats avec des sérologies et des hémocultures négatives pour *Bartonella henselae* ont été isolés dans une maison. L'infestation expérimentale avec des puces retirées de chats bactériémiques a entraîné l'apparition de bactériémies chez 42 de ces 47 chats (89%), confirmant donc la responsabilité de *Ctenocephalides felis* dans la transmission de *Bartonella henselae* au sein de la population féline.

Les puces se contaminent lorsqu'elles se nourrissent sur un chat infecté (24,33). Des milliers de bactéries peuvent être présentes dans 1 ml de sang de chat infecté. Or, une puce consomme en moyenne 13,6 µl de sang par jour. Le potentiel d'ingestion de bactéries lors des repas est donc considérable (33). *Bartonella henselae* est alors capable de se multiplier dans le tube digestif des puces (24). Les puces infectées contaminent alors d'autres chats, non pas directement par leurs piqûres, mais par l'intermédiaire de leurs excréments qui sont déposés sur le pelage des animaux lors de leur repas sanguin. La bactérie peut survivre plusieurs jours dans les excréments des puces. Elle pénètre alors dans l'organisme du chat lors de lésions de grattage (24,33). Elle possède une affinité particulière pour les cellules endothéliales et les érythrocytes, expliquant la persistance de bactériémies intraérythrocytaires chez les félins parfois supérieures à un an (1).

Une fois infecté, le chat transmet *Bartonella henselae* à l'homme directement par griffures, morsures ou léchages de lésions préexistantes (1,2).

Ctenocephalides felis joue donc un rôle indirect dans la maladie humaine en amplifiant la taille du réservoir félin.

Le potentiel de transmission de la bactérie directement du chat à l'homme par les puces existe, mais n'a pas encore été clairement établi (2,33).

La possibilité que d'autres arthropodes que *Ctenocephalides felis* soient des vecteurs de la maladie est également évoquée. L'ADN de *Bartonella henselae* a par exemple été mis en évidence chez des araignées et des cloportes (34). Le cas d'une neurorétinite due à *Bartonella henselae* probablement transmis par une fourmi est même rapporté en Australie (35). S'agit-il d'hôtes accidentels ou de véritables vecteurs de la maladie ? Des études sont encore nécessaires pour clarifier leur rôle.

Le rôle des tiques dans la transmission de *Bartonella henselae* est longtemps resté controversé. Mais récemment, la possibilité qu'*Ixodes ricinus* puisse transmettre la bactérie a été démontrée, d'abord *in vitro* (36), puis *in vivo* (37). Cependant, certains ne considèrent pas les tiques comme vecteurs de la bactérie pour l'homme, puisqu'à l'heure actuelle, personne

n'a jamais clairement rapporté de transmission de *Bartonella henselae* ou toute autre espèce de *Bartonella* à l'homme après une morsure de tique (38). En attendant des clarifications, une sérologie de la maladie des griffes du chat doit être demandée devant des signes de la maladie chez un patient avec une histoire d'exposition à des tiques, et ce même en l'absence de contact avec des chats.

La possibilité d'une transmission de *Bartonella henselae* à partir de greffons rénaux et hépatiques est également rapportée, le statut immunodéprimé des receveurs favorisant le développement de la maladie (39).

Enfin, une étude récente (40) démontre la viabilité de *Bartonella henselae* dans les poches de sang destinées à être transfusées, après une période de stockage de 35 jours, laissant donc entrevoir l'hypothèse d'une transmission de la bactérie à partir de donneurs de sang porteurs de *Bartonella henselae*, mais asymptomatiques.

3.1.2. Répartition géographique, temporelle et humaine de la maladie des griffes du chat :

La maladie des griffes du chat est une des zoonoses les plus répandues à travers le monde (1). C'est une pathologie sporadique, même si elle peut parfois toucher plusieurs membres d'une même famille. L'atteinte simultanée de 3 frères et sœurs est même décrite (41). *Bartonella henselae* possède une distribution ubiquitaire. Des atteintes humaines ont été décrites dans la plupart des pays où les enquêteurs les ont recherchées (1,19). Cependant, la prévalence de la maladie des griffes du chat semble plus importante dans les pays ayant un climat chaud et humide, ou tempéré. Ce climat est en effet optimal pour la survie et le développement des puces du chat, *Ctenocephalides felis*, qui assure la transmission de *Bartonella henselae* au sein de la population féline (1,2). La répartition géographique de la maladie des griffes du chat est donc étroitement liée à la répartition géographique des puces du chat. On note également une prévalence de la maladie plus élevée dans les pays occidentaux. Plusieurs hypothèses peuvent l'expliquer :

- Un plus grand nombre d'études dans ces pays avec un plus grand nombre de cas rapportés.
- L'évolution de la maladie étant la plupart du temps favorable sans traitement, et l'accès aux soins étant plus difficile dans les pays moins industrialisés, de nombreux cas de maladie des griffes du chat ne sont probablement pas comptabilisés car aucune consultation médicale n'a

été faite. D'autant que les enfants des pays moins industrialisés sont susceptibles d'être plutôt en contact avec des chats errants, plus bactériémiques, et sont donc plus susceptibles d'être infectés par *Bartonella henselae* que les enfants des pays plus industrialisés qui sont eux, plutôt en contact avec des chats domestiques moins bactériémiques (42).

Une étude américaine estime qu'il y a environ 22000 cas de maladie des griffes du chat aux Etats-Unis par an, nécessitant 2000 hospitalisations. Les coûts des soins liés à cette maladie sont estimés à 12 millions de dollars par an (43).

La maladie des griffes du chat touche principalement des enfants et des adultes jeunes. Carithers (44) rapporte que sur 1200 patients atteints de maladie des griffes du chat, 87% avaient moins de 18 ans. De même, Margileth (45) rapporte que sur 1400 patients atteints de maladie des griffes du chat, 83% avaient moins de 21 ans. Selon une étude réalisée en Israël (46), seuls 6% des patients atteints de la maladie des griffes du chat avaient plus de 60 ans. D'autres études retrouvent également une atteinte plus importante chez les enfants et les adultes jeunes, mais moins marquée que ne le laissent penser les premières études : Seulement 55% ont moins de 18 ans aux Etats-Unis (43), et en France, au Centre National des Rickettsioses à Marseille, l'âge moyen était de 29 ans en 2008 (1). La sous-estimation initiale était probablement causée par le fait que les premières études sur la maladie des griffes du chat étaient surtout basées sur des enfants. La raison pour laquelle les populations les plus jeunes sont préférentiellement atteintes n'est pas claire. On peut imaginer que ce sont les enfants qui jouent le plus souvent avec les chats et notamment les chatons, parfois avec un manque de douceur et des gestes inadaptés, ce qui peut entraîner une réaction de défense de l'animal par griffure ou morsure. On peut également imaginer qu'ils sont plus susceptibles de développer une maladie des griffes du chat après une contamination par *Bartonella henselae* de part l'immaturation de leur système immunitaire.

La maladie des griffes du chat touche plus souvent les garçons que les filles (60% contre 40%) (1,43,47). Pourquoi cette prédominance masculine ? Existe-t-il un rôle génétique dans cette prédisposition masculine, ou est-ce simplement le fait que les garçons soient moins doux avec les chats et donc soient plus griffés que les filles ? L'explication de cette prédominance masculine reste encore à étayer.

Une incidence plus élevée est retrouvée chez les malades blancs que chez les malades noirs par une étude américaine (43). Là encore, on peut se poser la question d'un facteur génétique à cette prédisposition de la race blanche, ou est-ce simplement parce que le diagnostic de la maladie des griffes du chat chez les enfants blancs est plus souvent porté, du fait d'un

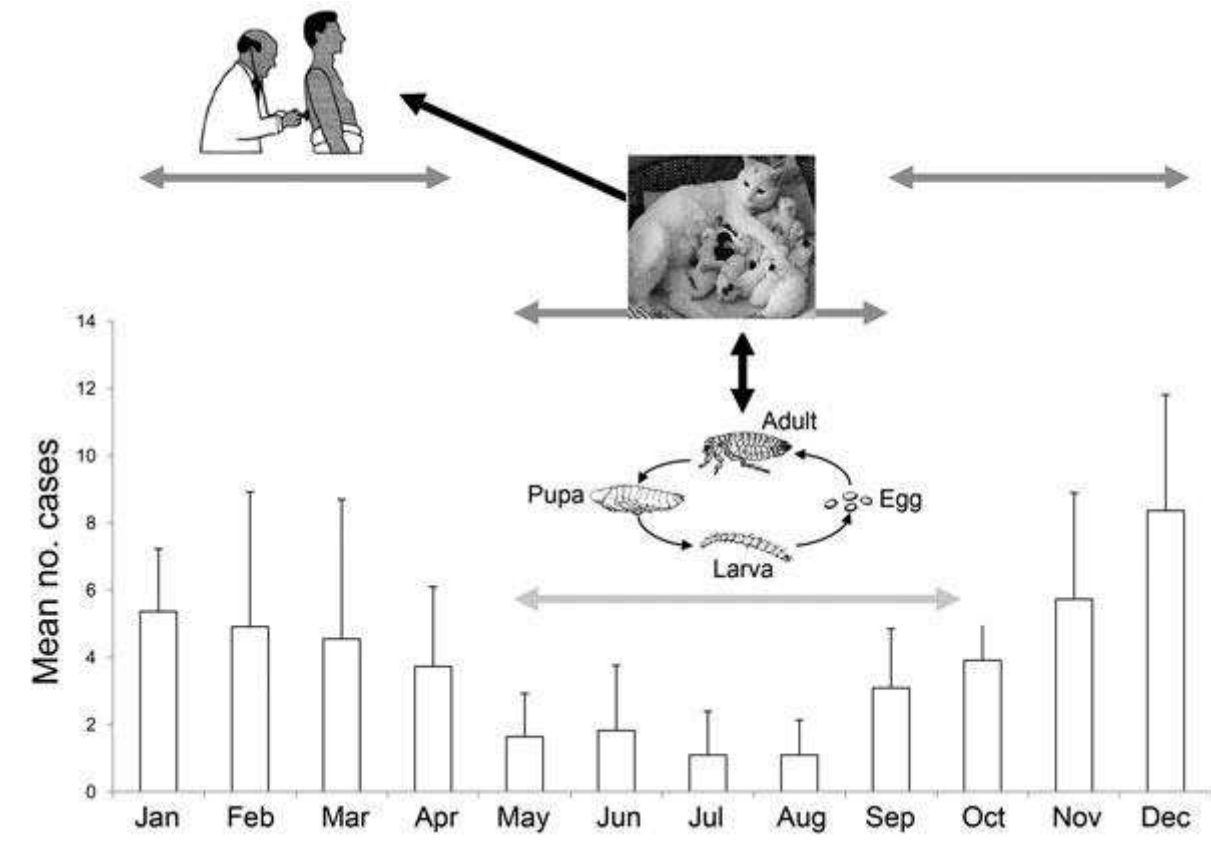
meilleur accès aux soins que les enfants de race noire, restant encore de nos jours défavorisés aux Etats-Unis (42) ?

La maladie des griffes du chat peut survenir à n'importe quelle période de l'année, mais est plus fréquente en automne/hiver. Aux Etats-Unis, 60% des cas de maladie des griffes du chat surviennent de septembre à janvier (43). En France, une étude sur les patients suspects d'être atteints de la maladie des griffes du chat a été réalisée entre janvier 1999 et décembre 2009, à partir de biopsies ganglionnaires (48). Sur les 1849 prélèvements testés, 493 étaient positifs à *Bartonella henselae*. La répartition mensuelle était la suivante : le nombre de cas était le plus faible de mai à août, suivi d'une augmentation progressive, pour atteindre un pic en décembre (le nombre de cas était 9.2 fois supérieur en décembre qu'en juillet, mois avec le plus petit nombre de cas). Le pic de décembre était suivi d'une décroissance en janvier, puis d'une phase de plateau jusqu'en avril, puis d'une nette décroissance en mai (voir figure qui suit). Le nombre de cas en France est donc plus important en automne/hiver qu'en été, avec une prédominance automnale (octobre à décembre).

Pourquoi cette prédominance automno-hivernale ?

Dans les pays les plus chauds, les problèmes de puces se posent toute l'année ; en revanche, dans les pays au climat tempéré comme en France, les problèmes de puces se limitent à la saison chaude (48,49). Les puces passent par 4 stades de développement : œuf, larve, nymphe et adulte (48). Des températures élevées et une forte humidité (conditions retrouvées en été en France) sont les 2 facteurs essentiels pour la reproduction, le développement et la survie des puces. C'est donc à la fin de l'été que les chats sont le plus susceptible d'être porteurs de puces et de se contaminer. Après la contamination d'un chat par la puce, la bactériémie atteint un pic entre 21 et 44 jours et elle dure en moyenne 60 jours (3). Les chats deviennent donc contaminants au début de l'automne. De plus, les chattes sont souvent gestantes au printemps ou au début de l'automne. La gestation dure environ 9 semaines et le sevrage de 6 à 9 semaines. Ainsi, les chatons deviennent disponibles pour être en contact avec les hommes à la fin de l'été ou en plein hiver (22,47,48). C'est également en automne/hiver que les chats domestiques restent à l'intérieur des maisons, à l'abri du froid et des intempéries, et sont donc plus souvent en contact avec les hommes.

La figure ci-dessous (48) résume les causes de la prédominance automno-hivernale de la maladie des griffes du chat par l'activité des puces et les naissances saisonnières des chatons.



3.2. Les différentes formes cliniques :

3.2.1. Forme typique :

La forme typique de la maladie des griffes du chat est caractérisée par l'apparition d'une ou de multiples adénopathies dans le territoire de drainage d'une lésion cutanée due à une griffure ou à une morsure de chat.

L'apparition de la lésion cutanée au site d'inoculation a lieu trois à dix jours après la griffure ou la morsure (1,50). Seuls 60 à 93% des personnes développent cette lésion d'inoculation au niveau du site de la blessure initiale (50).

Cette lésion mesure de 3 à 5 mm et évolue par une phase vésiculeuse, érythémateuse, papuleuse, voire pustuleuse ou nodulaire dans de rares cas (1,2,50). Elle persiste de quelques jours à quelques mois et disparaît en général en 3 semaines, sans laisser de trace (2,50).

Le site d'inoculation peut se trouver sur une muqueuse (bouche ou œil) dans 5 à 10% des cas (2).

L'examen cutané minutieux à la recherche de cette lésion d'inoculation est important, et constitue un des éléments de diagnostic de la maladie des griffes du chat (2).

Puis l'adénopathie apparaît, en moyenne deux semaines après, dans le territoire de drainage de la lésion initiale (2,50). Elle survient dans un contexte peu ou pas fébrile, parfois accompagnée d'un malaise général, de céphalées, d'anorexie ou de douleurs abdominales (2,51).

Cette adénopathie est isolée, sans lésion cutanée d'inoculation et sans signes généraux dans 45 à 50% des cas (50).

Dans 85% des cas, il s'agit d'une seule adénopathie (1,2,50). Elle se localise par ordre de fréquence au creux axillaire (51 à 52%), au cou (28 à 35%), au pli inguinal (15 à 17%) ou au pli du coude (2 à 13%) (2,51). Elle mesure de 1 à 5 cm, pouvant parfois atteindre 10 cm (1,50). Cette adénopathie évolue généralement spontanément vers la guérison en quelques semaines ou mois (4 à 8 semaines en moyenne), mais peut persister pendant plusieurs années. Elle peut néanmoins, dans environ 10% des cas, évoluer vers la suppuration, avec abcédation et fistulisation (1,2,50).

Pourquoi certains enfants ne développent simplement que cette forme typique, alors que d'autres présentent des formes compliquées ? Certains auteurs évoquent l'hypothèse selon laquelle l'infection par *Bartonella henselae* est généralement asymptomatique, et que le passage d'une forme simple vers une forme compliquée serait la conséquence, comme pour beaucoup de maladies infantiles, d'une altération transitoire des défenses immunitaires (52,53). Le déficit en Lymphocytes T constaté chez une fille de 12 ans atteinte d'une forme systémique, va dans ce sens (53).

3.2.2. Manifestations cutanées :

Diverses manifestations cutanées sont décrites au cours de la maladie des griffes du chat. La plus commune est la lésion cutanée apparaissant au site d'inoculation.

Hormis cette lésion cutanée initiale, les autres formes cutanées restent rares (5% des cas), et seraient consécutives à un mécanisme immunologique. Plusieurs formes cutanées sont décrites : urticaire, granulome annulaire, érythème noueux, vascularite leucocytoclasique, érythème annulaire, érythème marginé, purpura thrombopénique, syndrome de Sweet.

L'érythème noueux, qui est devenu rare en pédiatrie avec la forte régression de la tuberculose en France qui en était la cause principale, est présent dans moins de 1% des cas des maladies des griffes du chat. Son association à des adénopathies chez l'enfant doit faire évoquer, entre autres causes, une maladie des griffes du chat (1,54,55).

3.2.3. Formes hépatospléniques et digestives :

La fréquence des atteintes hépatospléniques est estimée de 5% à 16,5% des cas de maladie des griffes du chat selon les auteurs (56,57,58,59).

Ces formes hépatospléniques associent des signes généraux constants (asthénie, perte de poids, fièvre prolongée, céphalées, syndrome grippal), à des douleurs abdominales dans plus de 60% des cas (56,57,58,60,61,62,63), péri-ombilicales ou localisées dans les quadrants supérieurs (56,57). La fièvre est constante dans les formes hépatospléniques, prolongées pendant 2 à 6 semaines, avec parfois un caractère récurrent (56,57,58,60,61,62,63). Elle est en générale plus élevée que dans la maladie des griffes du chat classique, en générale supérieure à 39° (61,62).

Plus de la moitié des patients présente une organomégalie, l'adénopathie initiale n'étant retrouvée que dans moins de la moitié des cas (56,57,58,61,62,63).

Une étude sur 19 cas d'atteintes hépatospléniques chez des enfants réalisée par Arisoy et al. (62) retrouve 100% de fièvre, 68% de douleurs abdominales, 42% de perte de poids et 16% de céphalées. 32% présentent une hépatomégalie seule, 5% une splénomégalie seule, 16% une hépatosplénomégalie et 47% aucune organomégalie.

Au niveau biologique, un syndrome inflammatoire est toujours présent, avec une CRP et une VS très élevées, mais une leucocytose en générale normale ou peu augmentée. Le bilan hépatique reste généralement normal (56,57,61).

L'échographie abdominale montre de multiples lésions arrondies, hypoéchogènes, bien délimitées au niveau hépatique et/ou splénique. Ces lésions apparaissent hypo ou isodenses au scanner, non rehaussées par le produit de contraste. Elles mesurent en règle générale de 3 à 30 mm de diamètre (56,57,58,60,61,62,63). Des abcès rénaux associés sont également décrits (63,64).

Arisoy et al. retrouvent dans leur étude (62) des lésions hépatospléniques dans 68% des cas, uniquement hépatiques dans 16% et uniquement spléniques dans 16%.

Attention cependant : ces anomalies radiologiques peuvent survenir de manière retardée par rapport aux premiers symptômes cliniques. Il faut donc répéter les examens radiologiques, et cela laisse imaginer une sous-estimation de l'atteinte hépatosplénique au cours de la maladie des griffes du chat (60,61). L'examen anatomopathologique réalisé sur les biopsies met en évidence une réaction granulomateuse, avec éventuellement un centre nécrotique et un infiltrat inflammatoire non spécifique (56,57,58). La dissémination se fait probablement par voie hématogène, expliquant à la fois l'atteinte hépatique et splénique. Une translocation par voie digestive, n'expliquerait en effet que l'atteinte hépatique via la veine porte mais pas l'atteinte splénique (56,61,63).

L'évolution est toujours favorable : les nodules disparaissent en effet chez la plupart des patients en 6 mois maximum, laissant parfois des calcifications séquellaires (56,57,58).

Un cas de rupture spontanée de rate chez un homme de 65 ans avec une localisation splénique de la maladie des griffes du chat est tout de même décrit (64).

D'autres présentations digestives atypiques sont rapportées : Un frère et une sœur, âgés respectivement de 3 et 7 ans, ayant développé une maladie des griffes du chat se présentant comme une gastro-entérite aiguë (65) ; une fille de 8 ans chez qui l'infection par *Bartonella henselae* mimait une appendicite (66) ; un garçon de 13 ans chez qui l'infection par *Bartonella henselae* mimait une maladie de Crohn (67) ; un adulte avec un ictère obstructif par compression de la voie biliaire principale par une adénopathie péri-pancréatique (68) ; un enfant de 2 ans atteint d'une thrombose de la veine porte avec ascite (69).

3.2.4. Formes neurologiques :

Entre 0,77 et 2% des patients atteints de la maladie des griffes du chat développent des complications neurologiques (70). Ces atteintes sont fébriles dans 50% des cas (71).

Parmi ces manifestations neurologiques, l'encéphalite est la plus fréquente (90% des atteintes neurologiques). Elle survient 2 à 6 semaines après l'atteinte locorégionale, mais des atteintes neurologiques isolées ont été décrites (72). Elle est révélée dans un cas sur deux par des convulsions, ou plus rarement un coma. Elle peut se manifester par des céphalées, des troubles du comportement, des cris, des hallucinations visuelles, des troubles de la vigilance, un état confusionnel, des crises d'épilepsie allant même jusqu'à un état de mal épileptique (70,71,72,73,74).

Des atteintes focalisées avec hémiplégie ou aphasie transitoire sont possibles (72,75,76). L'association d'une encéphalite à une rétinite est décrite chez un enfant de 7 ans (77). L'examen du LCR montre une pléiocytose modérée (< 100 cellules/mm³) et/ou une protéinorachie un peu augmentée, mais il peut être normal (71).

L'électroencéphalogramme objective le plus souvent un tracé lent, sans signe de focalisation ou anomalie spécifique (71,72,74,77).

L'imagerie cérébrale est normale dans la majorité des cas, mais reste essentielle au diagnostic différentiel. Moins de 20% des encéphalopathies présentent des anomalies à l'imagerie (78), à savoir des lésions au niveau de la substance blanche, du thalamus, des noyaux gris centraux, du cervelet, des régions occipitales, des régions temporales ou multifocales chez les immunodéprimés (78,79). S'il existe des anomalies à l'imagerie, la récupération est plus longue (75).

L'évolution est généralement favorable (71,72), même si deux décès sont rapportés chez deux enfants immunocompétents : le premier, âgé de 7 ans, d'une méningo-encéphalite (80) et le deuxième, âgé de 6 ans, d'une encéphalite (70). La récupération est par contre longue, pouvant n'être complète qu'après plusieurs mois (71,72). Des séquelles, comme des troubles de l'attention, des céphalées intermittentes peuvent, persister jusqu'à deux ans (72).

Anbu et al. (81) rapporte le cas d'un enfant de 7 ans, avec une atteinte bilatérale des noyaux gris centraux à l'imagerie, qui a développé par la suite une choréoathétose prolongée sur plusieurs mois, avec des mouvements involontaires persistants.

Dans de rares cas, la récupération totale n'est pas constatée (70) : sont notamment rapportées des épilepsies persistantes chez des enfants (82,83) et même une démence persistante chez un adulte de 47 ans (84).

