

Étude du risque de transmission de l'ehrlichiose canine à l'homme

par Bernard DAVOUST* et Daniel PARZY**

RÉSUMÉ

Alors qu'aux États-Unis, plus de 200 cas humains d'ehrlichiose à *Ehrlichia canis* diagnostiqués sérologiquement ont été rapportés depuis 1986, les auteurs ont démontré indirectement par des arguments épidémiologiques que l'homme n'était pas réceptif à cette rickettsiose.

Ils ont effectué une étude séroépidémiologique qui montre que les personnes présentant des commémoratifs de morsures de *Rhipicephalus* et en contact étroit et prolongé avec des chiens infectés, n'ont pas de trace d'anticorps spécifiques d'*E. canis*.

Depuis, en 1991, les auteurs états-uniens ont isolé l'agent pathogène responsable de l'ehrlichiose humaine (*E. chaffeensis*).

Mots clés : Chien - Zoonose - Rickettsiose - *Ehrlichia canis* - *Ehrlichia chaffeensis* - Ehrlichiose.

SUMMARY

TRANSMISSION RISK OF CANINE EHRLICHIOSIS TO HUMAN BEINGS

Although more than 200 cases of human ehrlichiosis due to *Ehrlichia canis* have been diagnosed since 1986 in the United States, the authors showed by epidemiological arguments that human beings are not receptive to this rickettsiosis.

A seroepidemiological study was carried out and showed that people who were bitten by *Rhipicephalus* or who lived close to infected dogs were not reactive to the specific anti *E. canis* anti-body.

The pathogenic agent of human ehrlichiosis (*E. chaffeensis*) has been identified by American authors since 1991.

Key words : Dog - Zoonosis - Rickettsiosis - *Ehrlichia canis* - *Ehrlichia chaffeensis* - Ehrlichiosis.

* Groupe de Secteurs Vétérinaires, B.P. 21, 48, rue du Capitaine-Galinat - 13998 Marseille Armées.

** Laboratoire de Biologie Clinique, Hôpital d'Instruction des Armées Laveran - 13998 Marseille Armées.

INTRODUCTION

De 1986 à 1991, plus de 200 cas d'infection humaine attribuée à *Ehrlichia canis* ont été signalés aux États-Unis [13]. L'ehrlichiose considérée pendant plusieurs décennies comme une affection exclusivement canine aurait donc pu, d'après les auteurs états-uniens, atteindre l'homme. Dès lors, cette identification d'une nouvelle zoonose posait un problème de santé publique concernant les médecins et les vétérinaires. L'existence potentielle de ce risque nous a donc amenés à effectuer des enquêtes séroépidémiologiques dans deux foyers avérés d'ehrlichiose canine afin de mieux apprécier la possibilité d'un passage d'*E. canis* du chien à l'homme. La présente communication a pour objet de présenter une synthèse de ces études épidémiologiques. Nos conclusions sont maintenant confirmées par les tout derniers travaux états-uniens qui n'attribuent plus l'ehrlichiose humaine à *E. canis* mais à une rickettsie voisine *E. chaffeensis* [7].

Après un bref rappel sur l'ehrlichiose canine et une description des cas d'ehrlichiose humaine, nous présenterons les résultats de notre enquête épidémiologique ce qui nous amènera à discuter du pouvoir pathogène d'*E. canis* pour l'homme.

I. RAPPELS SUR L'EHRlichIOSE CANINE

L'ehrlichiose canine est une rickettsiose transmise par la tique *Rhipicephalus sanguineus*. L'agent pathogène *Ehrlichia canis* infecte le cytoplasme des monocytes et se présente le plus souvent sous la forme d'inclusion (morula) de 2 à 10 μ de diamètre (photo 1).

L'ehrlichiose a été identifiée pour la première fois par DANATIEN et LESTOQUARD à Alger en 1935 sur des chiens présentant un syndrome fébrile [8]. En 1937, ces mêmes auteurs diagnostiquaient la maladie en France sur des chiens de la fourrière de Montpellier. Depuis, elle a été décrite dans plusieurs pays du bassin méditerranéen, d'Afrique et du Sud-Est asiatique. A la fin des années 1960 elle a été bien étudiée aux États-Unis car elle a frappé de manière dramatique les chiens militaires américains présents au Vietnam [12].

Dans les effectifs de chiens militaires de l'armée française, les premières observations cliniques d'ehrlichiose ont été rapportées en Tunisie dès 1953 où la maladie sévissait sous la forme de graves épizooties [1, 2].

Plus tard, à partir des années 1980, nous avons étudié l'épidémiologie de l'ehrlichiose canine dans les chenils militaires du sud-est de la France [4]. Le dépistage est réalisé grâce à une technique sérologique d'immunofluorescence indirecte (IFA-test) mise au point par RISTIC [19]. La séoprévalence était de 10% et l'affection était enzootique dans certains chenils militaires corses où la morbidité était élevée [3].