Les convulsions et états de mal épileptique cessent généralement rapidement en quelques jours. Seulement 3 cas de convulsions ou d'anomalies focales à l'électroencéphalogramme persistantes sont rapportés chez des enfants de 9 ans, 9 ans et 17 ans, nécessitant la prise d'antiépileptiques au long court. La recherche d'une maladie des griffes du chat doit donc être effectuée chez des enfants avec apparition de crises partielles (82,83).

La physiopathologie des atteintes neurologiques reste discutée : mécanisme immun, atteinte vasculaire et pathogénicité bactérienne directe sont les trois mécanismes retenus (70,71).

En faveur de l'atteinte immunitaire plaide le délai d'apparition de 2 à 6 semaines des troubles neurologiques, la récupération rapide et le LCR habituellement normal (70).

Le cas rapporté d'un syndrome de Guillain-Barré causé par *Bartonella henselae* chez une fille de 10 ans va également dans ce sens (85). Une artérite de la carotide interne gauche et de l'artère cérébrale moyenne gauche découverte par artériographie est décrite chez une fille de 7 ans atteinte d'une encéphalite causée par *Bartonella henselae* (75). Un mécanisme immunitaire est proposé pour expliquer cette vascularite, mais l'invasion directe de la bactérie dans la paroi des vaisseaux est également évoquée, connaissant l'affinité de *Bartonella henselae* pour les cellules épithéliales.

De plus, en faveur d'une invasion directe, des recherches récentes de *Bartonella henselae* par PCR dans le LCR sont revenues positives (78). L'analyse histologique des tissus cérébraux des 2 enfants décédés va également en cette faveur. L'analyse du premier mettait en évidence de multiples lésions granulomateuses cérébrales à l'examen microscopique, avec une coloration de Warthin-Starry positive et une PCR positive pour *Bartonella henselae* (80). L'analyse du deuxième mettait en évidence des infiltrats lymphocytaires péri-vasculaires et des nodules microgliaux, indiquant en général des infections directes du cerveau plutôt qu'une réponse immunologique secondaire (70). Mais la compréhension du mécanisme reste limitée par la rareté de l'atteinte cérébrale et l'absence de tissu disponible pour des études.

D'autres manifestations neurologiques causées par *Bartonella henselae* sont rapportées :

- Un cas de myélite chez un enfant de 7 ans, traité avec succès par corticoïdes (86), ou un cas de méningomyéloradiculite chez un enfant de 11 ans (87).

- Des cas de paralysie faciale, notamment chez un enfant de 3 ans avec confirmation sérologique (88). D'autres cas imputables à *Bartonella henselae* ont été rapportés, mais sans preuve diagnostic formelle.
- Des cas de neuropathies périphériques, comme une polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique chez un enfant de 3 ans (89) ou un syndrome de Guillain-Barré chez un enfant de 10 ans (85).
- Une encéphalite chez une fille de 7 ans avec hémiparésie droite, aphasie d'expression, vascularite de l'artère carotide interne gauche et de l'artère cérébrale moyenne gauche, et infarctus cérébral au niveau de la capsule interne gauche (75).

Dans tous les cas, l'évolution se fait vers la guérison en quelques semaines ou quelques mois.

3.2.5. Formes oculaires :

Au niveau oculaire, il existe des formes conjonctivales et des formes intraoculaires (90).

Le syndrome oculo-glandulaire de Parinaud représente la forme conjonctivale. Il complique environ 6% des cas de maladie des griffes du chat. *Bartonella henselae* représente la cause la plus fréquente de syndrome oculo-glandulaire de Parinaud. D'autres étiologies peuvent en être à l'origine, notamment *Pasteurella tularensis* (tularémie), *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculose), *Sporotrix schenckii* (sporotrichose) ou *Treponema pallidum* (syphilis).

Il se caractérise par une conjonctivite en générale unilatérale, granulomateuse, associée à des adénopathies ipsilatérales préauriculaires et/ou sous-maxillaires, ainsi qu'un état fébrile. Les symptômes oculaires sont ceux d'une conjonctivite classique : rougeur, sensation de corps étranger et sécrétions muco-purulentes. Le granulome conjonctival peut se localiser au niveau de la paupière supérieure ou inférieure. Il peut être unique, large et plat (sessile), ou avec de multiples végétations en relief (polypoïde).

Au cours d'un syndrome oculo-glandulaire de Parinaud, les adénopathies apparaissent 2 à 3 semaines après l'inoculation. Elles sont douloureuses, fermes, superficielles, pouvant mesurer jusqu'à 10 cm de diamètre. Elles restent stationnaires quelques semaines avant de régresser en général spontanément (90). Le mode de transmission du syndrome oculo-glandulaire de Parinaud diffère du mode de transmission classique de la maladie des griffes du chat : il se contracte par inoculation conjonctivale directe et non par griffure cutanée (2,90).

Dans les formes intraoculaires, plusieurs tableaux peuvent se rencontrer : occlusions artériolaires ou veineuses des branches rétiniennes, névrite optique, papillite, vitrite, uvéite, décollements séreux rétiens, lésions angiomateuses rétiniennes, hémorragies intrarétiniennes et vitréennes, infiltrat rétinien maculaire, vasculite rétinienne focale, infiltrat choroïdien focal (90).

Mais le tableau le plus souvent retrouvé est de loin la neurorétinite. La neurorétinite associe une baisse d'acuité visuelle le plus souvent unilatérale à un œdème papillaire et une étoile maculaire au fond d'œil. Elle est précédée dans un cas sur deux par un épisode pseudo-grippal. L'examen clinique montre un déficit pupillaire afférent relatif (signe de Marcus Gunn) quand l'atteinte est unilatérale, un trouble de la vision des couleurs important et un scotome central ou caeco-central. Cette neurorétinite peut être isolée sans adénopathie associée (91,92,93). La phase fébrile associée à une polyadénopathie survenant quelques semaines après la morsure ou griffure du chat passant souvent inaperçue, le diagnostic n'est souvent posé que lors de l'apparition de la neurorétinite (94). Le fond d'œil met en évidence un œdème papillaire associé parfois à des hémorragies péripapillaires en flammèches et des exsudats lipidiques secs périmaculaires, réalisant une étoile maculaire qui apparaît plus tardivement (1 à 3 semaines plus tard) (91,93,94). La fréquence d'une neurorétinite dans la maladie des griffes du chat varie de 1 à 26% selon les études (95).

Dans une étude portant sur 18 patients présentant une neurorétinite d'origine inconnue, Suhler et al. (96) retrouvent des sérologies des griffes du chat positives dans 64,3% des cas, alors que l'incidence n'est que de 3% dans la population générale. Ce résultat émet l'hypothèse d'une éventuelle sous-estimation du rôle de *Bartonella henselae* dans la survenue d'une neurorétinite.

Les autres causes de neurorétinite sont infectieuses (syphilis, salmonellose, herpès, leptospirose, toxoplasmose, tuberculose, Lyme, toxocarose, psittacose) ou non infectieuses (hypertension artérielle maligne, hypertension intracrânienne, névrite optique ischémique antérieure aiguë, diabète déséquilibré, sarcoïdose, sclérose en plaques). Chez l'enfant sont à rajouter les virus neurotropes comme la rubéole, la rougeole et la varicelle, ainsi que les piqûres d'abeilles et les vaccinations (92,93,94).

3.2.6. Atteintes musculo-squelettiques :

La maladie des griffes du chat peut se compliquer d'atteintes musculo-squelettiques et articulaires dans environ 10,5% des cas selon une étude récente réalisée sur 11 ans (97).

Ces atteintes sont en général sévères et prolongées et peuvent se chroniciser dans de rares cas. Des myalgies sont décrites chez 5,8% des patients (97), durant en moyenne 4 semaines, ainsi que des arthropathies (surtout des genoux, chevilles, coudes et poignet) dans 5.5% des cas (97,98). Des tendinites (97) sont également décrites. L'incidence pédiatrique de ces atteintes est faible et touche plutôt les adultes de 20 à 60 ans.

L'ostéomyélite, qui est l'atteinte musculo-squelettique la plus connue, est en fait la plus rare (de 0.1 à 0.2% selon les auteurs).

En 2009, Roubaud-Baudron et al. (99) effectuent une revue de la littérature des atteintes osseuses de la maladie des griffes du chat. Ils décrivent 52 observations de 1954 à 2009. Il y a autant d'hommes que de femmes, avec un âge moyen de 12 ans. Il s'agit d'atteintes osseuses unifocales dans 72% des cas. La fièvre et les douleurs osseuses sont présentes dans 85% des cas. Une atteinte ganglionnaire est présente dans 68% des cas sur le territoire de drainage du site de la griffure. Le syndrome inflammatoire est absent dans 30% des cas. Le site de la griffure n'est pas lié à la localisation osseuse, traduisant donc une dissémination hématogène. La première localisation en fréquence est vertébrale, pouvant se compliquer d'atteintes médullaires (100,101), entraînant ou non des troubles neurologiques de type de trouble de la marche, paresthésies ou parésie d'un membre. Les 2 autres atteintes les plus fréquentes sont celles du bassin et du gril costal. Elle peut également toucher le crâne, l'os iliaque, les fémurs, les métatarses, les métacarpes, le sternum, l'acétabulum et les humérus.

L'étude histologique des biopsies osseuses met en évidence une réaction inflammatoire avec la présence de granulomes nécrosés et un infiltrat de polynucléaires neutrophiles, évocateur de la maladie des griffes du chat mais sans le confirmer.

Dans les ostéomyélites, l'imagerie est anormale dans tous les cas, retrouvant des images lytiques sur les imageries conventionnelles ou des hyperfixations à la scintigraphie osseuse (99). La scintigraphie osseuse possède une sensibilité proche de 100% et une spécificité allant de 70 à 90% pour diagnostiquer une ostéomyélite, alors que l'IRM possède une sensibilité et une spécificité proche de 100% (102). La scintigraphie donne des résultats positifs rapidement (dans les 48 heures après l'apparition des symptômes) et permet de diagnostiquer les

localisations multiples, alors que l'IRM possède une résolution spatiale supérieure, permettant une meilleure évaluation des tissus adjacents et de l'atteinte des parties molles. Ainsi, la scintigraphie doit être réalisée en premier, pour rechercher des localisations multiples, suivie d'une IRM au niveau des régions suspectes. L'IRM est ensuite plus fiable pour le suivi des lésions (102).

Devant une ostéomyélite survenant chez un enfant, le diagnostic d'infection à *Bartonella henselae* reste cependant difficile. Il faut donc savoir y penser et rechercher par un interrogatoire précis tout contact avec un chat. Le recours à la PCR sur biopsie osseuse peut conduire au diagnostic, même si la PCR sur prélèvement ganglionnaire ou un abcès semble plus rentable (99). La biopsie peut permettre cependant d'écartier d'autres diagnostics.

3.2.7. Formes cardiaques :

Bartonella, qui représente 3% des endocardites infectieuses en France, est la deuxième cause derrière *Coxiella burnetii* d'endocardite à hémocultures négatives (103,104,105).

Environ 80% des endocardites à *Bartonella* sont imputables à *Bartonella quintana* et environ 20% à *Bartonella henselae* (103,104,105). L'endocardite à *Bartonella* est connue comme une importante étiologie chez les adultes : *Bartonella quintana*, qui est responsable de près de 80% de ces endocardites, est souvent associée à l'alcoolisme, à une vie précaire (en particulier chez les sans-abris) et aux poux de corps, expliquant donc la plus grande incidence chez les adultes (103). L'endocardite à *Bartonella henselae*, plus rare que celle à *Bartonella quintana*, est rapportée dans la littérature une cinquantaine de fois (105). Seuls 3 cas sont décrits chez des enfants : un garçon de 14 ans (103), un garçon de 9 ans (106) et une fille de 4 ans (107). Ils étaient tous les trois atteints d'une valvulopathie aortique sous jacente. Il existe par ailleurs un cas d'endocardite à *Bartonella quintana* chez un enfant de 13 ans (108).

Les endocardites à *Bartonella henselae* ont les caractéristiques suivantes (105) : valvulopathies souvent préexistantes (à la différence des endocardites à *Bartonella quintana* survenant sur des valves saines), touchant principalement la valve aortique, fièvre habituelle mais pouvant manquer, hémocultures toujours négatives, prédominance masculine, histoire d'exposition à des chats.

Le diagnostic repose sur la combinaison sérologie/PCR sur valve excisée (62%), sérologie seule (36%) et combinaison sérologie/PCR sur sang périphérique (2%) (6). La recherche de

valvulopathie par échographie cardiaque est recommandée lors du diagnostic de la maladie des griffes du chat (1). La mortalité des endocardites à *Bartonella henselae* reste faible, de l'ordre de 7% (105).

Deux cas de myocardites à *Bartonella henselae* sont également décrits chez deux jeunes hommes adultes. Un (109) avec une évolution favorable sous 7 jours d'azithromycine, et l'autre (110) se compliquant de myocardite chronique et d'insuffisance cardiaque, nécessitant une transplantation cardiaque.

3.2.8. Atteintes hématologiques :

Deux cas d'anémie hémolytique causée par *Bartonella henselae* sont décrits.

Le premier (111), un enfant, avait également une hépatosplénomégalie et des adénopathies périphériques qui avaient fait suspecter une hémopathie maligne, éliminée par une biopsie ostéomédullaire.

Le deuxième (112), un homme de 60 ans, souffrait également d'un épanchement pleural droit de faible abondance. Il n'y avait aucun symptôme classique de la maladie des griffes du chat. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien ne montrait ni adénopathie, ni hépatosplénomégalie. L'anémie hémolytique doit donc faire partie des symptômes cliniques que peut causer *Bartonella henselae*. Cette cause d'anémie hémolytique étant peu connue, il est possible que *Bartonella henselae* en représente une cause sous diagnostiquée.

Bartonella henselae est également associée à la survenue de purpura.

De rares cas de purpura thrombopénique sont décrits (113) ; de par leur rareté, il est difficile de connaître le mécanisme par lequel la bactérie entraîne une thrombopénie. Deux mécanismes ont été proposés : un effet cytotoxique de la bactérie sur les mégacaryocytes ou, plus probablement, un effet indirect immuno-médié. D'ailleurs, l'antibiothérapie anti-bartonella n'a pas démontré pouvoir augmenter le taux de plaquettes, contrairement à la perfusion intraveineuse d'immunoglobulines, tendant donc à confirmer la seconde hypothèse. *Bartonella henselae* doit donc être considérée comme une cause possible de purpura thrombopénique et la réalisation d'une sérologie des griffes du chat devrait donc faire partie du bilan initial d'un purpura thrombopénique.

3.2.9. Atteintes pulmonaires :

De rares atteintes pulmonaires lors de la maladie des griffes du chat sont décrites dans moins de 1% des cas, touchant aussi bien les adultes que les enfants.

Elles se présentent sous la forme de pneumonies et/ou d'épanchements pleuraux. Elles se développent en général 1 à 5 semaines après le début de la maladie et peuvent être très sévères, nécessitant parfois une intubation. La récupération est en général complète (16).

Cependant, en 1999, Marseglia et al. (114) rapportent le cas d'un enfant de 6 ans avec une atteinte pulmonaire radiologique suite à une maladie des griffes du chat, sans symptôme sur le plan respiratoire. Sa radiographie pulmonaire initiale était normale, mais une deuxième radiographie pulmonaire faite dans le cadre d'un bilan pré-opératoire (pour drainage d'un abcès suppuré), puis un scanner thoracique mettait en évidence des infiltrats pulmonaires réticulo-nodulaires bilatéraux. Cet enfant est resté asymptomatique sur le plan respiratoire tout au long de l'évolution de sa maladie. Ce cas laisse donc penser qu'il y aurait peut être plus d'atteintes pulmonaires que l'on ne pense, passant inaperçues car asymptomatiques et donc non recherchées.

3.2.10. Fièvre prolongée :

Dans une étude prospective portant sur 146 enfants atteints de fièvre prolongée d'origine indéterminée (115), *Bartonella henselae* s'avère être la troisième étiologie infectieuse, derrière l'infection à virus d'Epstein-Barr et l'ostéomyélite, et devant les infections des voies urinaires.

Une étude japonaise (59,116) portant sur 540 patients (dont 409 enfants) suspects d'être atteints de la maladie des griffes du chat devant la présence d'adénopathies et/ou de fièvre prolongée, après un contact avec un animal, met en évidence une corrélation entre 3 paramètres : la fièvre prolongée, l'absence d'adénopathie et la présence de complications. En effet, parmi les 186 patients sur 540 ayant eu une sérologie positive, 156 avaient au moins une adénopathie et 30 n'en avaient aucune. Parmi ces 30 patients sans adénopathie, 50% avaient une fièvre prolongée (plus de 14 jours) et 50% avaient des complications. L'hypothèse d'une

défaillance du ganglion régional dans la défense face à l'entrée de la bactérie est proposée comme explication, conduisant à une dissémination systémique rapide.

Lors d'une fièvre prolongée chez un enfant, l'hypothèse d'une infection par *Bartonella henselae* doit donc être recherchée, même en l'absence d'adénopathie, ainsi que la présence de complications, pour permettre un diagnostic rapide et débiter un traitement approprié. Un interrogatoire précis à la recherche d'un contact animal, notamment avec les chats, doit être mené.

3.2.11. Formes pseudotumorales

Des formes pseudotumorales sont décrites exceptionnellement. Il s'agit le plus souvent d'une masse localisée au niveau des parties molles, épargnant généralement l'os. L'imagerie ne permet pas en général de distinguer un processus bénin d'un processus malin, tel un sarcome ou un lymphome. Devant une masse des parties molles s'accompagnant d'adénopathies, la recherche d'un contact avec un chat par l'interrogatoire est donc importante pour orienter les investigations (117). Des présentations mimant un cancer parotidien, mammaire ou un neuroblastome sont également décrites (118,119,120).

3.2.12. Formes de l'immunodéprimé : angiomatose bacillaire et péliose hépatique :

L'angiomatose bacillaire et la péliose hépatique touchent habituellement les personnes immunodéprimées (individus atteints du SIDA, de cancers, personnes transplantées et sous immunosuppresseurs) (1,2,3,121,122,123,124). Elles peuvent survenir, dans de rares cas, chez des personnes immunocompétentes (121).

Deux espèces de *Bartonella* sont associées à l'angiomatose bacillaire : *Bartonella henselae* et *Bartonella quintana*, alors que seule *Bartonella henselae* est associée à la péliose hépatique (122). Il s'agit d'affections vasculoprolifératives (122).

Chez les personnes immunodéprimées, *Bartonella* est responsable de lésions vasculaires prolifératives, via deux mécanismes : inhibition de l'apoptose des cellules endothéliales et stimulation de l'angiogénèse, en accroissant la sécrétion du VEGF (vascular endothelial

growth factor), facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. Les néovaisseaux ainsi formés, nécessitent la présence de la bactérie au sein des lésions pour persister (1).

L'angiomatose bacillaire est une infection très rare chez l'enfant. L'incubation est d'environ 60 jours (125). Elle se caractérise par l'apparition de papules de couleur violacée ou de nodules hémorragiques, de quelques millimètres à plusieurs centimètres, en nombre variable (pouvant atteindre la centaine) sur les différentes parties du corps, et saignant au moindre contact. Ces lésions témoignent de la prolifération vasculaire et des cellules endothéliales induite par *Bartonella henselae* ou *Bartonella quintana* (1,2,3,122,123,124,126).

Elle est en général à point de départ cutané ou sous-cutané, mais peut s'étendre aux tissus profonds, notamment à l'os, favorisée par l'immunodépression du malade (2,3,122,123). L'atteinte osseuse est en effet retrouvée dans 35% des cas (127).

Elle peut se manifester sous la forme d'une affection systémique, et toucher tous les organes : voies respiratoires, œil, foie, rate, tractus gastro-intestinal, ganglions lymphatiques, cerveau, cœur (2,3,122,123,124,125,126,128). Une atteinte des muqueuses est également possible, entraînant des saignements, surtout au niveau digestif (2,123). Les patients atteints d'angiomatose bacillaire peuvent présenter de la fièvre, des frissons, des sueurs nocturnes, un malaise général, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, des diarrhées, des myalgies, une anorexie. Ces signes généraux accompagnent plutôt les formes systémiques de la maladie (2,3,124,125). Le diagnostic de l'angiomatose bacillaire, tout comme celui de la péliose hépatique, repose essentiellement sur l'examen histologique (les bactéries peuvent être visualisées sur le tissu cutané par la coloration de Warthin-Starry ou de façon plus spécifique par immunohistochimie) et la PCR sur biopsies cutanées (1,2,123,126). La bactérie peut également être isolée à partir d'hémocultures puisque, selon une étude de Koehler et al. (122), la moitié des patients atteints d'angiomatose bacillaire ou de péliose hépatique ont une bactériémie.

Le sarcome de Kaposi (chez le patient atteint du VIH), le granulome pyogénique et l'hémangiome sont les principaux diagnostics différentiels (2,124,127,128).

La péliose hépatique est une atteinte tissulaire profonde vasoproliférative rare (1,2,3,123,129). Il existe de nombreuses situations où une péliose hépatique peut être présente : infections (tuberculose, syphilis, SIDA, *Bartonella henselae*,...), tumeurs (hémopathies malignes,...), l'utilisation prolongée de certains médicaments (hormones, cytotoxiques, immunosuppresseurs,...), et tout état emmenant une immunosuppression (transplantation,...)

(129). Elle se caractérise par la prolifération des capillaires sinusoides hépatiques, conduisant à la formation d'espaces kystiques remplis de sang, de taille variable, distribués de façon aléatoire dans le parenchyme hépatique (2,3,123,129). Elle peut être associée à des lésions d'angiomatose bacillaire, mais s'en distingue par l'absence de proliférations endothéliales (2,123). L'examen clinique et le bilan biologique ne sont pas spécifiques de la péliose hépatique, révélant le plus souvent une hépatomégalie accompagnée de fièvre, de nausées ou de vomissements, avec une élévation des phosphatases alcalines (2,3). Mais sa présentation clinique reste très variable, allant de cas asymptomatiques, découverts lors d'une autopsie, à des cas d'insuffisance hépatique, de cholestase, d'hypertension portale, ou même de rupture spontanée des espaces vasculaires hépatiques, pouvant entraîner le décès par hémorragie intra-péritonéale (129).

La péliose hépatique atteint principalement le foie, d'où son nom, mais peut atteindre d'autres organes : ganglions lymphatiques, rate, poumons, cerveau, moelle osseuse (2,3,129). L'imagerie des lésions de péliose hépatique n'est pas spécifique, mais reste cependant un examen important. L'échographie montre des lésions hypoéchogènes ou kystiques, et permet surtout la réalisation de ponctions échoguidées pour le diagnostic de certitude. Le scanner objective en général des lésions hypodenses, se rehaussant après injection de produit de contraste. Le rehaussement débute en général au centre, suivi d'une progression centrifuge entre le temps artériel et le temps portal, pouvant amener à un rehaussement diffus à la fin. Des cas de rehaussement périphérique, suivi d'une progression centripète ont également été rapportés. Cette variabilité dans le rehaussement dépend de la fraîcheur du sang dans les cavités sanguines, le sang frais permettant un meilleur rehaussement que le vieux sang. L'IRM n'est pas spécifique, mettant en évidence des lésions hypointenses en T1 et hyperintenses en T2, avec un rehaussement par le produit de contraste d'abord périphérique puis diffus. En cas de saignement récent, les lésions apparaissent en hypersignal en T1 et T2 (129). Les diagnostics différentiels de la péliose hépatique sont nombreux : abcès hépatiques, hyperplasie nodulaire focale, hémangiome, métastases, adénomes hépatiques, carcinomes hépato-cellulaires (129).