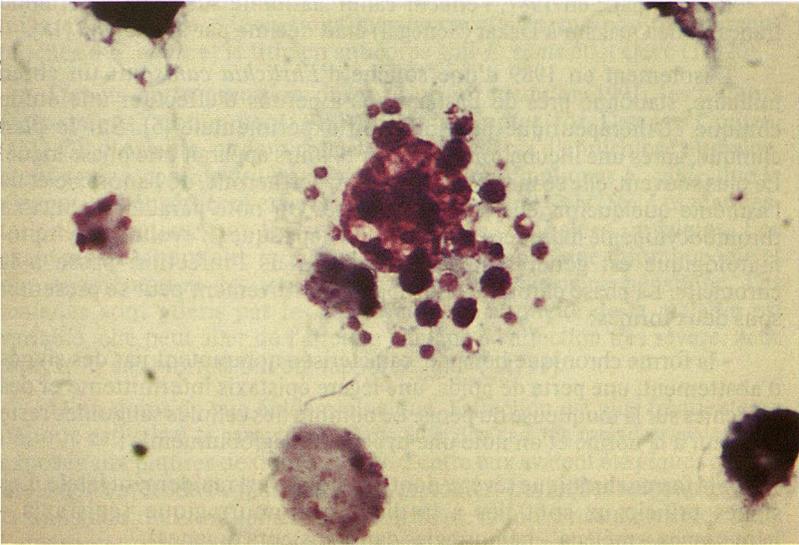


Photo 1

Morulas d'*Ehrlichia canis* infectant une culture de monocytes canins. Coloration M.G.G. - X 1000 (Cliché D. Parzy).

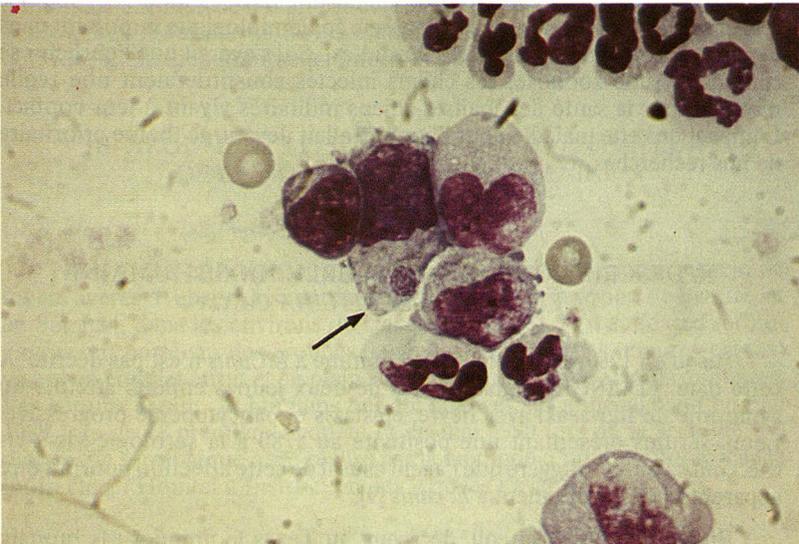


Photo 2

Leucocentration - Morula d'*Ehrlichia canis* au sein d'un monocyte canin. Coloration M.G.G. - X 1000 (Cliché D. Parzy).

D'autre part, en 1987, l'effectif canin stationné sur la base aérienne française de Ouakam à Dakar (Sénégal) était décimé par la maladie [18].

L'isolement en 1989 d'une souche d'*Ehrlichia canis* sur un chien militaire, stationné près de Bastia, nous a permis d'effectuer une étude clinique et thérapeutique de l'infection expérimentale [5]. Sur le plan clinique, après une incubation d'environ 14 jours apparaît une phase aiguë. Le plus souvent, elle se manifeste par de l'hyperthermie, de l'anorexie et de l'asthénie quelquefois elle passe inaperçue. On note parallèlement, une thrombocytopenie marquée et une atteinte hépatique. L'évolution symptomatologique est généralement favorable mais l'infection passe à la chronicité. La phase chronique qui apparaît tardivement peut se présenter sous deux formes :

- la forme chronique bénigne, caractérisée notamment par des signes d'abatement, une perte de poids, une légère épistaxis intermittente et des pétéchies sur la muqueuse du pénis. Le nombre des cellules sanguines reste inférieur à la norme et on note une hypergammaglobulinémie ;

- la forme chronique sévère, dont l'évolution est rapidement fatale. Les signes principaux sont liés à la diathèse hémorragique (épistaxis - hématomes - méléna - hémorragies dans plusieurs organes).