La présentation clinique variable de la péliose hépatique rend donc le diagnostic difficile. Mais ce diagnostic est important, car la péliose hépatique régresse sous traitement adapté, alors qu'un mauvais diagnostic avec un traitement inadapté peut conduire à une issue fatale (130).

3.2.13. Autres formes cliniques :

Un enfant atteint de maladie des griffes du chat peut se présenter avec un tableau clinique de mononucléose infectieuse. Une étude réalisée par Massei et al. (130) sur un an, sur des enfants présentant des signes cliniques de mononucléose infectieuse (fièvre prolongée, adénopathies cervicales, pharyngite ou angine, rhinite et splénomégalie), révèle chez six d'entre eux une sérologie positive pour *Bartonella henselae* (IgM et IgG), alors que l'ensemble des autres sérologies étaient négatives (en particulier la sérologie EBV, connue pour entraîner des faux positifs lors des sérologies de la maladie des griffes du chat). Le bilan biologique retrouvait une hyperneutrophilie, et non pas une hyperlymphocytose classiquement retrouvée dans les mononucléoses infectieuses. Ces six enfants avaient une histoire récente de contact avec des chatons. Ils ont tous récupéré sans séquelles.

La maladie des griffes du chat peut exceptionnellement se compliquer d'une mastoïdite aiguë (131). Il faut savoir y penser, surtout en cas d'adénopathies unilatérales voisines et d'une histoire de contact récent avec des chats. Des localisations parotidiennes sont également rarement décrites (132).

La présence de dysglobulinémies provoquées par *Bartonella henselae* est rapportée (133). *Bartonella henselae*, en stimulant la production de cytokines pro-inflammatoires, pourrait en effet induire la production d'immunoglobulines. Le traitement antibiotique mis en place a d'ailleurs permis la régression de ces dysglobulinémies.

On peut rencontrer des atteintes rénales au cours de la maladie des griffes du chat. L'atteinte rénale généralement retrouvée est une glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse (134,135,136), avec une récupération complète allant de 3 semaines à 8 mois. Le cas d'une néphropathie à IgA chez un garçon de 13 ans lors d'une infection à *Bartonella henselae* est récemment rapporté (137).

Deux études de 2002 et 2005 (138,139) montrent qu'il existe un taux de séropositivité pour *Bartonella henselae* accru chez les enfants atteints de purpura rhumatoïde (67% et 61% contre des sujets contrôles respectivement à 14% et 21%). Cependant, on ne sait pas si l'infection par *Bartonella henselae* peut entraîner un purpura rhumatoïde, ou si cette séropositivité est due à

des réactions croisées (avec *Bartonella quintana* ou d'autres bactéries), ou si elle est une réaction non spécifique à une inflammation. Pour prouver le rôle de *Bartonella henselae* dans la survenue du purpura rhumatoïde, d'autres études sont encore nécessaires, avec la réalisation de suivis sérologiques plus vastes, ainsi que la réalisation de PCR et de cultures sur des prélèvements. Il faudrait également vérifier si l'on trouverait des sérologies anti *Bartonella* positives chez des enfants atteints d'autres pathologies inflammatoires, pour confirmer que cette séropositivité est bien une réaction non spécifique à une inflammation.

Une thyroïdite auto-immune chez un enfant de 6 ans est récemment rapportée comme pouvant être causée par *Bartonella henselae* (140).

Des bactériémies chroniques à *Bartonella henselae* chez des patients immunodéprimés, mais aussi chez des patients immunocompétents sont rapportées (141). Les symptômes cliniques sont variés et ne sont pas spécifiques : fatigue, insomnie, douleurs articulaires et musculaires, perte de poids, troubles neurologiques (céphalées, tremblements, perte de mémoire, troubles de l'équilibre, trouble de la sensibilité,...), et peut-être même des troubles de la fertilité, comme cela est déjà décrit chez le chat.

3.3. Méthodes diagnostiques :

3.3.1. Historique des méthodes diagnostiques :

Précédemment, il était classique de porter le diagnostic de maladie des griffes du chat de façon probabiliste, sur la présence de 3 des 4 critères de Carithers (42,44,142,143) :

- Contact avec un chat ou identification de griffure ou de contact oculaire.
- Positivité des tests cutanés d'hypersensibilité d'Hanger Rose.
- Présence d'adénopathies sans cause évidente identifiée par les examens complémentaires.
- Lésions histopathologiques caractéristiques mais non spécifiques, caractérisées par des lésions granulomateuses nécrotiques.

Cette approche diagnostique basée sur ces critères est en pratique difficile et contestable, compte tenu des difficultés de mise en évidence du contagion et de l'exhaustivité d'une enquête visant à rechercher toutes les autres étiologies de lymphadénopathies prolongées (142), ainsi que du risque que représente la réalisation du test cutané d'hypersensibilité (42,142).

Ce test était préparé à partir du matériel suppuratif prélevé sur des ganglions de patients atteints de la maladie des griffes du chat (42,142). Il manquait de fiabilité, puisqu'il était souvent négatif chez des patients atteints de la maladie. La technique, qui utilisait la voie intradermique, comportait des risques car elle pouvait déclencher des réactions générales (42), et transmettre d'autres pathologies virales (VIH, hépatites) ou à prion (42,144).

Ce test n'est plus utilisé de nos jours, supplanté par les techniques diagnostiques les plus récentes, associées au bilan standard.

3.3.2. Bilan biologie standard :

Quelque soit le tableau clinique, le bilan biologique de base comporte le plus souvent une numération formule sanguine, une CRP et un bilan hépatique.

Un syndrome inflammatoire biologique modéré, avec une augmentation de la CRP peut être inconstamment retrouvé (1,50,72).

Dans les formes hépatospléniques, un syndrome inflammatoire est toujours présent, avec une CRP et une VS très élevées, mais une leucocytose en générale normale ou peu augmentée. Le bilan hépatique reste généralement normal (1,50,61).

3.3.3. Sérologie :

3.3.3.1. Généralités :

La sérologie avec recherche des anticorps dirigés contre *Bartonella henselae* est la méthode la plus fréquemment utilisée et la plus facile à mettre en œuvre pour le diagnostic de la maladie des griffes du chat.

Elle a permis d'abandonner le test antigénique par intradermoréaction, réalisé à partir du pus de patients atteints de la maladie des griffes du chat, et dont l'innocuité n'était pas nulle (42,50,144).

Différentes techniques de sérologies existent, mais les plus utilisées sont les techniques d'immunofluorescence indirecte ou les techniques immunoenzymatiques (1,2,3,50,145,146,147). L'immunofluorescence indirecte est la méthode la plus utilisée (145,147,148).

3.3.3.2. Sensibilité :

Cependant, ces techniques présentent une sensibilité variant de 14% à 100% (145,148).

En France par exemple, selon les études, il est retrouvé: 35% chez Eglantin et al. (avec une spécificité de 82%, une valeur prédictive positive de 71,4% et une valeur prédictive négative de 50%) (146), alors que la sensibilité est de 38% chez Abgueuen et al. (50) et 62% chez Trombert et al. (avec une spécificité proche de 100%) (147).

Ces résultats montrent que la sensibilité de la sérologie est très variable, pouvant être médiocre ou particulièrement faible.

Plusieurs éléments peuvent expliquer ces variations :

1/ Les titres en anticorps varient selon le mode de préparation des antigènes à partir des bactéries cultivées sur milieux gélosés ou en cultures cellulaires. La culture de la bactérie sur milieux gélosés ou en cultures cellulaires peut en effet modifier l'expression de certains antigènes de surface, et est donc susceptible de modifier la sensibilité. (1,2,3,146,147,149). Dans une étude, Bergmans et al. (149) estiment la sensibilité de la technique par immunofluorescence indirecte à 32% pour les IgG lors de la préparation antigénique sur cultures cellulaires contre 40% lors de la préparation antigénique sur gélose au sang.

2/ Les résultats peuvent différer selon la technique utilisée (immunofluorescence indirecte ou ELISA) (2,50,146).

3/ La sensibilité peut varier avec le seuil de positivité adopté : elle est plus faible si le seuil correspond à la valeur à partir de laquelle le taux d'anticorps est significatif, et plus élevée si le seuil correspond à la valeur à partir de laquelle ces anticorps sont détectés (146,147).

4/ Environ 10% des patients atteints de la maladie des griffes du chat ne présentent pas d'anticorps à un taux détectable, notamment chez les personnes immunodéprimées, limitant donc l'intérêt de la sérologie au cours de l'angiomatose bacillaire et de la péliose hépatique (2,3,146).

5/ Il existe une hétérogénéité entre les 3 souches de l'espèce *Bartonella henselae*, pouvant expliquer le manque de sensibilité de la sérologie : un patient infecté par exemple par une souche Marseille, pourrait ne pas être détecté si l'antigène était préparé à partir d'une souche Houston 1, entraînant donc des faux négatifs (2,3,146,147,149).

6/ La cinétique des anticorps joue également un rôle dans le manque de sensibilité. La sérologie peut être négative au début, et se positiver par la suite (2,145,147). A l'inverse, un diagnostic de maladie des griffes du chat posé cliniquement tardivement peut être associé à un faible taux d'anticorps, car déjà en diminution (147).

Zangwill et al. (22) ont montré que les anticorps apparaissent dans les premières semaines qui suivent l'apparition de l'adénopathie (de 0 à 16 semaines, ce qui représente un intervalle de grande taille), et reviennent à un taux faible entre 25 et 28 semaines. La diminution du taux d'anticorps peut également être rapide, en 4 semaines (150).

Metzkor-Cotter et al. (151) ont analysé la cinétique des anticorps chez 98 malades : la séropositivité des IgM disparaît à 3 mois dans 96% des cas, celle des IgG disparaît à 1 an dans 75% des cas ; dans certains cas, la séropositivité pour les IgG peut durer plus de 2 ans.

Pour Eglantin et al. (146), il n'existe par contre pas de données scientifiques fiables sur la cinétique d'apparition des anticorps tout au long de l'évolution de la maladie. Ce manque d'harmonie quant à la cinétique d'apparition et de disparition des anticorps limite donc l'interprétation de la sérologie.

Tous les auteurs recommandent par conséquent la réalisation de plusieurs sérologies successives, pour rechercher une séroconversion en cas de négativité de la première sérologie, ou une augmentation significative du taux d'anticorps en cas de taux faible sur le premier prélèvement (145,146,147).

7/ Les critères diagnostiques de la maladie des griffes du chat varient d'une étude à l'autre, et peuvent donc influencer les résultats des performances des techniques (147).

8/ Enfin, les études portent souvent sur un nombre limité de patients (147) : par exemple 19 chez Sander et al. (145) ou 22 chez Bergmans et al. (149), ce qui peut biaiser les résultats.

Selon Sander et al. (145), les titres en IgG sont le plus souvent supérieurs à 1/512 lors d'une maladie des griffes du chat. Un titre plus faible, compris entre 1/64 et 1/256 peut indiquer le début ou la fin de l'infection, mais aussi un contact ancien avec *Bartonella henselae*. D'où l'intérêt d'une deuxième sérologie 15 jours plus tard. A l'heure actuelle, au Centre National de référence des Rickettsioses à Marseille, un titre en IgG > 1/100 est considéré comme significatif en immunofluorescence indirecte au cours d'une maladie des griffes du chat, alors qu'un taux >1/800 est fortement corrélé à la présence d'une endocardite (1).

Ainsi, seuls des taux très élevés d'IgG sont le reflet d'une infection récente. La détection des IgM par ELISA ou immunofluorescence indirecte est un moyen significativement meilleur pour une infection récente que les IgG (152). Cependant, si la spécificité des IgM est très élevée (> 90%), ainsi que la valeur prédictive positive (87%) (152,153), la sensibilité reste faible (de 60 à 74% selon les études) (152). En effet, les patients atteints de la maladie des griffes du chat ne développent des symptômes cliniques que tardivement, souvent plus de 8 semaines après le contact avec le chat (152). Or, la séropositivité des IgM dure environ 3 mois ; seuls 4% des patients restent positifs pour les IgM plus de 3 mois (151). La sensibilité des IgM est optimale durant les 6 premières semaines suivant l'apparition des symptômes (153). Le taux d'IgM est donc souvent en baisse au moment du premier contact médical. A noter quand même de rares cas où la première sérologie peut être négative pour les IgM, et se positiver en 1 à 8 semaines (151). Chez les patients avec des IgG positifs, mais en l'absence d'IgM, on ne peut donc pas conclure si cette positivité reflète un contact récent ou ancien. Un prélèvement précoce est donc conseillé pour mettre en évidence les IgM, qu'il faut répéter en cas de séronégativité, pour rechercher une séroconversion.

Herremans et al (152) proposent des diagrammes d'interprétation des sérologies en fonction de l'âge. Ils ont en effet mis en évidence, dans une étude de 2007, une augmentation significative du taux d'IgG avec l'âge dans le groupe témoin. La sensibilité retrouvée est de 45% pour les IgM et de 32% pour les IgG. La sensibilité augmente en revanche à 59% en combinant les IgM et les IgG, à 64% en incluant en plus comme paramètres l'âge des patients, et même à 77% chez les moins de 20 ans (la spécificité des IgM restant à 98% dans tous les cas). Dans la mesure où la plupart des cas de maladie des griffes du chat survient chez les

enfants, l'augmentation de la sensibilité retrouvée lors de cette étude est intéressante pour le diagnostic de la maladie.

La mise en évidence des IgM, qui n'est pas toujours réalisée en routine à cause de sa faible sensibilité (2,72), est donc un outil de diagnostic hautement spécifique d'une infection récente à *Bartonella henselae*.

La sensibilité des tests sérologiques étant faible, une sérologie négative ne doit pas faire écarter le diagnostic de maladie des griffes du chat, mais doit conduire le clinicien à poursuivre ses investigations, en particulier par l'utilisation de la PCR.

3.3.3.3. Spécificité :

La sérologie pose également un problème de spécificité. Il existe en effet de nombreuses réactions croisées entre les différentes espèces du genre *Bartonella* (1,2,146,154), mais surtout entre le genre *Bartonella* et d'autres bactéries intracellulaires, telles que *Chlamydia* (*trachomatis*, *pneumoniae*, *psittaci*) (155), *Coxiella burnetii* (154), *Rickettsia rickettsii*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Treponema pallidum*, *Francisella tularensis*, et *Mycoplasma pneumoniae* (156).

De plus, il existe une séroprévalence élevée chez les sujets sains. A travers le monde, les différentes études sur la séroprévalence dans la population générale retrouvent des résultats très variables : 3,6% en Nouvelle-Zélande (157), 19,8% en Grèce (158), 5,5% en Thaïlande (159), 4% en Suède (160), 0,6% au Danemark (161), 50% en Croatie (162), 61,6% en Italie (52), 50% en Suisse (163), 23% en Autriche (164), 20% en Allemagne (165), 36,8% (chez des adultes sains) et 18,5% (chez des enfants avec des symptômes respiratoires sans maladie des griffes du chat) au Canada (166). Des faux positifs dus à des réactions croisées peuvent expliquer cette séropositivité (52). La sérologie pouvant rester positive plus de 2 ans (151), la séroprévalence élevée dans la population générale peut également refléter une exposition passée, souvent asymptomatique, à *Bartonella henselae* (52,149,153). Beaucoup de personnes auraient pu donc être infectées par *Bartonella henselae*, sans même s'en rendre compte, et développer ainsi une séropositivité.

La séroprévalence chez les sujets sains semble plus élevée chez les propriétaires de chats (149). C'est dans les pays scandinaves que la séropositivité chez les sujets sains est la plus faible, pouvant s'expliquer par la faible séroprévalence également retrouvée chez les chats scandinaves, comme nous l'avons vu dans le chapitre sur le réservoir de *Bartonella henselae*.

Les chats étant le principal réservoir de la maladie, plus il y en a de bactériémiques au contact de l'homme, plus il y a de chance qu'ils lui transmettent la bactérie, augmentant ainsi la séropositivité de la population générale. Massei et al. ont remarqué dans leur étude (52) qui retrouve une des séroprévalence les plus élevées (61,6% des 508 enfants ou adolescents étudiés), un taux de séroprévalence également élevé chez les chats de la région (23%).

Cette séroprévalence pouvant donc être élevée dans la population générale, limite donc encore un peu plus l'intérêt clinique dans le diagnostic de la maladie des griffes du chat. Quelle crédibilité donner à une sérologie positive, sachant qu'elle aurait pu l'être, même sans infection récente par *Bartonella henselae* ? Ne risque-t-on pas de surestimer le diagnostic de maladie des griffes du chat et de passer à côté du véritable diagnostic ?

Certains auteurs recommandent de réaliser systématiquement la biopsie d'une adénopathie devant une maladie des griffes du chat pour éliminer une étiologie néoplasique ou mycoplasmique (167) ; le manque de spécificité de la sérologie renforce donc un peu plus cette idée.

3.3.4. PCR :

3.3.4.1. Technique :

Plusieurs amorces et sondes ciblant différents gènes peuvent être utilisées. Les gènes les plus souvent amplifiés sont : *glt4* (citrate synthétase), ITS (spacer entre le 16 S et le 23 S), *ribC* (riboflavine synthétase), *groEL* (codant pour une protéine du choc thermique), *rpoB* (sous unité de l'ARN polymérase), *pap31* (codant pour une protéine spécifique de *Bartonella henselae*), *ftsZ* (codant pour une protéine impliquée dans la division bactérienne), *htrA* (codant pour une protéine de 60 kDa), et le gène codant pour l'ARN 16 S. Les PCR quantitatives en temps réel utilisant des sondes spécifiques sont souvent utilisées (1).

3.3.4.2. Spécificité et moyen d'isolement :

L'amplification directe par PCR est la méthode de diagnostic la plus spécifique des infections à *Bartonella henselae* (50,168,169,170). Sa spécificité est en effet excellente, entre 95 et 100% (145,146,147).

La méthode est rapide (48 heures), permettant un diagnostic précoce (1,146).

Le recours à la recherche de *Bartonella henselae* par PCR pour confirmer une suspicion clinique d'adénite liée à une maladie des griffes du chat reste cependant encore relativement faible (145). Elle présente en effet l'inconvénient d'être invasive, car elle nécessite un prélèvement au site supposé de l'atteinte infectieuse. La sérologie, qui se fait à partir d'un simple prélèvement sanguin, est donc souvent privilégiée par les cliniciens.

La PCR peut s'appliquer aux différents tissus susceptibles d'être infectés : ganglions, foie, rate, peau, conjonctive, humeur aqueuse, valves cardiaques, LCR, os (1,2,50,72,146). Au niveau ganglionnaire, tissu le plus souvent utilisé pour le diagnostic de la maladie des griffes du chat, la détection d'ADN bactérien peut se faire sur le liquide purulent obtenu par ponction ganglionnaire ou sur la biopsie. Cependant, le pus ne peut être collecté que chez environ 15% des patients, les adénopathies n'évoluant pas souvent vers la suppuration (1,2,50,148,152).

L'isolement d'ADN bactérien par PCR au niveau d'un prélèvement sanguin est plus difficile. Peu de cas ont été rapportés chez des patients atteints de formes classiques de la maladie des griffes du chat (171). Récemment, le cas d'une fille de 5 ans atteinte d'une forme classique, avec une PCR positive dans le sang 4 mois après l'infection, est décrit. La persistance prolongée de la lésion primaire chez cette enfant a probablement servi de site de stockage et de relargage de l'ADN de *Bartonella henselae* dans le sang (171).

Breitschwerdt et son équipe américaine propose depuis peu une nouvelle technique de culture sur milieu enrichi, à partir de prélèvements (notamment sanguin) susceptibles d'être infectés, permettant le développement de la bactérie à des niveaux détectables par PCR. Ainsi, en augmentant la charge bactérienne dans un échantillon donné, ils limitent le risque de faux négatifs. Ils ont ainsi pu mettre en évidence la présence de bactériémies chroniques chez des patients immunocompétents, notamment ceux en contact prolongé avec des animaux comme des vétérinaires. (172)

La mise en évidence de *Bartonella henselae* par PCR à partir d'un prélèvement sanguin est séduisante car non invasive. Cependant, lors d'une forme classique de la maladie des griffes du chat, la possibilité de retrouver du matériel bactérien dans le sang reste faible, l'infection se limitant aux ganglions. En revanche, lors des formes atypiques, en particulier systémiques, cette arme diagnostique semble prometteuse. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour déterminer si la détection de l'ADN bactérien au niveau sanguin reste un événement rare, ou si elle peut être répétée chez plusieurs malades, devenant donc un outil diagnostique fiable supplémentaire.

3.3.4.3. Sensibilité :

La sensibilité de la PCR est meilleure que celle des sérologies, mais reste variable selon les études, d'environ 60% à un peu plus de 85% (50,145,146,147,149,168,169,170) : Des sensibilités de 58%, de 86,4%, de 76%, de 84% et de 61% sont par exemple retrouvées respectivement chez Abgueguen et al. (50), chez Bergmans et al (149), chez Hansmann et al. (168), chez Anderson et al. (169), et chez Goldenberger et al. (170). La comparaison entre les différentes études est difficile en raison des différences entre les gènes cibles utilisés, le type d'échantillon et les critères utilisés pour définir la maladie des griffes du chat (168). Avidor et al. (173) ont comparé la sensibilité de la PCR en fonction des gènes cibles et retrouvent des résultats de 100% pour le gène *glt4*, 94% pour le gène codant l'ARN 16 S et 69% pour le gène *htrA*. La négativité de l'amplification directe par PCR peut s'expliquer par la faible sensibilité des tests, la présence d'autres espèces de *Bartonella* dans la maladie des griffes du chat, la qualité médiocre des échantillons, obtenus souvent après une longue antibiothérapie (72,168). Une autre explication est que les adénopathies sont dues à la persistance d'une réponse immunitaire, plutôt qu'à la présence et à la persistance de la bactérie (174).

Actuellement, le Centre National de référence des Rickettsioses à Marseille utilise une combinaison d'au moins deux gènes. Le gène ITS 3, commun à toutes les espèces de *Bartonella*, pour dépister une infection à *Bartonella*, puis, en cas de positivité, le gène *pap31*, spécifique de *Bartonella henselae* (1).

3.3.5. Western blot :

Le western blot avec absorption croisée est réalisé lorsque la sérologie révèle un taux d'IgG > 1/800, fortement corrélé avec la présence d'une endocardite. Il permet à la fois de confirmer le diagnostic d'endocardite, mais aussi d'identifier l'espèce de *Bartonella* en cause. Chez les malades ne présentant qu'une forme classique de la maladie des griffes du chat, le western blot est négatif. Il est faiblement positif chez les malades présentant une bactériémie. Deux antigènes ciblant l'étiologie la plus vraisemblable de l'endocardite infectieuse sont utilisés (en général *Bartonella henselae* et *Bartonella quintana*). Le western blot permet d'identifier l'espèce responsable dans 96% des cas d'endocardites à *Bartonella* (1,175).