Le traitement des phases cliniques est possible à l'aide notamment de doxycycline (10 mg/kg/jour, per os). Cependant, des chiens cliniquement guéris après traitement peuvent encore héberger *E. canis*. Ces animaux, porteurs sains, sont les réservoirs de la maladie. Ils deviennent des sources d'agents infectieux et posent un problème épidémiologique important dans les collectivités canines militaires du sud-est. S'il s'avérait que l'ehrlichiose canine soit une zoonose, ces chiens infectés constitueraient une réelle menace pour la santé des maîtres-chiens militaires vivant à leur contact. L'impact de cette maladie pour l'homme allait devenir le thème prioritaire de nos recherches.

II. DESCRIPTION DES CAS D'EHRlichiose HUMAINE ATTRIBUÉS A *EHRlichia CANIS*

Jusqu'en 1980, la sensibilité de l'homme à *E. Canis* n'est pas décrite. A cette date, EDLINGER signale le cas de deux jeunes enfants atteints du syndrome de Kawasaki avec fièvre, épistaxis et pancytopenie progressive. Leurs sérums présentant une positivité au 1/80 à la sérologie vis-à-vis d'*E. canis*, l'auteur suggère que l'agent causal de cette affection pourrait être apparenté sérologiquement à *E. canis* [9].

En 1986, MAEDA et coll. décrivent au Texas le premier cas humain d'infection attribué à *E. canis* [13]. Il s'agit d'un malade de 51 ans qui présentait, à la suite d'une piqûre de tique, un tableau clinique voisin de celui rencontré lors de fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses sans

l'éruption cutanée systématique. L'examen microscopique permettait la mise en évidence d'inclusions intraleucocytaires morphologiquement proches d'*E. canis* et le titre en anticorps anti-*E. canis* était élevé (1/320).

Depuis cette première observation et, jusqu'en 1991, les auteurs états-uniens, notamment FISHBEIN du Center for Disease Control (C.D.C.) d'Atlanta, qui ont collecté plus de 200 cas d'ehrlichiose humaine, n'ont retenu comme critère de définition, pour impliquer *E. canis*, que la séropositivité: séroconversion ou titre unique élevé ($>1/256$). Les manifestations cliniques sont les suivantes: fièvre, céphalées, myalgies. Les examens de laboratoire montrent une lymphopénie, une thrombopénie et une augmentation des transaminases sériques d'origine hépatique. Les malades sont guéris par les tétracyclines. La gravité de la maladie est variable, elle peut aller de l'atteinte bénigne à l'affection très sévère. A ce jour, trois cas mortels ont été rapportés [6, 10, 11, 14].

D'un point de vue épidémiologique, l'affection est plus fréquente en période estivale à la campagne. Dans 80% des cas, les malades avaient été exposés aux piqûres de tiques et 75% d'entre eux avaient été piqués dans le mois qui a précédé l'apparition des symptômes. Les tiques responsables de la transmission n'ont jamais été identifiées. La présence d'un chien dans l'environnement du malade n'était pas particulièrement fréquente et les cas n'étaient pas plus nombreux dans les régions où l'ehrlichiose canine est enzootique [10].

Il semblait donc bien que la mise en cause d'*E. canis* dans les cas humains d'ehrlichiose n'était pas confirmée par les arguments épidémiologiques. Les résultats de notre étude nous ont aussi convaincus de la non-réceptivité de l'homme à l'infection due à *E. canis*.

III. ARGUMENTS ÉPIDÉMIOLOGIQUES EN FAVEUR DE LA NON-RÉCEPTIVITÉ HUMAINE

III.1. Matériel et méthode

Nous avons effectué deux enquêtes séroépidémiologiques au sein de foyers avérés d'ehrlichiose canine en Tunisie, dans la région de Bizerte, et au Sénégal, dans les environs de Dakar [16, 17, 18]. Nos sondages sérologiques ont porté sur des groupes de chiens et d'hommes (maîtres-chiens) vivant en contact étroit et en plein air dans le contexte de chenils militaires. Les sérums canins et humains ont été prélevés sur anticoagulant en mai 1989 lors de la première enquête et en mai 1990 lors de la seconde. Le diagnostic sérologique a été réalisé par la méthode d'immunofluorescence indirecte à l'Hôpital d'Instruction des Armées Laveran (Marseille).

III.2. Résultats

Les résultats des enquêtes montrent qu'en Tunisie, 43 chiens sur 60 présentent une sérologie positive (71,6%) à des taux allant de 1/20 à 1/2560

Tableau 1
 Résultats des enquêtes séroépidémiologiques (humaines et canines)
 réalisées au sein de deux foyers d'ehrlichiose canine.