3.3.6. Culture :

La culture de *Bartonella henselae* est souvent difficile et ne permet d'établir un diagnostic spécifique que dans un faible nombre de cas. Elle peut être effectuée à partir de sang ou de tissus (ganglions, valves cardiaques, os, peau, foie, moelle osseuse). *Bartonella henselae* peut être isolée par ensemencement de milieux gélosés additionnés de sang ou en cultures cellulaires. La combinaison des deux techniques est nécessaire pour obtenir un résultat optimal.

Bartonella henselae est une bactérie à croissance lente. Les conditions optimales de culture sur gélose sont une gélose additionnée de 5% de sang de mouton, de lapin ou de cheval, et une incubation à 35-37°, en atmosphère humide enrichie de dioxyde de carbone. Les colonies, de couleur blanchâtre, sèches et généralement de petite taille apparaissent en 10 à 15 jours. Leur délai de croissance pouvant atteindre 45 jours, l'incubation doit donc être poursuivie au moins pendant 45 jours, ce qui est long pour obtenir un diagnostic. Ces colonies ont au début un aspect de chou-fleur puis, au fur et à mesure des repiquages, les colonies deviennent plus lisses et plus brillantes et adhèrent moins à la gélose, car les souches se cultivent plus rapidement. La sensibilité de la culture peut être augmentée par la lyse des cellules eucaryotes avant ensemencement.

La culture cellulaire est plus rapide et plus sensible que les cultures réalisées sur milieu gélosé. Elle est réalisée sur cellule L929, cellule HeLa, cellule de Vero, cellule endothéliale, cellule de carcinome humain. Cette technique reste cependant moins utilisée car réalisée uniquement dans des laboratoires spécialisés.

Si une bactérie est détectée, une coloration de Gimenez est réalisée pour mettre en évidence le bacille intracellulaire. L'identification de *Bartonella henselae* est alors réalisée par immunofluorescence.

La culture de *Bartonella henselae* reste cependant fastidieuse, surtout à partir des ganglions, la bactérie étant à priori peu viable à ce niveau. Chez les malades atteints de la maladie des griffes du chat classique, la culture n'amènera donc au diagnostic que dans un petit nombre de cas. Elle restera de plus négative en cas d'antibiothérapie préalable.

Elle présente par contre un intérêt pour isoler la bactérie chez des patients atteints de bactériémies, d'endocardites ou d'angiomatoses bacillaires. De plus, l'examen bactériologique standard permet d'exclure d'autres causes d'adénites bactériennes, telles que :

Brucella, Mycobacterium, Yersinia, Chlamydia trachomatis, Staphylococcus aureus, Streptocoque bêta-hémolytique (1,2,3,146,176).

3.3.7. Anatomopathologie :

Le diagnostic d'infection à Bartonella henselae peut se réaliser à partir de biopsies tissulaires (ganglions, peau, foie, rate, valves cardiaques,...) (1,2,3). Lors de la maladie des griffes du chat, l'examen anatomopathologique des prélèvements biopsiés n'est pas pathognomonique, puisque des résultats similaires peuvent également être retrouvés dans les infections à mycobactéries, la brucellose, la tularémie, les infections candidosiques, la sarcoïdose, la maladie de Nicolas-Favre et la granulomatose chronique, conduisant l'anatomopathologiste à répondre « aspect compatible » avec le diagnostic de maladie des griffes du chat (50). Plusieurs stades peuvent être observés, en fonction de l'évolution de la maladie.

Le premier stade représente une hyperplasie lymphoïde banale.

Au deuxième stade apparaissent de petits foyers nécrotiques et de nombreux granulocytes affluents.

Le troisième stade est marqué par une importante augmentation de la nécrose, avec formation de granulomes et de micro-abcès (1).

La bactérie est difficile à mettre en évidence avec les techniques de coloration classique, mais l'identification au sein du granulome de bacilles par l'imprégnation argentique de Warthin-Starry constitue une preuve diagnostique formelle (1,2,50) : cette coloration montre des bacilles en amas ou en courtes chaînettes dans les zones de nécrose, dans les macrophages ou dans la paroi des vaisseaux (50). Cependant, cette coloration est longue et difficile à interpréter et la présence de germes reste inconstante, retrouvée surtout au début des signes cliniques (50). La bactérie peut également être mise en évidence de façon plus spécifique par immunohistochimie, même si la sensibilité est faible (177).

Cet examen anatomopathologique reste cependant peu réalisé, car trop invasif, surtout pour une pathologie la plupart du temps bénigne (1,50).

Si le diagnostic est confirmé par le contexte (histoire de griffure ou de morsure de chat) et par une sérologie positive, il semble difficile d'imposer une biopsie tissulaire qui peut être traumatisante tant pour l'enfant que pour ses parents.

Pourtant, une étude de 2006 (167) suggère que l'examen histologique de biopsies tissulaires (en particulier ganglionnaires) devrait être systématiquement réalisé, afin d'exclure une cause néoplasique ou tuberculeuse, concomitante ou non d'une infection par *Bartonella henselae*. Cette étude rétrospective, portant sur la période de janvier 2001 à août 2005, étudie les biopsies ganglionnaires de patients (enfants et adultes) suspects d'être atteints de la maladie des griffes du chat reçues par le Centre National de référence des Rickettsioses et Bartonelloses de Marseille. Elle montre des résultats surprenants.

Sur les 786 ganglions analysés par PCR et culture, une cause infectieuse est retrouvée dans 49,7% des cas : les 3 causes infectieuses les plus fréquentes sont *Bartonella henselae* (31,2%), des mycobactéries (6,9%) et des staphylocoques coagulase négatif (2,9%). La prédominance de *Bartonella henselae* s'explique par le fait que ces prélèvements ganglionnaires proviennent de patients suspects d'être infectés par cette bactérie, mais également car la recherche spécifique des autres bactéries (comme par exemple la recherche de mycobactéries par PCR) n'a été effectuée que secondairement, pour confirmer rétrospectivement une culture retrouvée positive à une autre bactérie que *Bartonella henselae*.

Aucune cause n'est retrouvée dans 44,6% des cas, en sachant qu'aucune recherche d'infections virales ou parasitaires n'a été faite.

Seuls 181 prélèvements étaient adaptés pour une analyse histologique, les autres prélèvements étant de trop petite taille ou congelés. Une cause néoplasique est retrouvée chez 47 des 181 prélèvements adaptés à l'analyse histologique (26%). Les auteurs laissent à penser une proportion similaire sur les 605 autres prélèvements non analysables. Cependant, ils n'évoquent pas le fait que le matériel tissulaire pourrait possiblement être plus volumineux, donc plus adapté à l'analyse histologique, quand il existe une cause néoplasique sous-jacente. De plus, 13 patients qui ont une infection à *Bartonella henselae* diagnostiquée par PCR, ont concomitamment soit une infection mycobactérienne (chez 10 d'entre eux), soit une néoplasie (chez 3 d'entre eux). Parmi les cas diagnostiqués de maladie des griffes du chat par PCR, il existe donc 5% des cas où l'on retrouve la présence simultanée d'une mycobactérie ou d'une néoplasie.

Dans ce cas, la moyenne d'âge est plus élevée : 43,3 ans pour le groupe maladie des griffes du chat/mycobactérie et 57,3 ans pour le groupe maladie des griffes du chat/néoplasie, contre 30,2 ans pour le groupe maladie des griffes du chat seul.

Un diagnostic de maladie des griffes du chat ne peut donc pas formellement éliminer une cause néoplasique ou mycobactérienne, nécessitant donc d'après les auteurs, la réalisation de biopsies systématiques.

D'après Abgueguen et al (50), les gestes biopsiques, invasifs pour une maladie bénigne, devraient être réservés simplement aux cas avec des localisations inhabituelles ou lors de difficultés diagnostics, surtout si la PCR est réalisable sur un matériel facilement accessible.

La réalisation de biopsies systématiques étant difficilement possible en pratique, il semble donc judicieux de mettre au moins en place une surveillance clinique rapprochée des enfants atteints de la maladie des griffes du chat classique, afin de s'assurer de leur guérison et de ne pas méconnaître une autre cause sous jacente, notamment néoplasique.

Lors des endocardites à *Bartonella henselae*, l'examen anatomopathologique des valves montre des végétations massives avec une destruction extensive du tissu valvulaire sous jacent. La coloration de Warthin-Starry ou l'immunohistochimie permet de mettre en évidence de nombreuses bactéries au niveau du tissu valvulaire (1,2,178).

Lors d'une angiomatose bacillaire, les biopsies des lésions cutanées mettent en évidence une prolifération capillaire lobulaire. Les cellules endothéliales constituant la paroi des néovaisseaux peuvent saillir dans la lumière vasculaire, allant même jusqu'à l'obstruer. Au sein du stroma, des amas bactériens peuvent être révélés par la coloration de Warthin-Starry (1,2).

La péliose hépatique se caractérise par une prolifération intense des capillaires sinusoides, associée à un stroma myxoïde contenant quelques cellules inflammatoires. La prolifération des capillaires est responsable de la formation de larges espaces vasculaires (1,2).

3.4. Diagnostic différentiel :

3.4.1. En cas d'adénopathies :

L'apparition d'adénopathies est la manifestation clinique la plus commune de la maladie des griffes du chat, décrite dans plus de 80 % des cas. Les nombreuses causes d'adénopathies chez l'enfant constituent donc les principaux diagnostics différentiels de la forme classique de la maladie des griffes du chat.

Le clinicien est souvent confronté dans sa pratique quotidienne à la présence d'adénopathies chez les enfants, soit découvertes fortuitement lors d'un examen clinique systématique, soit

quand elles constituent le motif de la consultation. Elles sont souvent en rapport avec une infection locorégionale ou générale bénigne, alors que les causes graves, tumorales ou maladies de système restent beaucoup plus rares. Il convient cependant de ne pas méconnaître ces formes graves, mettant en jeu le pronostic vital. La présence d'adénopathies doit donc faire l'objet d'une anamnèse et d'un examen clinique complet, permettant de définir la stratégie diagnostique. La recherche de l'étiologie est aidée par des examens simples : hémogramme, CRP, VS, fibrinémie, électrophorèse des protéines sériques, radiographie pulmonaire, intradermo réaction à la tuberculine, sérologies spécifiques en fonction du contexte clinique (EBV, CMV, toxoplasmose, maladie des griffes du chat, rubéole, VIH,...) (179,180).

Les principales causes d'adénopathies chez l'enfant sont (179,180,181):

- Causes infectieuses : bactériennes (satellites d'une infection locorégionale, germes pyogènes, tuberculose, maladie de Lyme, tularémie), virales (EBV, CMV, rougeole, rubéole, VIH, varicelle, adénovirus), parasitaires (toxoplasmose, leishmaniose viscérale trypanosomiase).
- Causes tumorales : leucémies, lymphome malin non Hodgkinien, maladie de Hodgkin, métastases ganglionnaires.
- Causes auto-immunes : lupus érythémateux disséminé, maladie de Still, maladie de Kawasaki, polyarthrite rhumatoïde, sarcoïdose, syndrome d'activation macrophagique, anémie hémolytique auto-immune.
- Autres étiologies : histiocytose langerhansienne, maladies de surcharge (maladie de Gaucher, de Niemann-Pick), iatrogènes.

Les étiologies infectieuses, parmi lesquelles la maladie des griffes du chat, sont prédominantes chez l'enfant, mais ne doivent pas faire méconnaître une cause plus grave, en particulier néoplasique. Comme nous l'avons déjà vu, une infection par *Bartonella henselae* peut même coexister avec une origine néoplasique (167). L'infection par *Bartonella henselae* reste une cause fréquente d'adénopathies (13,4 % des adénopathies de la tête et du cou par exemple selon une étude allemande (181)), probablement encore sous-diagnostiquée. La recherche de la maladie des griffes du chat doit donc faire partie du bilan systématique d'une adénopathie.

3.4.2. En cas de fièvre prolongée :

La maladie des griffes du chat peut se présenter également sous la forme d'une fièvre prolongée. La fièvre est, comme les adénopathies, un motif fréquent de consultation en pédiatrie, soulevant la difficulté du diagnostic différentiel.

La maladie des griffes du chat représente la troisième cause de fièvre prolongée chez l'enfant, derrière l'infection à EBV et l'ostéomyélite, et devant les infections urinaires (115).

Devant une fièvre inexplicée et prolongée se pose aussi la question de la maladie de Kawasaki (60,182,183,184), vascularite touchant le petit enfant entre 6 mois et 5 ans, dont la principale complication est le développement d'anévrismes coronariens apparaissant entre le 10^e et le 30^e jour d'évolution.

Les autres causes de fièvre prolongée chez l'enfant, dont beaucoup sont communes avec les causes d'adénopathies, sont (60,182,183,184) :

- Causes infectieuses : bactériennes (pneumopathies en échec d'un traitement initial, otites à pneumocoque Pénicilline R, *Mycoplasma pneumoniae*, tuberculose, fièvres typhoïdes et paratyphoïdes, salmonellose, maladie de Lyme, rickettsioses, brucellose, pasteurellose), virales (CMV, parvovirus B19, hépatites, VIH), parasitaires (toxoplasmose, paludisme, leishmaniose viscérale).

- Causes systémiques : maladie de Still, lupus érythémateux disséminé, maladie de Crohn, sarcoïdose, péri-artérites noueuses, dermatomyosites, syndrome d'activation macrophagique.

- Causes hématologiques ou tumorales : Une fièvre prolongée peut révéler ou accompagner tous les types de tumeurs solides et des hémopathies de l'enfant, mais elle est rarement isolée. Beaucoup de signes cliniques l'accompagnent (anorexie, amaigrissement, douleurs, syndrome tumoral, signes hématologiques). On retrouve les leucémies, la maladie de Hodgkin, les Lymphomes malins non Hodgkinien, le sarcome d'Ewing, le neuroblastome, le phéochromocytome, la maladie de Castelman et les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires.

- Fièvres récurrentes : maladie périodique, syndrome avec hyper IgD.

3.4.3. Devant toute autre présentation atypique :

Au vu de la diversité des présentations cliniques atypiques de la maladie des griffes du chat, il ne nous semble pas judicieux de dresser une liste exhaustive des diagnostics différentiels pour chacune de ces formes. Le plus important selon nous, est de penser à rechercher une maladie des griffes du chat dès qu'une de ces présentations cliniques atypiques se présente. L'infection par *Bartonella henselae* peut entraîner par exemple un nombre de complications neurologiques si importantes et si variées, tant au niveau central que périphérique, que dresser la liste des diagnostics différentiels lors d'une atteinte neurologique reviendrait finalement à répertorier l'ensemble des étiologies neurologiques. Il est par contre primordial de rechercher une maladie des griffes du chat devant tout tableau neurologique inhabituel chez un enfant.

3.5. Traitement :

3.5.1. Traitement préventif :

La population féline étant le principal réservoir de *Bartonella henselae*, le traitement préventif de la maladie repose donc sur des mesures permettant de diminuer le potentiel de transmission de la bactérie à l'homme par le chat.

Actuellement, il n'existe pas de vaccin contre cette maladie (1,24).

Des mesures sanitaires simples sont proposées pour limiter le risque de contamination :

- Eviter les griffures ou les morsures de chat ; les manipuler avec douceur, afin d'éviter un comportement agressif de l'animal ; éduquer les enfants, principale population atteinte par la maladie des griffes du chat, à traiter les chats avec délicatesse et non pas comme un jouet à qui l'on peut tirer la queue ou que l'on peut jeter par terre.
- Eviter le léchage des plaies par les chats.
- Désinfecter les plaies en cas de morsure ou de griffure.
- Se nettoyer les mains avec de l'eau et du savon après avoir manipulé un chat (24).

Toutes ces mesures semblent cependant difficiles à mettre en place avec des enfants. Ils restent souvent très attirés par les chats, et adorent s'amuser avec eux. Ils peuvent se faire griffer ou mordre en les effrayant par leurs gestes brusques, inadaptés et maladroits. Les chatons peuvent également griffer ou mordre les enfants en s'amusant avec eux, sans méchanceté. Les chats, même domestiques, restent des animaux, avec un côté imprévisible, les rendant donc potentiellement dangereux. Même si cela concerne plutôt les chiens, les animaux peuvent entraîner des blessures parfois bien plus graves qu'une simple griffure (plaies du visage inesthétiques, atteintes de l'œil,...). La surveillance parentale reste donc essentielle lorsqu'un enfant (d'autant plus qu'il est petit) s'amuse avec un animal.

Certains auteurs ont préconisé l'ablation des griffes des chats domestiques. Mais cela semble être une mesure excessive, et cette pratique est de plus interdite dans certains pays (24).

Il est également proposé de traiter les chats infectés. Mais cette attitude est très controversée (1). En effet, quels chats doit-on traiter, puisque la plupart des chats bactériémiques sont asymptomatiques ? La recherche d'une infection par *Bartonella henselae* chez le chat pourrait être faite, permettant ainsi de traiter ceux qui sont infectés. Cependant, même si un chat est infecté, on sait qu'il n'est pas certain de mettre en évidence la bactérie par sérologie, hémoculture ou PCR : il existe de nombreux faux négatifs. Tous ces examens complémentaires représentent également un coût non négligeable pour les propriétaires de chats qui, en fait, sont asymptomatiques.

De nombreux chats étant bactériémiques, on pourrait prendre le parti de les traiter, dès que cela est possible (notamment les chats domestiques ayant un suivi vétérinaire régulier). Mais à ne traiter qu'une partie de la population féline, sans documentation bactériologique, ne risque-t-on pas de favoriser l'émergence de bactéries résistantes ? Et quels antibiotiques utiliser ? Sont-ils efficaces ? Un traitement à base de tétracycline, doxycycline et d'érythromycine réduit le nombre de bactéries présentes dans le sang, mais ne permet ni d'obtenir une véritable stérilisation, ni de réduire la durée des bactériémies. Cette faible sensibilité aux antibiotiques semble liée à la présence intracellulaire de *Bartonella henselae* (3,24). Des rechutes bactériémiques restent également toujours possibles (24). Enfin, dans les maisons abritant plusieurs chats, comme dans les fermes par exemple, ce traitement curatif ne semble pas réalisable pour des raisons pratiques (difficultés de donner un traitement antibiotique à plusieurs chats) et économiques (coût de revient d'un traitement antibiotique pour plusieurs chats).

Le traitement curatif chez le chat, ne semble donc pas avoir un grand intérêt.

Le principal vecteur de la bactérie au sein de la population féline est la puce du chat. Lutter contre l'infestation des chats par les puces est donc indispensable pour limiter la propagation de *Bartonella henselae* au sein de cette population féline.

- Les produits contenant du fipronil, de l'imidaclopride ou de la sélamectine sont particulièrement efficaces en application topique, toutes les 3 à 4 semaines. Les puces sont tuées au contact de la molécule sur la peau de l'animal. Dans les environnements massivement infestés, les puces peuvent persister sur l'animal malgré le traitement topique. Dans ce cas, en complément de ces traitements topiques, il faut administrer du nitenpyren (Capstar®) (qui a une action très rapide, les puces étant tuées en quelques heures seulement) à la dose de 1 mg/kg per os, toutes les 24 à 48 heures pendant 1 à 2 semaines ou jusqu'à ce que l'on ne retrouve plus de puces.

- Les inhibiteurs topiques ou systémiques de la croissance des insectes (lufénuron, pyriproxifène, méthoprène), peuvent être utilisés seuls ou en association avec un traitement adulticide. Par exemple, le Frontline Combo® associe au fipronil du méthoprène, assurant ainsi une deuxième sécurité contre les puces : il empêche en effet l'infestation de l'habitat par les œufs éventuellement pondus avant la mort de la puce. On peut également utiliser le Program® (lufénuron), par voie injectable tous les 6 mois. Il permet de prévenir la multiplication des puces et des stades larvaires, par inhibition du développement des œufs pendant 6 mois. Il nécessite donc initialement d'être associé avec un traitement adulticide, pour éliminer les puces adultes. Tous les chats d'une même maison doivent être traités pour stopper l'infestation des puces. Ce traitement actif pendant 6 mois peut être envisagé notamment chez les chats difficiles à attraper ou à manipuler.

- Il faut maintenir les mesures de contrôle des puces du printemps jusqu'aux premières neiges dans les régions tempérées, et toute l'année dans les pays chauds.

- Il faut traiter préventivement avec du nitenpyren à chaque fois que l'animal risque de rencontrer un animal potentiellement infesté par les puces (par exemple chez le toiletteur, chez le vétérinaire, dans un parc, chez un autre propriétaire d'animal).

- Dans les environnements massivement infestés, il faut traiter les endroits où l'animal passe le plus de temps : les locaux doivent être traités avec un insecticide et un inhibiteur de la croissance des insectes (méthoprène, pyriproxifène). L'extérieur est à traiter avec un insecticide ou un produit biologique destiné à cet usage (49).

Le coût des 3 principaux produits utilisés (Frontline Combo® (fipronil + méthoprène), Advocate® (imidaclopride) et Stronghold® (sélamectine)), oscille entre 20 et 30 euros pour une boîte de 3 pipettes (les chats infestés sont habituellement traités pendant 3 mois, à raison d'une pipette par mois).

Depuis début 2013, un nouveau produit, le Confortis® (spinosad), qui était jusqu'à présent utilisé chez le chien, a obtenu l'AMM chez le chat. Il s'agit d'un traitement per os en prise unique. Le produit commence à tuer les puces dans les 30 minutes suivant l'administration ; 100% des puces sont mortes dans les 4 heures suivant l'administration aux chiens et dans les 24 heures pour les chats. L'effet préventif contre une réinfestation résulte de l'action alduticide et de la réduction de la production d'œufs. L'effet persiste jusqu'à quatre semaines après une seule administration du produit. La boîte de six comprimés coûte une trentaine d'euros.

Contrairement aux traitements topiques, il n'existe donc pas de risque d'ingestion pour les enfants. Les traitements topiques étant déposés au niveau du dos de l'animal, à la base du cou, entre les omoplates, les enfants peuvent contaminer leurs doigts en les caressant. Il est donc recommandé de traiter les animaux en début de soirée, et que les animaux récemment traités ne dorment pas avec leurs propriétaires. Les enfants ne doivent pas jouer avec les chats jusqu'à ce que le site d'application soit sec.

A l'heure actuelle, le Confortis® représente donc le traitement de choix.

A l'échelle individuelle, traiter un chat contre les puces est donc primordial afin de prévenir l'apparition de la maladie des griffes du chat chez leurs propriétaires. Mais à l'échelle de l'ensemble de la population féline, le contrôle de l'infestation par les puces reste impossible, notamment chez les chats errants. Il y aura donc toujours des chats porteurs de puces, permettant donc la propagation de *Bartonella henselae* au sein de la population féline. La maladie des griffes du chat n'est donc pas prête de disparaître.

Les sujets immunodéprimés, s'ils souhaitent avoir un chat, doivent adopter des chats adultes n'ayant jamais été infestés par des puces, et doivent s'assurer qu'ils sont séronégatifs vis-à-vis de *Bartonella henselae* (24).

3.5.2. Traitement curatif :

Au cours de la maladie des griffes du chat, les présentations cliniques que l'on peut rencontrer sont tellement différentes, qu'un traitement unique ne peut pas être retenu. L'attitude thérapeutique doit s'adapter à chaque situation. On peut séparer trois situations cliniques différentes :

- La forme typique.
- Les formes compliquées.
- Les formes de l'immunodéprimé.

3.5.2.1. Forme typique :

L'instauration d'une antibiothérapie lors des cas typiques de la maladie des griffes du chat est soumise à controverse. Plusieurs attitudes thérapeutiques ont été décrites.

Bartonella est sensible à beaucoup d'antibiotiques in vitro (1,2,3,128,185,186,187). Les CMI des différents antibiotiques sont (128) :

- amikacine : 2-4 µg/ml
- gentamicine : 0,12-0,25 µg/ml
- tobramycine : 0,5-1 µg/ml
- cefotaxime : 0,12-0,25 µg/ml
- céfotétan : 0,25-0,5 µg/ml
- ceftazidime : 0,25-0,5 µg/ml
- ceftriaxone : 0,12-0,25 µg/ml
- céfalotine : 8-16 µg/ml
- azithromycine : 0,006-0,015 µg/ml
- clarithromycine : 0,006-0,3 µg/ml
- erythromycine : 0,06-0,25 µg/ml
- roxithromycine : 0,015-0,03 µg/ml
- telithromycine : 0,03 µg/ml
- amoxicilline : 0,6-0,12 µg/ml
- oxacilline : 1-2 µg/ml
- pénicilline G : 0,03-0,06 µg/ml

- ticarcilline : 0,25 µg/ml
- ciprofloxacine : 0,25-1 µg/ml
- péfloxacine : 4-8 µg/ml
- sparfloxacine : 0,06 µg/ml
- doxycycline : 0,12 µg/ml
- clindamycine : 2-4 µg/ml
- colistine : 4-16 µg/ml
- fosfomycine : 16-32 µg/ml
- imipénème : 0,5 µg/ml
- rifampicine : 0,03-0,06 µg/ml
- sulfaméthoxazole-triméthoprime : 1/5 µg/ml
- vancomycine : 2-8 µg/ml

Cependant, la sensibilité obtenue in vitro contraste avec la faible efficacité des antibiotiques dans le traitement curatif de la maladie des griffes du chat (1,3,128,185,186). Pourquoi ce manque de corrélation entre les résultats in vitro et in vivo ? Trois éléments peuvent l'expliquer.

- La culture de *Bartonella henselae*, lente et fastidieuse, rend difficile l'interprétation de la sensibilité in vitro des antibiotiques (1,2,3,128,185).
- La majorité des antibiotiques testés in vitro possède une activité seulement bactériostatique sur la bactérie. Seuls les aminosides ont un effet bactéricide (1,128,185,186,187).
- La localisation intracellulaire de la bactérie, ainsi que la séquestration de l'antibiotique en dehors des ganglions lymphatiques lors de la distribution tissulaire, lui offre une protection (1,50,128,186).

Les symptômes de la majorité des patients présentant une maladie des griffes du chat typique régressent spontanément sans traitement antibiotique (1,128). De plus, la maladie ne répond généralement pas à une antibiothérapie. Les manifestations cliniques, en particulier les adénopathies, sont en effet dues à une réaction immunitaire de l'hôte face à l'invasion bactérienne. Bien que les PCR réalisées à partir d'un prélèvement ganglionnaire soient souvent positives au moment de la maladie, l'isolement de la bactérie à partir de ces ganglions n'a été que rarement rapporté, la bactérie semblant non ou peu viable à ce niveau (1,128), rendant donc l'antibiothérapie à priori inutile.

Certains rapportent quand même un bénéfice lors de l'utilisation de certains antibiotiques. En 1992, Margileth et al (188), lors d'une étude rétrospective réalisée pendant 24 mois chez 268

patients atteints de la maladie des griffes du chat et traités par 18 antibiotiques différents retrouvent en effet une efficacité seulement avec la rifampicine, la ciprofloxacine, la gentamicine et le sulfaméthoxazole-triméthoprime, en réduisant significativement la durée de la maladie (l'azithromycine n'ayant pas été testée). Holley (189) retrouve également une efficacité des fluoroquinolones, en particulier la ciprofloxacine, en raison d'une excellente distribution intracellulaire, mais celles-ci restent contre-indiquées chez les enfants de moins de 12 ans.

D'autres ne retrouvent par contre aucun bénéfice avec ces mêmes antibiotiques (128,186).

La seule étude prospective réalisée sur le traitement de la forme typique de la maladie des griffes du chat chez des sujets immunocompétents a été réalisée par Bass et al. (190). Cette étude prospective, contrôlée, randomisée et réalisée en double aveugle chez 29 patients, montre que l'azithromycine permet une diminution du volume de l'adénopathie dans la majorité des cas (7 sur 14 sous azithromycine, contre 1 sur 15 sous placebo) dans les 30 premiers jours. Au-delà de 30 jours, il n'y a pas de différence significative. En dehors de la réduction du volume des adénopathies, il n'y a pas d'autres différences cliniques. Il n'est pas décrit non plus une quelconque efficacité de l'azithromycine pour la prévention d'une dissémination ou l'apparition de complications.

Au total, l'utilisation d'antibiotiques n'est pas justifiée lors de la forme typique de la maladie des griffes du chat chez des sujets immunocompétents, d'autant plus que leur utilisation peut avoir des effets secondaires et qu'une utilisation abusive et inappropriée peut générer des germes résistants. Le traitement est donc avant tout un traitement symptomatique, avec l'administration d'analgésiques pour diminuer la douleur provoquée par la maladie (2,123,128,188), ainsi qu'une surveillance rapprochée. Une discussion avec le patient et ses parents semble également essentielle pour leur expliquer la nature bénigne de l'adénopathie, l'évolution spontanément favorable en quelques semaines et l'attitude thérapeutique. Le recours aux antibiotiques est encore très ancré dans la pensée collective. Il est donc important de bien expliquer aux parents le choix de ne pas en prescrire afin qu'ils adhèrent pleinement au projet thérapeutique.

Le recours à l'azithromycine pendant 5 jours (500 mg per os le premier jour, puis 250 mg par jour les jours suivants chez l'adulte ; 10 mg/kg per os le premier jour, puis 5 mg/kg per os les jours suivants chez les enfants) semble être une alternative chez les patients avec des adénopathies volumineuses (123,128,190). En cas d'intolérance aux macrolides, d'autres antibiotiques peuvent être prescrits, mais pendant au moins 7 jours (2,128), comme la doxycycline chez les plus de 8 ans (4 mg/kg/j chez les enfants, 100 mg deux fois par jour chez

les adultes), la rifampicine (15 à 20 mg/kg/j en 2 fois chez les enfants, 300 mg deux fois par jour chez les adultes), la ciprofloxacine chez les plus de 12 ans (10 à 15 mg/kg deux fois par jour chez les enfants, 500 mg deux fois par jour chez les adultes) ou le sulfaméthoxazole-triméthoprime (40 mg/kg/j et 8 mg/kg/j chez les enfants, 800 mg et 160 mg deux fois par jour chez les adultes).

Si l'adénopathie suppure, l'aspiration de la collection à l'aiguille fine reste le meilleur traitement, avec une diminution des douleurs en 24/48 heures. Ces aspirations peuvent et doivent être répétées en cas de réaccumulation de pus (1,2,128).

3.5.2.2. Formes compliquées :

Lors des formes compliquées de la maladie des griffes du chat, l'attitude thérapeutique dépend de la présentation clinique.

- Formes hépatospléniques et systémiques :

Arisoy et al. (67) recommandent de traiter les formes hépatospléniques de l'enfant par de la rifampicine (20 mg/kg/jour) pendant 14 jours, en lui rajoutant de la gentamicine, de la ciprofloxacine ou du sulfaméthoxazole-triméthoprime en cas d'absence de réponse clinique au bout de trois ou quatre jours.

Ces recommandations, reprises par la plupart des auteurs (56,57,58,60,61,63,64,68) se fondent cependant sur des analyses rétrospectives d'un petit nombre de patients. Des évolutions spontanément favorables sans traitement ont par ailleurs été décrites (56,58). Une étude prospective sur l'utilisation ou non d'antibiotiques serait donc intéressante. Mais pour l'instant, il reste conseillé de traiter ces formes hépatospléniques par des antibiotiques.

L'utilisation de corticoïdes a été rapportée comme traitement d'appoint des atteintes hépatospléniques, en cas d'échec des antibiotiques. Ainsi, il est rapporté le cas d'un enfant de 3 ans atteint d'abcès hépatiques, spléniques et rénaux, chez qui la fièvre n'a disparu qu'après avoir débuté les corticoïdes, là où de multiples antibiotiques (azithromycine, rifampicine, gentamicine et ciprofloxacine) avaient échoué seuls, ou en association (191). Cependant, il convient de les utiliser avec prudence.

Le recours à la chirurgie, extrêmement rare, reste réservé aux cas les plus défavorables : splénectomie (192) ou lobectomie hépatique (193) chez des enfants ont déjà été décrites.

- Formes neurologiques et oculaires :

Dans les atteintes neurologiques, l'antibiothérapie doit passer la barrière hémato-méningée. Chez les adultes et les enfants de plus de 8 ans, doxycycline et rifampicine doivent être associés pendant 10 à 14 jours. Chez l'enfant plus jeune, il n'existe pas de recommandations : érythromycine, gentamicine ou sulfaméthoxazole-triméthoprime peuvent être utilisés pendant 10 à 14 jours (72,128).

Cependant, lors d'une maladie des griffes du chat, même si une antibiothérapie est instaurée, l'évolution vers une encéphalopathie reste possible. Une fille de 9 ans a développé une encéphalite à *Bartonella henselae* alors qu'elle était sous antibiotiques depuis 14 jours (73). Deux hypothèses ont été faites : soit l'échec des antibiotiques, soit une réaction immunitaire de l'organisme. Devant l'hypothèse d'une réaction immunitaire, plusieurs auteurs soulignent d'ailleurs que l'utilisation de hautes doses de corticoïdes peut accélérer la récupération et éviter l'apparition de séquelles neurologiques.

Genizi et al (74) rapportent le cas d'une fille de 12 ans, dans le coma suite à une encéphalite à *Bartonella henselae*, chez qui un traitement par corticoïdes avait été initialement instauré devant l'hypothèse d'une encéphalite herpétique ou d'une encéphalopathie aigüe disséminée ; l'antibiothérapie anti *Bartonella henselae* n'avait été instaurée que deux jours plus tard. Elle est sortie du coma au bout de quatre jours et a récupéré complètement au bout de dix jours. Les auteurs pensent que l'instauration précoce des corticoïdes a permis cette récupération rapide. Weston et al (194) rapportent le cas d'une fille de 4 ans, atteinte d'une encéphalite à *Bartonella henselae* avec ataxie, crises tonico-cloniques généralisées et délire, chez qui l'instauration d'une corticothérapie au cinquième jour a permis une amélioration en 24 heures. Les convulsions chez l'enfant atteint de choréoathétose rapporté par Anbu et al. (81) ont cessé après instauration de corticoïdes.

Le traitement du syndrome oculo-glandulaire de Parinaud associé à *Bartonella henselae* est un traitement antibiotique par voie orale de type rifampicine (15-20 mg/kg/j en 2-3 prises pendant 7 à 14 jours), sulfaméthoxazole-triméthoprime (40 et 8 mg/kg/j en 2-3 prises pendant 3 jours), ciprofloxacine (20-30 mg/kg/j en 2 prises pendant 7 à 14 jours), érythromycine (30 mg/kg/j en 3 prises pendant 14 jours) ou doxycycline (4 mg/kg/j chez l'enfant, 100 à 200 mg/j chez l'adulte pendant 14 jours) (90).

Actuellement, il n'existe pas de consensus pour le traitement optimal de la neurorétinite associé à *Bartonella henselae*.

Certains recommandent la doxycycline et la ciprofloxacine lors de ces atteintes ophtalmologiques, en raison de leur bonne pénétration oculaire (95,195). Cependant, les cyclines sont contre-indiquées en dessous de 8 ans et les quinolones en dessous de 12 ans. D'autres recommandent l'association rifampicine (15 à 20 mg/kg/j en deux fois chez les enfants, 300 mg deux fois par jour chez les adultes) avec doxycycline (4 mg/kg/j chez l'enfant, 100 à 200 mg/j chez l'adulte) pendant 4 à 6 semaines.

Reed et al. (196) ont en effet montré une accélération de la récupération visuelle sous cette association, lors d'une étude de 7 cas de neurorétinite. Depeyre et al. (92) ont obtenu de bons résultats chez un enfant de 10 ans, avec une association ciprofloxacine, fosfomycine (ces deux antibiotiques ayant une excellente pénétration méningée et oculaire, ainsi qu'une efficacité intracellulaire), et corticoïdes.

Les quinolones sont contre-indiquées avant l'âge de 12 ans et peuvent entraîner des arthropathies potentiellement néfastes sur le cartilage de conjugaison lors des périodes de croissance.

Cependant, les recommandations du Vidal à propos de l'utilisation des quinolones (ciprofloxacine et ofloxacine) chez l'enfant sont : « Ces médicaments ne doivent généralement pas être utilisés dans les cas suivants : chez l'enfant jusqu'à la fin de la période de croissance, en raison d'une toxicité articulaire chez l'enfant et l'adolescent : arthropathies sévères touchant électivement les grosses articulations ; toutefois, exceptionnellement, après documentation microbiologique et après en avoir examiné le rapport bénéfice-risque, la prescription de quinolones est possible chez l'enfant à partir de 6 ans pour le traitement exceptionnel de certaines infections sévères en échec de traitement conventionnel pour lesquelles les résultats des examens bactériologiques peuvent justifier l'utilisation de quinolone ; le schéma posologique de la ciprofloxacine est le suivant : 10 à 15 mg/kg deux fois par jour (1500 mg/jour au maximum) par voie orale d'emblée ou en relais de la voie IV, et celui de l'ofloxacine est le suivant : 10 à 15 mg/kg/jour en deux prises quotidiennes sans dépasser 400 mg/jour en deux prises. ». L'utilisation des quinolones peut donc, en raison de leurs avantages pharmacodynamiques, être envisageable chez l'enfant lors des atteintes oculaires par *Bartonella henselae*.

L'utilisation de triméthoprime-sulfaméthoxazole, choisi en raison de sa bonne pénétration oculaire et de sa bonne tolérance chez l'enfant, a également entraîné de bons résultats chez un enfant de 9 ans atteint de neurorétinite (197).

Par ailleurs, un traitement par corticoïdes est proposé par certains auteurs (92,93,95,196,198), mais n'a pas fait la preuve de son efficacité.

Cependant, Solley et al. (198) comparent l'évolution de 11 patients traités (par antibiotiques +/- corticoïdes) contre 13 patients simplement surveillés, et ne retrouvent pas de différence significative au niveau de la récupération visuelle.

Plus récemment, Chi et al. (199), lors d'une étude sur 53 patients, montrent que le traitement antibiotique ou l'utilisation de corticoïdes ne semblent pas influencer sur le résultat visuel final.

Mais dans les deux cas, il s'agit d'études rétrospectives avec un petit nombre de patients, et même des facteurs de confusion (les corticoïdes n'ont été utilisés que chez les patients avec l'acuité visuelle la plus basse dans l'étude de Chi et al.). Pour l'instant, il paraît donc exclu, devant la gravité de certains tableaux cliniques (cécité bilatérale) et la population pédiatrique principalement touchée, de ne pas traiter ces patients.

Des études prospectives contrôlées sont donc nécessaires pour uniformiser la conduite thérapeutique à tenir devant une neurorétinite dans la maladie des griffes du chat.

- Formes osseuses :

En matière de traitement des ostéomyélites, une antibiothérapie est le plus souvent efficace, mais un traitement chirurgical peut être nécessaire en cas d'évolution défavorable ou de doute diagnostique (drainages ou exérèses d'adénopathies, exérèses de lésions osseuses, mise à plat d'abcès, laminectomie,...).

Parmi les molécules utilisables, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, la ciprofloxacine, la rifampicine, la doxycycline et l'azithromycine ont une bonne diffusion osseuse.

La maladie des griffes du chat touchant principalement les enfants, Roubaud-Baudron et al. (93) préconisent un traitement par azithromycine, en raison du risque d'effets secondaires des autres molécules sur les enfants. Un traitement de 6 à 12 semaines est préconisé, même si des patients n'ayant reçu que 15 jours d'antibiotiques ont eu une évolution favorable. L'évolution est presque toujours favorable.

- Endocardites :

Pour le traitement des endocardites, tous les auteurs s'accordent sur l'utilisation d'un aminoside (gentamicine 1 mg/kg toutes les 8 heures) pour au moins 14 jours. Une étude rétrospective réalisée de 1995 à 2001 (104) montre un taux de récupération plus élevé chez les patients chez qui un aminoside avait été utilisé au moins pendant 14 jours ; Les patients décédés avaient reçu un traitement par aminoside trop court, ou interrompu pour cause d'insuffisance rénale. En association, l'utilisation de doxycycline (4 mg/kg/j chez l'enfant,

200 mg /j chez l'adulte, par voie orale ou intraveineuse) est recommandée pendant 6 semaines. L'utilisation de β lactamines est aussi fréquemment rencontrée (103,104,105).

Certains auteurs recommandent donc, devant une endocardite à hémocultures négatives, de débiter par une association β lactamine/aminoside, avec un relais par doxycycline/aminoside pour une durée de respectivement 6 et 2 semaines minimum, une fois le diagnostic d'endocardite à Bartonella fait. La chirurgie valvulaire n'est pas systématique, mais reste très fréquente en raison de la sévérité des dégâts au moment du diagnostic. Elle est à évaluer au cas par cas (103,105).

3.5.2.3. Formes de l'immunodéprimé :

Comme nous l'avons vu, seuls les aminosides sont bactéricides in vitro sur Bartonella henselae. Cependant, le traitement de choix pour le traitement de l'angiomatose bacillaire et de la péliose hépatique fait appel aux macrolides, même s'ils n'ont qu'un effet bactériostatique, et en particulier à l'érythromycine pendant plusieurs mois (1,128,200). En effet, l'érythromycine, comme tous les macrolides, a un tropisme particulier pour les cellules endothéliales (200). De plus, Meghari et al (200) ont montré que l'érythromycine a un effet anti-angiogénique, en inhibant de façon significative la prolifération des cellules endothéliales des capillaires du derme, ainsi qu'un effet anti-inflammatoire en diminuant les capacités d'adhésion des polynucléaires neutrophiles des cellules endothéliales (1,200). Le traitement de première intention est donc l'érythromycine (500 mg 4 fois par jour chez les adultes, 40 mg/kg par jour en 4 fois chez les enfants), pendant 3 mois pour l'angiomatose bacillaire et 4 mois pour la péliose hépatique.

Dans les atteintes sévères, la voie intraveineuse doit être utilisée.

En cas de contre-indication ou d'intolérance à l'érythromycine, la doxycycline (100 mg 2 fois par jour chez l'adulte) reste une alternative possible, pour une durée équivalente. Mais elle est contre-indiquée chez les enfants de moins de 8 ans (la posologie étant de 4 mg/kg/j à partir de 8 ans).

L'ajout de rifampicine à l'érythromycine ou à la doxycycline est préconisé lors des infections sévères des patients immunodéprimés, menaçant le pronostic vital.

La voie intraveineuse est préconisée lors des atteintes gastro-intestinales ou s'il existe un risque de malabsorption.

Le traitement doit donc être poursuivi plusieurs mois, un arrêt précoce entraînant fréquemment des rechutes, notamment chez les patients immunodéprimés. Lors d'une

rechute, après un nouveau traitement bien conduit, les patients immunodéprimés doivent recevoir un traitement prophylactique par érythromycine (500 mg 4 fois par jour chez les adultes, 40 mg/kg par jour en 4 fois chez les enfants) ou doxycycline (100 mg 2 fois par jour chez l'adulte, 4 mg/kg/j chez l'enfant), jusqu'à restauration de l'immunité (1,128).

Lors d'une péliose hépatique, le recours à une hépatectomie partielle ou à une embolisation transartérielle en cas de saignement par rupture d'une cavité sanguine peut être envisagé, alors qu'une transplantation hépatique peut être envisagée en cas d'insuffisance hépatique irréversible (129).

4/ Discussion

4.1. Analyse de la prise en charge des cinq enfants, au vu des résultats de la revue bibliographique :

4.1.1. Analyse des circonstances de découverte et du tableau clinique :

L'exposé de nos 5 cas cliniques reflète bien, comme nous l'avons retrouvé dans la littérature, la diversité des formes cliniques que l'on peut rencontrer au cours d'une maladie des griffes du chat.

Antoine présentait une forme typique, avec comme seul signe clinique une polyadénopathie inguinale. Comme nous l'avons vu, il n'y a en effet ni lésion d'inoculation, ni signes généraux dans 45 à 50% des cas de forme typique de maladie des griffes du chat.

Damien et Mathis présentaient initialement une hyperthermie, associée à des douleurs osseuses et à des adénopathies, comme respectivement chez 85% et 68% des patients atteints d'une ostéomyélite causée par *Bartonella henselae*.

Les 3 enfants qui portaient des nodules hépatospléniques présentaient tous une hyperthermie, retrouvée constamment lors de cette forme clinique, ainsi qu'une altération de l'état général. Seule Karine souffrait initialement de douleurs abdominales, alors qu'elles sont rapportées

dans plus de 60% des cas. Elle ne présentait pas d'adénopathie, contrairement à Damien et Sophie. Ces adénopathies ne sont en effet retrouvées dans la littérature que chez moins de la moitié des patients atteints d'une forme hépatosplénique.

Sophie présentait également une éruption cutanée qui reste rare (5% des cas) lors d'une maladie des griffes du chat, ainsi qu'un pic monoclonal de gamma-globulines déjà décrit mais restant rare dans la littérature.

Si dans le tableau typique, le diagnostic reste simple, dans les autres formes cliniques, il peut s'avérer difficile, avec un délai entre la première consultation médicale et le diagnostic de certitude parfois prolongé.

Comme nous l'avons vu, la majorité des organes peuvent être atteints par *Bartonella henselae*. Si certaines formes atypiques de la maladie des griffes du chat sont bien connues, comme celles chez Karine et Sophie avec une atteinte hépatosplénique et systémique, d'autres en revanche sont plus rares, comme chez celles chez Damien et Mathis, avec une atteinte osseuse.

Mais une atteinte osseuse, même si elle reste rare, n'est pas exceptionnelle. Il faut savoir y penser devant toute suspicion d'ostéomyélite chez un enfant, d'autant plus s'il existe un contact antérieur avec un chat.

L'interrogatoire initial est un élément clé pour orienter le diagnostic. Il doit être minutieux, précis, afin de reconstituer le plus précisément l'histoire de la maladie et rechercher la présence de chats dans l'entourage de l'enfant, ainsi que d'éventuels épisodes de griffure ou de morsure.

La reconstitution de l'histoire de la maladie par le clinicien est d'autant plus importante, que le délai entre le premier contact médical et le diagnostic de certitude peut être long, comme chez trois de nos cinq cas cliniques:

- Pour Damien: Deux mois après le début du tableau clinique; un mois après le premier contact hospitalier.
- Pour Mathis: Un mois après la première hospitalisation.
- Pour Sophie: Environ deux mois après le premier contact médical.

C'est bien l'histoire clinique qui a permis à chaque fois de suspecter une maladie des griffes du chat, alors même que les premières sérologies étaient négatives pour ces 3 enfants.

Les cinq cas cliniques rappellent donc l'importance de l'examen clinique initial, mais surtout de l'interrogatoire initial pour orienter le diagnostic.

Nous retrouvons en effet la présence de chats dans l'entourage de l'enfant dans tous les cas. Le contact avec des chatons, rapportés comme ayant les taux de bactériémies les plus élevés, n'est par contre retrouvé que chez Karine. Une notion de griffure est rapportée dans quatre cas (tous sauf Antoine), et une lésion d'inoculation retrouvée dans deux cas (Mathis et Sophie).

Devant tout tableau clinique sans diagnostic évident survenant chez un enfant, la recherche rigoureuse d'un contact antérieur avec un chat doit donc être menée par le clinicien pour orienter le diagnostic vers celui de la maladie des griffes du chat.

La maladie des griffes du chat peut survenir à n'importe quelle période de l'année, mais il existe une prédominance automno-hivernale. En France, nous avons vu que le nombre de cas était le plus faible de mai à août, période à laquelle trois de nos cas se sont déclarés (Damien et Mathis en mai, Karine en juin). La période de l'année à laquelle se déclare le tableau clinique n'est donc pas pour nous un argument pour l'orientation du diagnostic vers celui de la maladie des griffes du chat. Le clinicien doit donc savoir évoquer ce diagnostic à n'importe quelle période de l'année.

4.1.2. Analyse des modalités de diagnostic de certitude :

Le diagnostic de certitude repose aujourd'hui essentiellement sur l'association sérologie, répétée plusieurs fois, et sur la PCR.

La PCR, qui a été réalisée chez trois enfants (Sophie, Antoine et Mathis), est revenue positive à chaque fois, signant donc le diagnostic, sa spécificité étant très élevée (95 à 100 %).

Dès que du matériel est disponible, la recherche de *Bartonella henselae* par PCR doit être réalisée.

Il est d'ailleurs dommage qu'elle n'ait pas été faite sur le matériel obtenu par la biopsie de l'os frontal chez Mathis ou par la biopsie des nodules hépatiques chez Karine. Chez Mathis d'ailleurs, cela a peut-être retardé le diagnostic, d'autant plus que les sérologies répétées plusieurs fois sont restées négatives. La sensibilité de la sérologie étant faible, une séronégativité ne doit pas faire écarter le diagnostic, mais doit nous conduire à poursuivre les investigations, notamment par l'utilisation de la PCR.

Le diagnostic de maladie des griffes du chat chez Mathis a ainsi fini par être posé par la

recherche de l'ADN de *Bartonella henselae* sur le pus s'écoulant de sa cicatrice frontale. La culture réalisée à partir de la biopsie de l'os frontal, en fournissant un autre diagnostic étiologique à l'ostéomyélite frontale de Mathis, a également initialement écarté à tort l'hypothèse d'une infection par *Bartonella henselae*, éventuellement associée.

Chez Antoine, la première sérologie était peu significative, avec des IgM négatifs, et des IgG faiblement positifs, pouvant refléter un début ou une fin d'infection, mais aussi un contact ancien. La réalisation d'une deuxième sérologie 15 jours plus tard aurait permis de rechercher l'apparition d'IgM, ou une augmentation significative des IgG. Mais la suppuration de l'adénopathie a conduit à réaliser une ponction évacuatrice, permettant ainsi de poser le diagnostic par PCR.

C'est justement en réalisant une deuxième sérologie chez Damien, que le diagnostic de certitude a été posé, en retrouvant une séroconversion pour les IgM, confirmant ainsi la forte suspicion de maladie des griffes du chat évoquée par l'histoire et le tableau clinique. La spécificité des IgM étant élevée (> 90 %), leur positivité confirme le diagnostic d'infection récente.

Chez Sophie, la première sérologie était négative, alors que la deuxième réalisée un mois et demi après, s'était positivée pour les IgM et les IgG ; chez Karine, la première sérologie retrouvait des IgM et des IgG positifs.

La séropositivité des IgM est, comme nous l'avons vu, optimale lors des six premières semaines suivant l'apparition des symptômes. Son taux est souvent en baisse au moment du premier contact médical. Un prélèvement précoce est donc recommandé. Plus rarement, la première sérologie peut retrouver des IgM négatifs comme chez Sophie et Damien, avec une séroconversion lors d'une sérologie réalisée plus tardivement, renforçant donc encore un peu plus l'utilité de répéter les sérologies régulièrement, en raison de leurs faibles sensibilités.

L'examen anatomo-pathologique, peu rentable pour le diagnostic de la maladie des griffes du chat, mais préconisé par certains auteurs pour éliminer la présence d'une mycobactérie ou d'une néoplasie associée, n'a été réalisé que chez 3 enfants : chez Karine, à partir d'une biopsie hépatique per-opératoire ; chez Sophie, à partir d'une biopsie-exérèse ganglionnaire, devant la persistance et l'évolution vers la nécrose de ses adénopathies (permettant d'éliminer notamment l'hypothèse d'un lymphome très peu probable) ; chez Mathis, à partir d'une biopsie osseuse afin de rechercher l'origine de l'ostéomyélite. Il est d'ailleurs dommage que la recherche de *Bartonella henselae* par PCR sur ces prélèvements biopsiques n'ait été faite que chez Sophie.

Chez Antoine et Damien, le diagnostic ayant été fait par des moyens moins invasifs, une étiologie plus grave associée n'a pas pu être formellement exclue. Une biopsie aurait-elle dû être effectuée ?

En ce qui concerne Antoine, l'évolution rapide du ganglion vers la suppuration ayant nécessité une ponction avec PCR positive sur le prélèvement, la biopsie n'a pas été effectuée, car jugée trop invasive pour une pathologie où le diagnostic de certitude était posé et l'évolution était favorable.

La question paraît plus cruciale en ce qui concerne Damien. En effet, devant cette ostéomyélite, fallait-il faire une biopsie osseuse pour confirmer le diagnostic et rechercher d'autres germes ou une néoplasie sous-jacente ? L'interrogatoire et la reprise de l'histoire de la maladie a rapidement fait évoquer une maladie des griffes du chat, finalement confirmée par la séroconversion. La biopsie osseuse n'a ainsi pas été proposée, compte tenu de son caractère très invasif.

Il peut paraître en effet difficile d'imposer cet examen invasif à un enfant pour une maladie finalement bénigne. Mais peut-on nous en vouloir de faire ce geste afin d'éliminer une pathologie plus grave ? Que se serait-il passé si un de ces enfants avait finalement eu une néoplasie associée ? Le choix d'un suivi régulier et prolongé a ici été fait, pour surveiller la bonne évolution clinique et ne pas méconnaître l'apparition d'une pathologie sous-jacente plus grave.

Le diagnostic de certitude a donc été posé par PCR seule dans deux cas (Antoine et Mathis), sérologie seule dans un cas (Damien, malgré une première sérologie négative), sérologie et histologie dans un cas (Karine), sérologie, PCR et histologie dans un cas (Sophie), chez des enfants ayant tous une histoire de contact avec un chat retrouvé lors de l'interrogatoire.

L'étude de nos 5 cas cliniques confirme donc les difficultés pour obtenir un diagnostic de certitude. Il ne faut donc pas, en cas de suspicion de maladie des griffes du chat, hésiter à réitérer les prélèvements pour conforter le diagnostic.

4.1.3. Analyse des modalités de traitement :

Dans les formes typiques de maladie des griffes du chat avec adénopathies non compliquées,

l'antibiothérapie n'est pas justifiée.

Lors de l'évolution vers la suppuration, le recours à des ponctions évacuatrices, parfois répétées comme chez Sophie, reste le meilleur traitement.

Le recours à une antibiothérapie reste envisageable lors de complications de ces adénites.

L'azithromycine, qui a été efficace chez Antoine et Sophie, est, comme nous l'avons vu, le seul antibiotique à avoir montré une diminution du volume des adénopathies lors d'une étude prospective.

L'azithromycine a été prescrite en association avec la doxycycline chez Sophie. La doxycycline a également été prescrite en association avec la rifampicine chez Karine. La doxycycline est en effet efficace dans de nombreuses formes cliniques de maladie des griffes du chat.

Les macrolides, en particulier l'azithromycine, efficaces sur les adénopathies suppurées, n'ont par contre pas été efficaces dans les formes hépatospléniques : L'utilisation d'azithromycine chez Karine et de josamycine chez Sophie n'a pas entraîné d'amélioration. Les macrolides n'ont effectivement pas été rapportés comme étant efficaces dans ces formes.

La rifampicine est par contre recommandée dans les formes hépatospléniques et systémiques, associée à la gentamicine, à la ciprofloxacine ou au sulfaméthoxazole-triméthoprime en cas d'échec à 72 heures. L'amélioration clinique a effectivement été obtenue chez Karine après instauration d'un traitement à base de rifampicine et de doxycycline, associées pendant 4 jours à un aminoside. Chez Damien, l'utilisation de rifampicine a également permis une disparition des nodules hépatospléniques, l'azithromycine ayant été prescrite en association pour son ostéomyélite du bras et de l'épaule.

Chez Sophie, c'est la ciprofloxacine qui a amené une amélioration clinique dans un premier temps. Mais nous pouvons nous demander dans ce cas quelle a été sa réelle efficacité. Si la ciprofloxacine avait entraîné la régression des nodules hépatospléniques, pourquoi n'a-t-elle pas empêché la suppuration des adénopathies ? La régression des nodules hépatospléniques ne s'est-elle pas faite spontanément, comme cela est parfois décrit ? La durée du traitement de 10 jours était-elle suffisante, la suppuration des adénopathies n'intervenant qu'un mois après l'arrêt de la ciprofloxacine ? Si elle avait été maintenue pendant deux mois, comme l'azithromycine l'a été, y aurait-il eu suppuration des adénopathies ? La ciprofloxacine a-t-elle finalement réellement été efficace sur les nodules hépatospléniques, et échoué dans la prévention de la suppuration des adénopathies ?

Chez Mathis, c'est finalement l'azithromycine qui a permis une évolution favorable de son ostéomyélite frontale, en association avec la rifampicine pendant 10 semaines. C'est

également cette association pendant 2 mois qui a permis une évolution favorable de l'ostéomyélite de l'épaule et du bras de Damien.

D'après nos recherches bibliographiques, les auteurs recommandent au cours d'une maladie des griffes du chat :

- Devant des adénopathies suppuratives et volumineuses, des ponctions évacuatrices répétées et une antibiothérapie par azithromycine pendant 5 jours.

- Devant des ostéomyélites, une antibiothérapie par azithromycine pendant 6 à 12 semaines (la rifampicine prescrite en association chez Damien et Mathis étant aussi efficace, mais l'azithromycine reste préférée en première intention en raison du risque d'effets secondaires moindres par rapport aux autres molécules sur les enfants).

- Dans les formes hépato-spléniques, une antibiothérapie par rifampicine pendant 14 jours.

C'est cette conduite thérapeutique qui a permis une évolution finalement favorable chez les cinq enfants, avec des durées de traitement plus longues que les durées recommandées chez Antoine, Karine et Sophie. La durée prolongée du traitement chez Karine et Sophie s'explique par le tableau clinique bruyant et l'échec des antibiotiques prescrits initialement. Chez Antoine, un traitement par azithromycine pendant 5 jours aurait par contre été suffisant.

4.2. Synthèse sur la prise en charge idéale, diagnostique et thérapeutique:

4.2.1. Prise en charge diagnostique idéale :

Les critères classiques de diagnostic de la maladie des griffes du chat sont basés sur les données cliniques, épidémiologiques, histologiques et sérologiques.

Des faux positifs et des faux négatifs sont décrits pour chacun de ces critères ; c'est donc l'association de deux critères ou plus qui permet d'affirmer le diagnostic de la maladie (147,168).

L'utilisation de la PCR, qui s'est développée depuis la fin des années 90, offre une arme supplémentaire à ces critères dits classiques. C'est la méthode de diagnostic la plus spécifique qui permet, lorsqu'elle est réalisée, de confirmer le diagnostic en cas de positivité. Certains auteurs la recommandent systématiquement, en association avec la sérologie

(1,50,72,146,147,168). L'association sérologie/PCR permet en effet d'optimiser la sensibilité du diagnostic biologique de la maladie des griffes du chat. Chez Abgueuen et al. (50), la réalisation concomitante de la sérologie et de la PCR permet d'obtenir une sensibilité de 92% (alors qu'elle est de 38% pour la sérologie seule et de 58% pour la PCR seule).

Mais les critères autres que la biologie moléculaire n'en demeurent pas moins utiles, car la PCR peut parfois, comme nous l'avons vu, être négative chez des patients atteints de la maladie des griffes du chat. De plus, elle nécessite la collection de matériel analysable, pas toujours possible ou souhaitable.

La sérologie garde alors un rôle important pour le diagnostic de la maladie, en particulier en combinant les IgM avec les IgG, ce qui augmente la sensibilité (152).

Selon Trombert et al. (147), la sérologie est en faveur d'une infection récente en cas d'IgG à un taux significatif ($>1/128$), en cas de présence d'IgG et d'IgM et en cas de séroconversion entre deux prélèvements. La réalisation de plusieurs sérologies successives est, comme nous l'avons vu, essentielle au diagnostic, pour la mise en évidence d'une séroconversion en cas de première sérologie négative, ou d'une augmentation du taux d'anticorps en cas de première sérologie faiblement positive.

L'examen histopathologique, qui est peu rentable pour le diagnostic de la maladie et invasif, est aussi préconisé systématiquement par certains auteurs. Comme Rolain et al. le retrouvent dans leur étude (167), dans 5% des cas de maladie des griffes du chat diagnostiqués par PCR, la présence d'une mycobactérie ou de signes histologiques de néoplasie est effectivement associée à la présence de l'ADN bactérien, en particulier chez les patients âgés.

En pratique, la réalisation de biopsies systématiques lors d'une forme classique chez l'enfant semble difficilement réalisable, car très invasive pour une pathologie finalement bénigne. Il semble raisonnable de les réserver pour certaines formes atypiques, notamment lors de difficultés diagnostiques (comme chez Mathis), ou lors d'évolutions prolongées et défavorables d'adénopathies (comme chez Sophie).

Pour les formes classiques avec une évolution favorable ou les formes atypiques chez qui le diagnostic a été posé par d'autres méthodes, il semble plutôt judicieux de mettre en place une surveillance clinique rapprochée et prolongée des enfants, afin de surveiller leur guérison et de ne pas méconnaître une autre cause sous-jacente, surtout néoplasique.

Ainsi, nous possédons plusieurs outils pour concourir au diagnostic : les critères cliniques, épidémiologiques, histologiques, sérologiques et de biologie moléculaire. Le diagnostic des infections dues à *Bartonella henselae* reste complexe et repose sur la complémentarité de ces

différents critères. Il n'existe pas de méthode étant à la fois sensible et spécifique. La démarche diagnostique doit débiter par un interrogatoire minutieux pour retracer l'histoire de la maladie et notamment rechercher un contact avec un chat. Le diagnostic de certitude repose ensuite aujourd'hui essentiellement sur l'association de la sérologie (répétée plusieurs fois) et de la PCR, réalisée sur biopsie ou liquide de ponction ganglionnaire (1,50,72,146,147,168).

La présence d'adénopathies sans complications est la forme clinique de loin la plus fréquente lors d'une infection à *Bartonella henselae*.

Les résultats de nos recherches nous ont ainsi conduits à réaliser un algorithme sur la stratégie diagnostique à adopter devant des adénopathies suspectes d'infection à *Bartonella henselae* (annexe I) (50,146,147,168,).

Pour les autres tableaux cliniques, la stratégie diffère selon la présentation. Pour les endocardites, la sérologie possède une excellente valeur prédictive positive pour des taux d'IgG >1/800. Elle doit être complétée par un western blot avec absorption croisée pour confirmer le diagnostic et identifier l'espèce de *Bartonella*. La PCR sur valves cardiaques réséquées chirurgicalement doit être réalisée.

Dans l'angiomatose bacillaire et la péliose hépatique, la PCR sur biopsie tissulaire et l'examen histologique permettent de confirmer le diagnostic. La sérologie n'a aucun intérêt.

Pour les formes neurologiques, oculaires, hépatospléniques ou osseuses, la PCR sur prélèvement biopsique du tissu infecté donne le meilleur résultat. La sérologie, moins spécifique, doit aussi être réalisée (1).

4.2.2. Prise en charge thérapeutique idéale :

En ce qui concerne le traitement, nous avons vu que l'attitude thérapeutique doit s'adapter à chaque situation clinique. Nous avons ainsi réalisé un tableau (annexe II), résumant la prise en charge thérapeutique la plus adaptée en fonction des formes cliniques.

5/ Conclusion

La maladie des griffes du chat est une maladie fréquente chez l'enfant, provoquée par *Bartonella henselae*.

Depuis la description clinique initiale faite par Debré en 1950 et la caractérisation de l'agent étiologique en 1992, l'utilisation de moyens diagnostiques de plus en plus fiables a permis de mettre en évidence une grande variété de formes cliniques et d'atteintes organiques.

Bartonella henselae est unanimement reconnue comme l'agent étiologique de la maladie des griffes du chat, le chat comme principal réservoir et *Ctenocephalides felis* comme principal vecteur de la bactérie au sein de la population féline. L'implication d'autres bactéries (*Bartonella clarridgeiae*), d'autres hôtes réservoirs (autres félins, chien, ...) ou d'autres vecteurs (tiques, puces du chat à l'homme) est évoquée. Des études supplémentaires restent cependant encore nécessaires pour clarifier leur implication dans le maintien et la transmission de la maladie.

La maladie des griffes du chat reste encore une pathologie sous-diagnostiquée, notamment dans les pays ne bénéficiant pas de la même offre de soins que les pays occidentaux industrialisés. Mais même dans ces pays, le diagnostic peut parfois prendre du temps, et même parfois échapper au clinicien, notamment lors des formes complexes. Il n'existe en effet pas de méthode diagnostique à la fois sensible et spécifique.

Le diagnostic d'infection à *Bartonella henselae* reste ainsi encore complexe, reposant sur la complémentarité des données cliniques, épidémiologiques, histologiques, sérologiques et de biologie moléculaire. L'interrogatoire initial et la reconstitution de l'histoire de la maladie restent primordiaux pour orienter le diagnostic. La PCR est la méthode de diagnostic la plus spécifique et la plus rapide, mais reste un examen invasif. Sa rentabilité au niveau d'un prélèvement sanguin n'a en effet pas encore été démontrée, mais constitue un enjeu pour l'avenir.

Le diagnostic de certitude repose donc aujourd'hui essentiellement sur l'association de la sérologie répétée et de la PCR pour les formes classiques, neurologiques, oculaires, osseuses et hépatospléniques, sur la sérologie et le Western Blot pour les endocardites et sur la PCR et l'examen histologique pour l'angiomatose bacillaire et la péliose hépatique.

La surveillance rapprochée et prolongée des enfants, à défaut de réaliser un examen histopathologique sur biopsie tissulaire, doit être réalisée pour ne pas méconnaître une autre étiologie, notamment néoplasique.

Le traitement préventif, à l'échelle individuelle, repose sur 2 éléments : éviter de se faire griffer ou mordre par un chat et traiter son chat avec un traitement antiparasitaire. Eradiquer *Bartonella henselae* en luttant contre l'infestation par les puces de l'ensemble de la population féline ou en la traitant par antibiotiques semble par contre utopique, offrant donc à la maladie des griffes du chat de beaux jours devant elle.

Une antibiothérapie n'est pas indiquée dans la forme classique. L'aspiration à l'aiguille fine, devant une adénopathie suppurée, semble être le meilleur traitement. Le recours à l'azithromycine pendant 5 jours semble être une alternative en cas d'adénopathie volumineuse. Les formes atypiques requièrent par contre une antibiothérapie. L'azithromycine pendant 6 à 12 semaines dans les ostéomyélites comme chez Damien et Mathis et la rifampicine pendant 2 semaines dans les formes hépatospléniques comme chez Karine, Damien et Sophie, semblent par exemple les meilleurs choix.

La place des corticoïdes, qui a obtenu de bons résultats lors de formes graves, reste encore à définir. A l'heure actuelle, leur utilisation peut s'envisager au cas par cas, mais avec précaution.

D'autres études cliniques, prospectives, randomisées, en double aveugle semblent cependant encore nécessaires pour définir une attitude thérapeutique consensuelle.

Nos cinq observations nous montrent ainsi la difficulté diagnostique et thérapeutique que peut représenter la maladie des griffes du chat. Elle peut se présenter sous des formes si nombreuses et si différentes, que *Bartonella henselae* doit être recherchée devant tout tableau clinique inexplicé survenant chez un enfant. De nouvelles formes cliniques seront peut être ainsi découvertes dans le futur, grâce à cette recherche systématique et aux moyens de diagnostic de plus en plus fiables, notamment la PCR.

6/ Bibliographie

1. Edouard S, Raoult D.
Bartonella henselae, un agent d'infections ubiquitaires.
Médecine et maladies infectieuses 2010 ; 40 : 319-330.
2. Villée C, Lachapelle JM, Marot L.
La maladie des griffes du chat : données récentes concernant Bartonella henselae.
Louvain Med 2008 ; 127 : 201-210.
3. Euzéby JP.
Bartonella henselae. Dictionnaire de bactériologie vétérinaire 2002.
<http://www.bacterio.cict.fr/bacdicto/bb/henselae.html>
4. Debré R, Lamy M, Jammot ML, et al.
La maladie des griffes du chat.
Soc Med Hop 1950 ; 66 : 76-79.
5. English CK, Wear DJ, Margileth AM, et al.
Cat scratch disease. Isolation and culture of the bacterial agent.
JAMA 1988 ; 259 : 1347-1352.
6. Brenner DJ, Hollis DG, Moss CW, et al.
Proposal of Afipia gen. nov., with Afipia felis sp. nov. (formerly the cat scratch disease bacillus), Afipia clevelandensis sp. nov. (formerly the Cleveland Clinic Foundation strain), Afipia broomeae sp. nov., and three unnamed genospecies.
J Clin Microbiol 1991 ; 29 : 2450-2460.
7. La Scola B, Raoult D.
Afipia felis in hospital water supply with free-living amoebae.
Lancet 1999 ; 353 : 1330.
8. LeBoit PE, Berger TG, Egbert BM, et al.
Epithelioid haemangioma-like vascular proliferation in AIDS : manifestation of cat scratch disease bacillus infection ?
Lancet 1988 ; 1 : 960-963.
9. Perkocha LA, Geaghan SM, Yen TS, et al.
Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatis in association with human immunodeficiency virus infection.
N Engl J Med 1990 ; 323 : 1581-1586.
10. Relman DA, Loutit JS, Schmidt TM et al.
The agent of bacillary angiomatosis. An approach to the identification of uncultured pathogens.
N Engl J Med 1990 ; 323 : 1573-1580.

11. Regnery RL, Anderson BE, Clarridge JE 3rd, et al.
Characterization of a novel *Rochalimaea* species, *R. henselae* sp. nov., isolated from blood of a febrile, human immunodeficiency virus-positive patient.
J Clin Microbiol 1992 ; 30 : 265-274.
12. Regnery RL, Olson JG, Perkins BA, et al.
Serological response to *Rochalimaea henselae* antigen in suspected cat scratch disease.
Lancet 1992 ; 339 : 1443-1445.
13. Brenner DJ, O'Connor SP, Winkler HH, et al.
Proposals to unify the genera *Bartonella* and *Rochalimaea*, with descriptions of *Bartonella quintana* comb. nov., *Bartonella vinsonii* comb. nov., *Bartonella henselae* comb. nov., and *Bartonella elizabethae* comb. nov., and to remove the family *Bartonellaceae* from the order *Rickettsiales*.
Int J Syst Bacteriol 1993 ; 43 : 777-786.
14. Euzéby JP.
Bartonella clarridgeiae.
<http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/bb/clarridgeiae.html>
15. Kordick DL, Hilyard EJ, Hadfield TL, et al.
Bartonella clarridgeiae, a newly recognized zoonotic pathogen causing inoculation papules, fever, and lymphadenopathy (cat scratch disease).
J Clin Microbiol 1997 ; 35 : 1813-1818.
16. Margileth A, Baehren.
Chest-wall abscess due to cat scratch disease (CSD) in an adult with antibodies to *Bartonella clarridgeiae*: case report and review of the thoracopulmonary manifestations of CSD.
Clin Infect Dis 1998 ; 27 : 353-357.
17. Sander A, Zagrosek A, Bredt W, et al.
Characterization of *Bartonella clarridgeiae* flagellin (FlaA) and detection of anti-flagellin antibodies in patients with lymphadenopathy.
J Clin Microbiol 2000 ; 38 : 2943-2948.
18. Tsuneoka H, Umeda A, Tsukahara M, et al.
Evaluation of indirect fluorescence antibody assay for detection of *Bartonella clarridgeiae* and Seroprevalence of *B. clarridgeiae* among patients with suspected cat scratch disease.
J Clin Microbiol 2004 ; 42 : 3346-3349.
19. Boulouis HJ, Chang CC, Henn JB, et al.
Factors associated with the rapid emergence of zoonotic *Bartonella* infections.
Vet Res 2005 : 383-410.
20. Chomel BB, Boulouis HJ, Maruyama S, et al.
Bartonella spp. in pets and effect on human health.
Emerg Infect Dis 2006 ; 12 : 389-394.
21. Chomel BB, Abbott RC, Kasten RW, et al.
Bartonella henselae prevalence in domestic cats in California: risk factors and association between bacteremia and antibody titers.
J Clin Microbiol 1995 ; 33 : 2445-2450.

22. Zangwill KM, Douglas HH, Perkins BA, et al.
Cat scratch disease in Connecticut: epidemiology, risk factors and evaluation of a new diagnostic test.
N Engl J Med 1993 ; 329 : 8-13.
23. Gurfield AN, Boulouis HJ, Chomel BB, et al.
Coinfection with *Bartonella clarridgeiae* and *Bartonella henselae* and with different *Bartonella henselae* strains in domestic cats.
J Clin Microbiol 1997 ; 35 : 2120-2123.
24. Euzéby JP.
Maladie des griffes du chat. Dictionnaire de bactériologie vétérinaire 2002.
<http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/mm/mgc.html>.
25. Donnio A, Buestel C, Ventura E, Merle H.
Neurorétinite à *Bartonella henselae* : maladie des griffes du chat.
J Fr Ophtalmol 2004 ; 27 : 285-290.
26. Rolain JM, Locatelli C, Chabanne L, et al.
Prevalence of *Bartonella clarridgeiae* and *Bartonella henselae* in domestic cats from France and detection of the organisms in erythrocytes by immunofluorescence.
Clin Diagn Lab Immunol 2004 ; 11 : 423-425.
27. Murano I, Tsuneoka H, Lino H, et al.
Two patients with *Bartonella henselae* infection from a dog.
Kansenshogaku Zasshi 2001 ; 75 : 808-811.
28. Sato S, Kabeya H, Shigematsu Y, et al.
Small Indian mongooses and masked palm civets serve as new reservoirs of *Bartonella henselae* and potential sources of infection for humans.
Clin Microbiol Infect 2013 ; 19 : 1181-1187.
29. Molia S, Chomel BB, Kasten RW, et al.
Prevalence of *Bartonella* infection in wild African lions (*Panthera leo*) and cheetahs (*Acinonyx jubatus*).
Vet Microbiol 2004 ; 100 : 31-41.
30. Jones SL, Maggi R, Shuler J, et al.
Detection of *Bartonella henselae* in the blood of 2 adults horses.
J Vet Intern Med 2008 ; 22 : 495-498.
31. Maggi RG, Harms CA, Hohn AA, et al.
Bartonella henselae in purpose blood.
Emerg Infect Dis 2005 ; 11 : 1894-1898.
32. Miyazaki S, Ishii T, Matoba S, Awatani T, Toda I.
A case of cat scratch disease from a masked palm civet in Japan.
Monthly Community Med 2001 ; 15 : 564-566.

33. Chomel BB, Kasten RW, Floyd-Hawkins K, et al.
Experimental transmission of *Bartonella henselae* by the cat flea.
J Clin Microbiol 1996 ; 34 : 1952-1956.
34. Mascarelli PE, Maggi RG, Hopkins S, et al.
Bartonella henselae infection in a family experiencing neurological and neurocognitive abnormalities after woodlouse hunter spider bites.
Parasit Vectors 2013 ; 6 : 98.
35. Ullrich K, Saha N, Lake S.
Neuroretinitis following bull and sting.
BMJ Case Report 2012 ; 10 : 1136. bcr-2012-006338.
36. Cotte V, Bonnet S, Le RS, et al.
Transmission of *Bartonella henselae* by *Ixodes ricinus*.
Emerg Infect Dis 2008 ; 14 : 1074-1080.
37. Reis C, Cote M, Le Rhun D, et al.
Vector competence of the tick *Ixodes ricinus* for transmission of *Bartonella birtlesii*.
PLoS Negl Trop Dis. 2011 ; 5 : e1186.
38. Telford SR III, Wormser GP.
Bartonella spp. Transmission by ticks not established.
Emerg Infect Dis 2010 ; 16 : 379-384.
39. Scolfaro C, Mignone F, Gennari F, et al.
Possible donor-recipient bartonellosis transmission in a pediatric liver transplant.
Transplant Infect Dis 2008 ; 10 : 431-433.
40. Margalhaes RF, Pitassi LH, Salvadego M, et al.
Bartonella henselae survives after the storage period of red blood cell units: is it transmissible by transfusion?
Transfus Med 2008 ; 18 : 287-291.
41. Gonzalez BE, Correa AG, Kaplan SL.
Cat scratch disease occurring in three siblings simultaneously.
Pediatr Infect Dis J 2003 ; 22 : 467-468.
42. Duc S.
La maladie des griffes du chat chez l'enfant: Pièges diagnostiques et difficultés de prise en charge à propos de 3 observations.
Thèse de doctorat en médecine. Poitiers : Université de Poitiers, 2004, 65 p.
43. Jackson LA, Perkins BA, Wenger JD.
Cat scratch disease in the United States: an analysis of three national databases.
Am J Public Health 1993 ; 83 : 1707-1711.

44. Carithers HA.
Cat scratch disease: An overview based on a study of 1200 patients.
Am J Dis Child 1985 ; 139 : 1124-1133.
45. Margileth AM.
Dermatologic manifestations and update of cat scratch disease.
Pediatr Dermatol 1988 ; 5 : 1-9.
46. Ben-Ami R, Ephros M, Avidor B, et al.
Cat scratch disease in elderly patients.
Clin Infect Dis 2005 ; 4 : 969-974.
47. Karpathios T, Golphinos C, Psychou P, et al.
Cat scratch disease in Greece.
Arch Dis Child 1998 ; 78 : 64-66.
48. Sanguinetti-Morelli D, Angelakis E, Richet H, et al.
Seasonality of cat scratch disease, France, 1999-2009.
Emerg Infect Dis 2011 ; 14 : 705-707.
49. Medleau L, Hnilica KA.
Dermatologie canine et feline: Atlas et guide thérapeutique.
Medcom : Paris, 2008, 501 p.
50. Abgueuen P, Chennebault JM, Achard J, et al.
Maladie des griffes du chat. Etude clinique de 26 patients. Intérêts et place de la PCR.
Rev Med Interne 2001 ; 22 : 522-529.
51. Arlet G.
Maladie des griffes du chat et autres infections à Bartonella henselae en 2007.
Médecine Thérapeutique 1997 ; 3 : 551-558.
52. Massei F, Messina F, Gori L, et al.
High prevalence of antibodies to Bartonella henselae among Italian children without evidence of cat scratch disease.
Clin Infect Dis 2004 ; 38 : 145-148.
53. Kahr A, Gschwandtner K, Heinzl B, et al.
Visceral manifestation of cat scratch disease in children. A consequence of altered immunological state?
Infection 2000 ; 28 : 116-118.
54. Sarret C, Barbier C, Faucher R, et al.
Erythème noueux et adénopathies chez un adolescent : Mode de révélation rare de la maladie des griffes du chat.
Arch Ped 2005 ; 12 : 295-297.

55. Landau M, Kletter Y, Avidor B, et al.
Unusual eruption as a presenting symptom of cat scratch disease.
Am Acad Dermatol 1999 ; 41 : 833-836.
56. Loeckx I, Tuerlinckx D, Jespers S, et al.
Involution spontanée d'une forme systémique de maladie par griffade de chat : à propos d'un cas.
Rev Med Liège 2010 ; 65 : 78-80.
57. Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB.
Beyond cat scratch disease: widening spectrum of Bartonella henselae infection.
Pediatrics 2008 ; 121 : 1413-1425.
58. Family-Pigné D, Mouchet B, Lousteau V, et al.
Atteinte hépatosplénique de la maladie des griffes du chat: à propos de deux observations chez l'immunocompétent.
Rev Med Int 2007 ; 27 : 772-775.
59. Tsujino K, Tsukahara M, Tsuneoka H.
Clinical implication of prolonged fever in children with cat scratch disease.
J Infect Chemother 2004 ; 10 : 227-233.
60. Boiron E, Soto B, Zimmermann B, et al.
Forme hépato-splénique de la maladie des griffes du chat chez un enfant de 3 ans.
Arch Pédiatr 2012 ; 19 : 603-606.
61. Vanlemmens P, Leroy J, Estavoyer JM, et al.
Une cause peu connue de fièvre prolongée et d'hépatite granulomateuse chez l'enfant: la maladie des griffes du chat.
Arch Pédiatr 1995 ; 2 : 657-661.
62. Arisoy ES, Correa AG, Wagner ML, et al.
Hepatosplenic cat-scratch disease in children: selected clinical features and treatment.
Clin Infect Dis 1999 ; 28 : 778-784.
63. Liao HM, Huang FY, Chi H, et al.
Systemic cat scratch disease.
J Formos Med Assoc 2006 ; 105 : 674-679.
64. Daybell D, Paddock CD, Zaki SR, et al.
Disseminated infection with Bartonella henselae as a cause of spontaneous splenic rupture.
Clin Infect Dis 2004 ; 39 : 21-24.
65. Liapi-Adamidou G, Tsolia M, Magiakou AM, et al.
Cat scratch disease in 2 siblings presenting as acute gastroenteritis.
Scand J Infect Dis 2000 ; 32 : 317-319.

66. Nowicki M.
Persistent abdominal pain: commentary.
Clin Pediatr 2005 ; 44 : 553-555.
67. Massei F, Massimetti M, Messina F, et al.
Bartonella henselae and inflammatory bowel disease.
Lancet 2000 ; 256 : 1245-1246.
68. Van Beek EJR, Smits NJ, Reeders JWAJ.
Cat scratch disease as a rare cause of obstructive jaundice: a case report.
Abdom imaging 1997 ; 22 : 418-420.
69. Ruess M, Sander A, Brandis M, et al.
Portal vein and bone involvement in disseminated cat-scratch disease : report of 2 cases.
Clin Inf Dis 2000 ; 31 : 818-821.
70. Fouch B, Coventry S.
A case of fatal disseminated Bartonella henselae infection with encephalitis.
Arch Pathol Lab Med 2007 ; 131 : 1591-1594.
71. Barouky R, Badet F, Rousset H.
Les formes atypiques de la maladie des griffes du chat. Revue de la littérature.
Médecine et maladies infectieuses 2002 ; 32 : 730-734.
72. Rondet B, Sarret C, Lacombe P, et al.
Atteintes neurologiques à Bartonella henselae : à propos de 2 cas pédiatriques.
Arch Pediatr 2012 ; 19 : 823-826.
73. Nishio N, Kubuta T, Nakao Y, et al.
Cat scratch disease with encephalopathy in a 9-year-old girl
Pediatr Int 2008 ; 50 : 823-824.
74. Genizi J, Kasis I, Schif A, et al.
Effect of high-dose methyl-prednisolone on brainstem encephalopathy and basal ganglia impairment complicating cat scratch disease.
Brain Dev 2007 ; 29 : 377-379.
75. Selby G, Walker GL.
Cerebral arteritis in cat scratch disease.
Neurology 1979 ; 29 : 1413-1418.
76. Fox JW, Studley JK, Cohen DM.
Recurrent expressive aphasia as a presentation of cat scratch encephalopathy.
Pediatrics 2007 ; 119 : 760-763.
77. Smith RA, Scott B, Beverley DW, et al.
Encephalopathy with retinitis due to cat scratch disease
Dev Med Child Neurol 2007 ; 49 : 931-934.

78. Seah AB, Azran MS, Rucker JC, et al.
Magnetic resonance imaging abnormalities in cat scratch disease encephalopathy.
J Neuroophthalmol 2003 ; 23 : 16-21.
79. Ogura K, Hara Y, Tsukahara H, et al.
MR signal changes in a child with cat scratch disease encephalopathy and status epilepticus.
Eur Neurol 2004 ; 51 : 109-110.
80. Gerber JE, Johnson JE, Scott MA, et al.
Fatal meningitis and encephalitis due to Bartonella henselae bacteria.
J Forensic Sci 2002 ; 47 : 640-644.
81. Anbu AT, Foulerton M, McMaster P, et al.
Basal ganglia involvement in a child with cat scratch disease.
Pediatr Infect Dis J 2003 ; 22 : 931-932.
82. Farooque P, Khurana DS, Melvin JJ.
Persistent focal seizures after cat scratch encephalopathy.
Pediatr Neurol 2010 ; 42 : 215-218.
83. Cherinet Y, Tomlinson R.
Cat scratch disease presenting as acute encephalopathy.
Emerg Med J 2008 ; 25 : 703-704.
84. Revol A, Vighetto A, Jouvet A, et al.
Encephalitis in cat scratch disease with persistent dementia.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992 ; 55 : 133-135.
85. Massei F, Gori L, Taddeucci G, et al.
Bartonella henselae infection associated with Guillain-Barre syndrome.
Pediatr Infect Dis J 2006 ; 25 : 90-91.
86. Salgado CD, Weisse ME.
Transverse myelitis associated with probable cat scratch disease in a previously healthy pediatric patient.
Clin Infect Dis 2000 ; 31 : 609-611.
87. Hmaimess G, Kadhim H, Saint Martin C, et al.
Cat scratch disease presenting as meningomyeloradiculopathy.
Arch Dis Child 2004 ; 89 : 691-692.
88. Walter RS, Eppes SC.
Cat scratch disease presenting with peripheral facial nerve paralysis.
Pediatrics 1998 ; 1101 : E13.

89. McNeill PM, Verrips A, Mullaart R.
Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy as a complication of cat scratch disease.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000 ; 68 : 797.
90. Escarmelle A, Delbrassine N, De Potter P.
Maladie des griffes du chat et syndrome oculo-glandulaire de Parinaud.
J Fr Ophtalmol 2004 ; 27 : 179-183.
91. Donnio A, Buestel C, Ventura E, Merle H.
Neurorétinite à Bartonella henselae : maladie des griffes du chat.
J Fr Ophtalmol 2004 ; 27 : 285-290.
92. Depeyre C, Mancel E, Besson-Leaud L, Goursaud R.
Baisse d'acuité visuelle brutale chez l'enfant.
J Fr Ophtalmol 2005 ; 28 : 968-975.
93. Besson-Leaud L, Mancel E, Missotte I et al.
Baisse brutale de l'acuité visuelle révélatrice d'une maladie des griffes du chat : à propos de trois cas.
Arch Pediatr 2004 ; 11 : 1209-1211.
94. Biousse V.
Névrite optique inflammatoire dans la maladie des griffes du chat.
Rev Neurol 2005 ; 161 : 571-573.
95. De Schryver I, Stevens AM, Vereecke G et al.
Cat-scratch disease in patients with stellate neuroretinitis: three cases.
Bull Soc Belge Ophtalmo 2002 ; 286 : 41-46.
96. Suhler EB, Lauer AK, Rosenbaum JT.
Prevalence of serologic evidence of cat scratch disease in patients with neuroretinitis.
Ophthalmology 2000 ; 107 : 871-876.
97. Maman E, Bickels J, Ephros M, et al.
Musculoskeletal manifestations of cat scratch disease.
Clin Infect Dis 2007 ; 45 : 1535-1540.
98. Kossiva L, Vakaki M, Pasparakis D, et al.
Hip monoarthritis in a child with cat scratch disease.
Pediatrics International 2010 ; 52 : 680-681.
99. Roubaud-Baudron C, Fortineau N, Goujard C, Le Bras P, Lambotte O.
Maladie des griffes du chat avec localisation osseuse : une observation et revue de la littérature.
La revue de médecine interne 2009 ; 30 : 602-608.

100. Hussain S, Rathore MH.
Cat scratch disease with epidural extension while on antimicrobial treatment.
Pediatr Neurosurg 2007 ; 43 : 164-166.
101. Vermeulen M, Rutten GJ, Verhagen I.
Transient paresis associated with cat scratch disease.
Pediatr Infect Dis J 2006 ; 25 : 1177-1181.
102. Rozmanic V, Banac S, Miletic D, et al.
Role of magnetic resonance imaging and scintigraphy in the diagnosis and follow-up of osteomyelitis in cat scratch disease.
Journal of Paediatrics and child health 2007 ; 43 : 568-570.
103. Pitchford CW, Creech II CB, Peters TR, et al.
Bartonella henselae endocarditis in a child.
Pediatr Cardiol 2006 ; 27 : 769-771.
104. Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, et al.
Outcome and treatment of Bartonella endocarditis.
Arch Intern Med 2003 ; 163 : 226-230.
105. De La Blanchardière A, Fournier PE, Hastraete, E, et al.
Endocardite infectieuse à Bartonella henselae précédée par la rupture d'un anévrisme cérébrale.
Médecine et maladies infectieuses 2009 ; 39 : 394-396.
106. Dass BB, Wasser E, Bryant KA, et al.
Culture negative endocarditis caused by Bartonella henselae in a child with congenital heart disease.
Pediatr Infect Dis J 2009 ; 28 : 922-925.
107. Baorto E, Payne RM, Slater LN, et al.
Culture-negative endocarditis caused by Bartonella henselae.
J Pediatr 1998 ; 132 : 1051-1054.
108. Posfay Barbe K, Jaeggi E, Ninet B, et al.
Bartonella quintana endocarditis in a child.
N Engl J Med 2000 ; 342 : 1841-1842.
109. Pipili C, Kaysogridakis C, Cholongitas E.
Myocarditis due to Bartonella henselae.
South Med J 2008 ; 101 : 1186.
110. Meininger GR, Nadasdy T, Hruban RH, et al.
Chronic active myocarditis following acute Bartonella henselae infection.
Am J Surg Pathol 2001 ; 25 : 1211-1214.

111. Greenbaum B, Nelson P, Marchildon M, Donaldson M.
Hemolytic anemia and hépatoslenomegaly associated with cat-scratch fever.
J Pediatr 1986 ; 108 : 428-30.
112. Van Audenhove A, Verhoef G, Peetermans WE, Boogaerts M, Vandenberghe P.
Autoimmune haemolytic anaemia triggered by Bartonella Henselae infection: a case report.
British Journal of Haematology 2001 ; 115 : 924-925.
113. Palumbo E, Sodini F, Boscarelli G, et al.
Immune thrombocytopenic purpura as a complication of bartonella henselae infection.
Le Infezioni in Medicina 2008 ; 2 : 99-102.
114. Marseglia GL, Monafo V, Marone P, et al.
Asymptomatic persistent pulmonary infiltrates in an immunocompetent boy with cat scratch disease.
Eur J Pediatr 2001 ; 160 : 260-261.
115. Jacobs RF, Schutze GE.
Bartonella henselae as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children.
Clin Infect Dis 1998 ; 26 : 80-84.
116. Tsuneoka H, Tsukahara M.
Analysis of data in 30 patients with cat scratch disease without lymphadenopathy.
J Infect Chemother 2006 ; 12 : 224-226.
117. Eckart P, Tournade G, Amiour M.
Maladie des griffes du chat de présentation pseudotumorale.
Arch Pédiatr 2001 ; 8 : 393-396.
118. Ridder GJ, Richter B, Laszig R, Sander A.
Parotid involvement in cat scratch disease: a differential diagnosis with increased significance.
Laryngo-rhino-otologie 2000 ; 79 : 471-477.
119. Markaki S, Sotiropoulou M, Papaspirou P, Lazaris D.
Cat-scratch disease presenting as a solitary tumour in the breast: report of three cases.
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003 ; 106 : 175-178.
120. Cohen-abbo A, Cheatham S, Edwards K.
Disseminated cat scratch disease simulating neuroblastoma.
Pediatr Infect Dis J 1992 ; 11 : 1058-1060.
121. Tappero JW, Koehler JE, Berger TG, et al.
Bacillary angiomatosis and bacillary splenitis in immunocompetent adults.
Ann Intern Med 1993 ; 118 : 363-365.
122. Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, et al
Molecular epidemiology of bartonella infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis.
N Engl J Med 1997 ; 337 : 1876-83.

123. IFR 48 Marseille, *Maladies infectieuses, Bartonella henselae et maladie des griffes du chat.*
Mise à jour 22-03-2006.
http://ifr48.timone.univ-mrs.fr/Fiches/Bartonella_henselae.html
124. Moulin C, Kanitakis J, Ranchin B, et al.
Cutaneous bacillary angiomatosis in renal transplant recipients : report of three new cases and literature review.
Transpl Infect Dis 2012 ; 14 : 403-409.
125. Albayrak A, Albayrak Y, Unal D, et al.
A case of bacillary angiomatosis developed at a burn site.
Indian J Dermatol Venereol Leprol 2012 ; 78 : 121.
126. Koehler JE.
Bartonella-associated infections in HIV-infected patients.
AIDS Clin Care 1995 ; 7 : 97-102.
127. Koehler JE, Sanchez MA, Tye S, et al.
Prevalence of Bartonella infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever.
Clin Infect Dis 2003 ; 37 : 559-556.
128. Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, et al.
Recommendations for treatment of human infections caused by Bartonella species.
Antimicrob Agents Chemother 2004 ; 48 : 1921-1933.
129. Xiong WJ, Hu LJ, Jian YC, et al.
Focal peliosis hepatis in a colon cancer patient resembling metastatic liver tumor.
World J Gastroenterol 2012 ; 18 : 5999-6002.
130. Massei F, Messina F, Massimetti, et al.
Pseudoinfectious mononucleosis : a presentation of Bartonella henselae infection.
Arch Dis Child 2000 ; 83 : 443-444.
131. Cheug VW, Moxham JP.
Cat scratch disease presenting as acute mastoiditis.
Laryngoscope 2010 ; 120 Suppl 4 : S 222.
132. Ben Slama L, Hasi W, Royer B.
Localisation parotidienne d'une maladie des griffes du chat.
Rev Stomatol Chir Maxillofac 2008 ; 109 : 183-186.
133. Krause R, Auner HW, Daxböck F, et al.
Monoclonal and biclonal gammopathy in two patients infected with Bartonella henselae.
Ann Hematol 2003 ; 82 : 455-457.

134. D'Agati V, McEachrane S, Dicker R, et al.
Cat scratch disease and glomerulonephritis.
Nephron 1990 ; 56 : 431-435.
135. Holmes AH, Greenough TC, Balady GJ, et al.
Bartonella henselae endocarditis in an immunocompetent adult.
Clin Infect Dis 1995 ; 21 : 1004-1007.
136. Wolach B, Uziel Y, Berger I, et al.
Cat-scratch bacillus and Streptococcus pneumoniae causing submandibular suppurative adenitis and acute glomerulonephritis.
Child Nephrol Urol 1990 ; 10 : 158-160.
137. Hopp L, Eppes SC.
Development of IgA nephritis following cat scratch disease in a 13-year-old boy.
Pediatr Nephrol 2004 ; 19 : 682-684.
138. Ayoub EM, McBride J, Schmiederer M, Anderson B.
Role of Bartonella henselae in the etiology of Henoch-Schonlein purpura.
Pediatr Infect Dis 2002 ; 21 : 28-31.
139. Robinson JL, Spady DW, Prasad E, McColl D, Artsob H.
Bartonella seropositivity in children with Henoch-Schonlein purpura.
BMC Infect Dis 2005 ; 5 : 21.
140. Chiuri RM, Matronola MF, Di Giulio C, et al.
Bartonella henselae infection associated with autoimmune thyroiditis in a child.
Horm Res Paediatr 2013 ; 79 : 185-188.
141. Maggi RG, Mascarelli PE, Pultorak EL, et al.
Bartonella spp. bacteremia in high-risk immunocompetent patients.
Diagn Microbiol Infect Dis 2011 ; 71 : 430-437.
142. Bourrillon A, Leclainche L.
Maladie des griffes du chat. Aspects actuels en pédiatrie.
Ann Pédiatr 1997 ; 44 : 563-566.
143. Bergmans AM, Groothedee JW, Schellekens JFP, et al.
Etiology of cat scratch disease: comparison of polymerase chain reaction detection of Bartonella (formerly Rochalimae) and Afipia felis DNA with serology and skin test.
J Infect Dis 1995 ; 171 : 916-923.
144. Klein JD.
Cat scratch disease.
Pediatr Rev 1994 ; 15 : 348-353.

145. Sander A, Berner R, Ruess M.
Serodiagnosis of cat scratch disease: response to *Bartonella henselae* in children and a review of diagnostic methods.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001 ; 20 : 392-401.
146. Eglantin F, Hamdad F, El samad Y, et al.
Le diagnostic microbiologique des adénites associées à la maladie des griffes du chat : place de la sérologie et de l'amplification génique.
Pathologie Biologie 2008 ; 56 : 461-466.
147. Trombert-Paolantoni S, Clairet V, Gaulier E, et al.
Evaluation d'un réactif maison de sérologie pour le diagnostic de la maladie des griffes du chat définie par la PCR.
Pathol Biol 2007 ; 55 : 441-445.
148. Chondrogiannis K, Vezakis A, Derpapas M, et al.
Seronegative cat scratch disease diagnosed by PCR detection of *Bartonella henselae* DNA in lymph node samples.
Braz J Infect Dis 2012 ; 16 : 96-99.
149. Bergmans AM, Peeters MF, Schellekens JFP, et al.
Pitfalls and fallacies of cat scratch disease serology : evaluation of *Bartonella henselae*-based indirect fluorescence assay and enzyme-linked immunoassay.
J Clin Microbiol 1997 ; 35 : 1931-1937.
150. Yoshida H, Kusaba N, Omachi K, et al.
Serological study of *Bartonella henselae* in cat scratch disease in Japan.
Microbiol Immunol 1996 ; 40 : 671-673.
151. Metzkor-Cotter E, Kletter Y, Avidor B, et al.
Long-term serological analysis and clinical follow-up of patients with cat scratch disease.
Clin Infect Dis 2003 ; 37 : 1149-1154.
152. Herremans M, Vermeulen MJ, Van de Kastele J, et al.
The use of *Bartonella henselae*-specific age dependent IgG and IgM in diagnostic models to discriminate diseased from non-diseased in cat scratch disease serology.
J Microbiol Methods 2007 ; 71 : 107-113.
153. Vermeulen MJ, Herremans M, Verbakel H, et al.
Serological testing for *Bartonella henselae* infection in The Netherlands: clinical evaluation of immunofluorescence assay and ELISA.
Clin Microbiol Infect 2007 ; 13 : 627-634.
154. La SB, Raoult D.
Serological cross-reactions between *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae*, and *Coxiella burnetii*.
J Clin Microbiol 1996 ; 34 : 2270-2274.

155. Maurin M, Eb F, Etienne J, et al.
Serological cross-reactions between *Bartonella* and *Chlamydia* species: implications for diagnosis.
J Clin Microbiol 1997 ; 35 : 2283-2287.
156. McGill SL, Regnery RL, Karem KL.
Characterization of human immunoglobulin (Ig) isotype and IgG subclass response to *Bartonella henselae*.
Infect Immun 1998 ; 66 : 5915-5920.
157. Zarkovic A, McMurray C, Deva N, et al.
Seropositivity rates for *Bartonella henselae*, *Toxocara canis* and *Toxoplasma gondii* in New Zealand blood donors.
Clin Experiment Ophthalmol 2007 ; 35 : 131-134.
158. Tea A, Alexiou-Daniel S, Arvanitidou M, et al.
Occurrence of *Bartonella henselae* and *Bartonella quintana* in a healthy Greek population.
Am J Trop Med Hyg 2003 ; 68 : 554-556.
159. Maruyama S, Boonmar S, Morita Y et al.
Seroprevalence of *Bartonella henselae* and *Toxoplasma gondii* among healthy individuals in Thailand.
J Vet Med Sci 2000 ; 62 : 635-637.
160. Holmberg M, McGill S, Ehrenborg C et al.
Evaluation of human seroreactivity to *Bartonella* species in Sweden.
J Clin Microbiol 1999 ; 37 : 1381-1384.
161. Schiellerup P, Dyhr T, Rolain JM et al.
Low seroprevalence of *Bartonella* species in Danish elite orienteers.
Scand J Infect Dis 2004 ; 36 : 604-606.
162. Pandak N, Daković-Rode O, Cabraja I, et al.
Prevalence of *Bartonella henselae* antibodies in children and blood donors in Croatia.
Infection 2009 ; 37 : 166-167.
163. Nadal D, Zbinden R.
Serology to *Bartonella (Rochalimea) henselae* may replace traditional diagnostic criteria for cat scratch disease.
Eur J Pediatr 1995 ; 154 : 906-908.
164. Skerget M, Wenisch C, Daxboeck F, et al.
Cat and dog ownership and seroprevalence of *Ehrlichiosis*, *Q fever*, and *Cat-scratch disease*.
Emerg Infect Dis 2003 ; 9 : 1337-1340.
165. Rath PM, von Recklinghausen G, Ansorg R, et al.
Seroprevalence of immunoglobulin G antibodies to *Bartonella henselae* in cat owners.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997 ; 16 : 326-327.

166. Cimolai N, Benoit L, Hill A, et al.
Bartonella henselae infection in British Columbia: evidence for an endemic disease among humans.
Can J Microbiol 2000 ; 46 : 908-912.
167. Rolain JM, Lepidi H, Zanaret M, et al.
Lymph node biopsy specimens and diagnosis of cat scratch disease.
Emerg Infect Dis 2006 ; 12 : 1338-1344.
168. Hansmann Y, DeMartino S, Piémont Y, et al.
Diagnosis of cat scratch disease with detection of Bartonella henselae by PCR: a study of patients with lymph node enlargement.
J Clin Microbiol 2005 ; 43 : 3800-3806.
169. Anderson B, Sims K, Regnery R, et al.
Detection of Rochalimae henselae DNA in specimens from cat scratch disease patients by PCR.
J Clin Microbiol 1994 ; 32 : 942-948.
170. Goldenberger D, Zbinden R, Perschil I, et al.
Detection of Bartonella (Rochalimlae) henselae/B.quintana by polymerase chain reaction.
Schweiz Med Wochenschr 1996 ; 126 : 207-213.
171. Arvand M, Schäd SG.
Isolation of Bartonella henselae DNA from the peripheral blood of a patient with cat scratch disease up to 4 months after the cat scratch injury.
J Clin Microbiol 2006 ; 44 : 2288-2290.
172. Breitschwerdt E.
Best in Bartonella Testing – Galaxy Diagnostics » Our Team
<http://www.galaxydx.com/web/our-team/>
173. Avidor B, Kletter Y, Abulafia S, et al.
Molecular diagnosis of cat scratch disease: a two-step approach.
J Clin Microbiol 1997 ; 35 : 1924-1930.
174. Brunetti E, Fabbi M, Ferraioli G, et al.
Cat scratch disease in Northern Italy : atypical clinical manifestations in humans and prevalence of Bartonella infection in cats.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2013 ; 32 : 531-534.
175. Houpiikian P, Raoult D.
Western immunoblotting for Bartonella endocarditis.
Clin Diagn Lab Immunol 2003 ; 10 : 95-102.

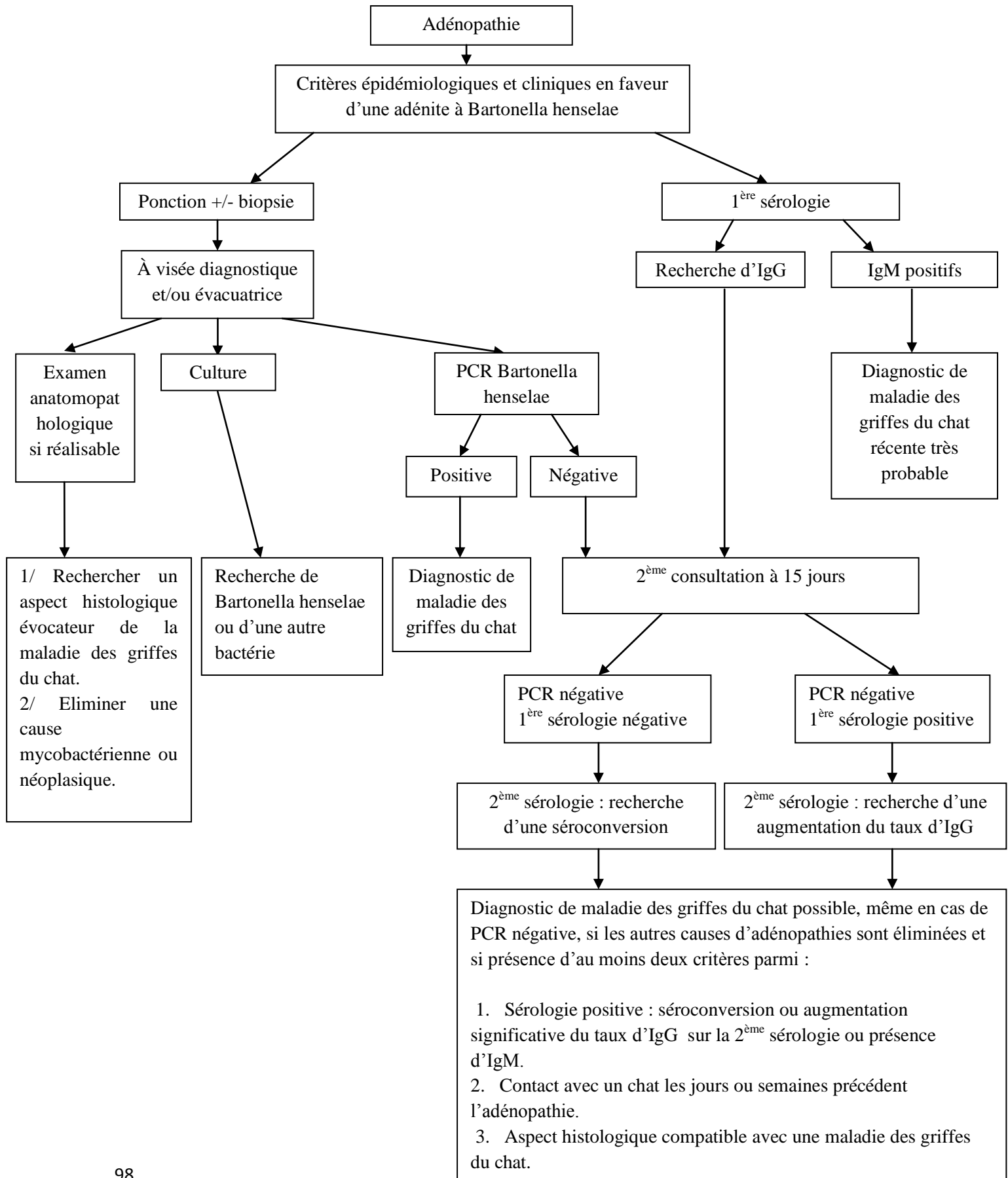
176. La SB, Raoult D.
Culture of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* from human samples: a 5-year experience (1993 to 1998).
J Clin Microbiol 1999 ; 37 : 1899-1905.
177. Caponetti GC, Pantanowitz L, Marconi S, et al.
Evaluation of immunohistochemistry in identifying *Bartonella henselae* in cat scratch disease.
Am J Clin Pathol 2009 ; 131 : 250-256.
178. Lepidi H, Fournier PE, Raoult D.
Quantitative analysis of valvular lesions during *Bartonella* endocarditis.
Am J Clin Pathol 2000 ; 114 : 880-889.
179. Coze C.
Adénopathies de l'enfant.
http://www.uvp5.univ-paris5.fr/UV_MED/PEDI/ADP.html
180. Lutz P.
L'orientation diagnostique devant une adénopathie superficielle.
udsmed.u-strasbg.fr/emed/courses/MODULE03A/document/ITEM_291.pdf
181. Ridder GJ, Boedeker CC, Technau-Ihling K, et al.
Role of cat scratch disease in lymphadénopathie in the head and neck.
Clin Infect Dis 2002 ; 35 : 643-649.
182. Stephan JL.
Diagnostic d'une fièvre prolongée.
<http://www.jirpinfo/wp-content/uploads/2012/06/02j.pdf>
183. Bourrillon A.
Conduite à tenir en présence d'une fièvre prolongée du nourrisson.
Arch Pediatr 1999 ; 6 : 330-335.
184. Bourrillon A.
Fièvres prolongées de l'enfant.
http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1412
185. Maurin M, Gasquet S, Ducco, et al.
MICs of 28 antibiotic compounds for 14 *Bartonella* (formerly *Rochalimaea*) isolates.
Antimicrob Agents Chemother 1995 ; 39 : 2387-2391.
186. Rolain JM, Maurin M, Raoult D.
Bactericidal effect of antibiotics on *Bartonella* and *Brucella* spp.: clinical implications.
J Antimicrob Chemother 2000 ; 46 : 811-814.

187. Musso D, Drancourt M, Raoult D.
Lack of bactericidal effect of antibiotics except aminoglycosides on *Bartonella (Rochalimaea) henselae*.
J Antimicrob Chemother 1995 ; 36 : 101-108.
188. Margileth AM.
Antibiotic therapy for cat scratch disease: clinical study of therapeutic outcome in 268 patients and a review of the literature.
Pediatr Infect Dis J 1992 ; 11 : 474-478.
189. Holley HPJ.
Successful treatment of cat scratch disease with ciprofloxacin (see comments).
JAMA 1991 ; 265 : 1563-1565.
190. Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, et al.
Prospective randomized double-blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat scratch disease.
Pediatr Infect Dis J 1998 ; 17 : 447-452.
191. Bryant K, Marshall GS.
Hepatosplenic cat scratch disease treated with corticosteroids.
Arch Dis Child 2003 ; 88 : 345-346.
192. Vukelic D, Benic B, Bozinovic D, et al.
An unusual outcome in a child with hepatosplenic cat-scratch disease.
Wien Klin Wochenschr 2006 ; 118 : 615-618.
193. Murano I, Yoshii H, Kurashige H, et al.
Giant hepatic granuloma caused by *Bartonella henselae*.
Pediatr Infect Dis J 2001 ; 20 : 319-320.
194. Weston KD, Tran T, Kimmel KN, et al.
Possible role of high-dose corticosteroids in the treatment of cat scratch disease encephalopathy.
J Child Neurol 2001 ; 16 : 762-763.
195. Wong MT, Dolan MJ, Lattuada Jr CP, et al.
Neuroretinitis, aseptic meningitis, and lymphadenitis associated with *B. henselae* infection in immunocompetent patients and patients infected with human immunodeficiency virus type 1.
Clin Infect Dis 1995 ; 21 : 352-360.
196. Reed JB, Scales DK, Wong MT, et al.
Bartonella henselae neuroretinitis in cat scratch disease. Diagnosis, management, and sequelae.
Ophthalmology 1998 ; 105 : 459-466.
197. Martinez-Osorio H, Calonge M, Torres J, et al.
Cat-scratch disease (ocular Bartonellosis) presenting as bilateral recurrent iridocyclitis.
Clin Infect Dis 2005 ; 40 : 43-45.

198. Solley WA, Martin DF, Newman NJ, et al.
Cat scratch disease: posterior segment manifestations.
Ophthalmology 1999 ; 106 : 1546-1553.
199. Chi SL, Stinnet S, Eggenberger E, et al.
Clinical characteristics in 53 patients with cat scratch optic neuropathy.
Ophthalmology 2012 ; 119 : 183-187.
200. Meghari S, Rolain JM, Grau GE, et al.
Antiangiogenic effect of erythromycin: an in vitro model of Bartonella quintana infection.
J Infect Dis 2006 ; 193 : 380-386.

7/ Annexes

Annexe I : Stratégie diagnostique à adopter devant des adénopathies suspectes d'infection à Bartonella henselae.



Annexe II : Tableau de la prise en charge thérapeutique la plus adaptée en fonction des formes cliniques.

Formes cliniques	1° choix	Alternatives
Forme classique	-Abstention thérapeutique -Drainage si suppuration -azithromycine (10 mg/kg le premier jour, puis 5 mg/kg les 4 jours suivants), si adénopathies volumineuses	-rifampicine (15-20 mg/kg/j en 2 fois) -sulfaméthoxazole-triméthoprimé (40 et 8 mg/kg/j en 2-3 fois) -ciprofloxacine (20-30 mg/kg/j en 2 fois) chez les plus de 12 ans -doxycycline (4 mg/kg/j, sans dépasser la posologie adulte de 200 mg/j) chez les plus de 6 ans Pendant 7 jours
Formes hépato-spléniques	rifampicine (20 mg/kg/j) pendant 14 jours	+ gentamicine, ciprofloxacine ou sulfaméthoxazole-triméthoprimé si absence de réponse clinique au bout de 72 heures
Formes neurologiques	doxycycline (4 mg/kg/j) + rifampicine (20 mg/kg/j) pendant 14 jours, chez les plus de 8 ans	gentamicine, érythromycine ou sulfaméthoxazole-triméthoprimé chez l'enfant plus jeune
Ostéomyélite	azithromycine (5 mg/kg/j) pendant 6 à 12 semaines	sulfaméthoxazole-triméthoprimé, ciprofloxacine, rifampicine, doxycycline
Endocardite	doxycycline (4 mg/kg/j) pendant 6 semaines + gentamicine (1 mg/kg/j en 3 fois) pendant 2 semaines	
Parinaud	-rifampicine (15-20 mg/kg/j) pendant 7-14 jours - sulfaméthoxazole-triméthoprimé (40 et 8 mg/kg/j) pendant 3 jours -ciprofloxacine (20-30 mg/kg/j) pendant 7-14 jours -érythromycine (30 mg/kg/j) pendant 14 jours -doxycycline (4 mg/kg/j) pendant 14 jours	
Neurorétinite	rifampicine (15 à 20 mg/kg/j) + doxycycline (4 mg/kg/j) pendant 4 à 6 semaines	ciprofloxacine +/- fosfomycine, sulfaméthoxazole-triméthoprimé
Angiomatose bacillaire et Péliose hépatique	érythromycine (40 mg/kg/j en 4 prises) pour 3 mois (angiomatose bacillaire) ou 4 mois (péliose hépatique) + rifampicine (20 mg/kg/j) si infections sévères chez des patients immunodéprimés menaçant le pronostic vital	doxycycline (4 mg/kg/j), pour la même durée + rifampicine (20 mg/kg/j) si infections sévères chez des patients immunodéprimés menaçant le pronostic vital

8/ Résumé

La maladie des griffes du chat est une zoonose touchant principalement les enfants, de prédominance automno-hivernale, causée par *Bartonella henselae*.

Nous rapportons ici 5 observations comprenant des tableaux cliniques variés : suppuration ganglionnaire locale, ostéomyélite ou formes systémiques hépatospléniques.

Le chat reste le principal réservoir de *Bartonella henselae*, et *Ctenocephalides felis*, la puce du chat, le principal vecteur au sein de la population féline. La contamination humaine se fait par griffure ou morsure d'un chat. Le rôle d'autres acteurs reste encore à éclaircir.

Il existe une très grande hétérogénéité des formes cliniques. Outre les formes décrites dans nos cas, peuvent notamment se rencontrer des atteintes neurologiques, oculaires, cardiaques, pulmonaires, cutanées, musculaires, rénales...

L'interrogatoire reste un élément clé du diagnostic, recherchant un contact avec un chat, même si son absence ne doit pas écarter l'hypothèse d'une maladie des griffes du chat.

Le diagnostic de certitude, parfois complexe, repose essentiellement sur l'association sérologie/PCR, qu'il convient de répéter si besoin. L'examen anatomopathologique sur biopsie, permettant d'éliminer une cause plus grave, n'est pas couramment réalisé car trop invasif.

L'abstention thérapeutique est préconisée lors d'une forme classique. Les ponctions ganglionnaires itératives en cas de suppuration restent le meilleur traitement, et l'azithromycine pendant 5 jours une alternative lors d'adénopathies trop volumineuses.

Dans les formes cliniques atypiques, l'attitude thérapeutique diffère, mais aucun consensus n'est encore établi.

L'évolution est généralement favorable, mais une surveillance prolongée des enfants doit être faite. De rares séquelles, notamment dans les formes neurologiques, sont décrites.

La recherche de *Bartonella henselae* doit devenir systématique chez un enfant présentant des adénopathies, mais aussi devant tout tableau clinique sans étiologie évidente.

Mots-clés : maladie des griffes du chat, *Bartonella henselae*, forme typique, formes atypiques, diagnostic, traitement

9/ Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.