	HOMMES		CHIENS	
	Effectif total	Séropositifs	Effectif total	Séropositifs (%)
TUNISIE (Bizerte)	71	0	60	43 (71,6)
SENEGAL (Dakar)	42	0	66	27 (40,9)
TOTAL	113	0	126	70 (55,5)

et, qu'au Sénégal, 27 chiens sur 66 (40,9%) sont séropositifs avec des taux variant du 1/20 au 1/5 120 (tab. 1). En outre, quelques chiens présentaient des signes cliniques d'ehrlichiose aiguë.

A l'opposé, les 113 maîtres-chiens (71 Tunisiens et 42 Sénégalais) ont une sérologie négative, malgré un temps de contact permanent avec les chiens porteurs d'*E. canis*, allant de 2 à 11 ans. Les chiens étaient massivement infestés par *Rhipicephalus sanguineus*, la tique vectrice de l'ehrlichiose canine. De nombreux maîtres-chiens signalaient aussi avoir déjà été piqués par *R. sanguineus* qui est une tique endoexophile infestant surtout les chiens. On la trouve souvent aux abords des niches et elle peut accidentellement piquer l'homme. De plus, *R. sanguineus* est considérée comme étant le vecteur et le réservoir principal de *Rickettsia conori*, agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne.

La sérologie à *R. conori* a aussi été réalisée lors de l'enquête de séroprévalence réalisée en Tunisie. Les sérums humains et canins sont respectivement positifs dans 19,7% et 63,3% des cas [17]. Ces chiffres confirment qu'il existe bien dans ce foyer une circulation de rickettsies entre le chien et l'homme et qu'il est fortement probable que les maîtres-chiens aient été en contact avec *E. canis*.

III.3. *Commentaire*

Notre étude épidémiologique nous a donc amenés à discuter de la pathogénicité d'*E. canis* pour l'homme. L'organisme humain apparaît comme n'étant ni réceptif, ni a fortiori, sensible à la contamination par *E. canis*. Il ne présente aucune réaction immunitaire à la suite du contact avec cet agent infectieux. Cette conclusion remet donc en cause l'implication d'*E. canis* dans les cas cliniques d'ehrlichiose humaine rapportés aux États-Unis.

IV. ISOLEMENT D'UNE NOUVELLE RICKETTSIE PATHOGENE POUR L'HOMME: *EHRlichia CHAFFEENSIS*

L'attribution initiale à *E. canis* des cas états-uniens d'ehrlichiose a sans doute été un peu prématurée. La confirmation des diagnostics sérologiques aurait dû être réalisée par l'isolement d'une souche d'*E. canis* sur un patient et par l'inoculation d'épreuve au chien.

Au cours de ces dernières années, les chercheurs du C.D.C. d'Atlanta revinrent sur leur hypothèse première. Grâce à l'isolement de l'agent pathogène de l'ehrlichiose humaine, réalisé en 1991, et à l'application de procédés d'analyse de biologie moléculaire, des différences antigéniques ont été mises en évidence entre la rickettsie isolée et *E. canis* [7]. Cette nouvelle *Ehrlichia* est très proche d'*E. canis* au point de donner des réactions sérologiques croisées mais elle est différente.

Elle a été nommée *Ehrlichia chaffeensis*. L'antigène humain ayant été isolé, une réaction sérologique d'immunofluorescence indirecte spécifique a été mise au point. Les risques de confusion sont donc écartés.

Toujours en 1991, le premier cas européen d'ehrlichiose humaine a été diagnostiqué au Portugal [15]. Il s'agit d'un malade ayant eu, quinze jours après le début des symptômes, un titre sérologique de 1024 vis-à-vis d'*E. chaffeensis*. Le patient n'a pas le souvenir d'avoir été piqué par une tique et il n'a pas eu de contact récent avec un chien. En revanche, il est allé à la campagne une quinzaine de jours avant le début de sa maladie. Actuellement, le mode de transmission de l'ehrlichiose humaine n'est pas connu. Cependant, le rôle de la tique apparaît comme étant important dans la série des cas américains. *R. sanguineus* n'est probablement pas le vecteur de l'ehrlichiose humaine car elle pique rarement l'homme. Le chien, quant à lui, ne semble pas être en cause. On a plutôt émis l'hypothèse que l'agent infectieux proviendrait d'animaux sauvages constituant des réservoirs naturels. L'homme, hôte accidentel, formerait une impasse épidémiologique. Il se contaminerait lors de ses incursions en milieu rural pour ses activités professionnelles ou de loisirs.

Le tableau 2 regroupe quelques caractéristiques des différentes espèces de rickettsies appartenant au genre *Ehrlichia*, membre de la famille des

Tableau 2
Caractéristiques des Ehrlichia

ESPECES	HOTES NATURELS	MALADIES	VECTEURS	CELLULES SANGUINES INFECTÉES
<i>Ehrlichia sennetsu</i>	Homme	Fièvre de Sennetsu	?	Cellules mononuclées
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Homme	Ehrlichiose humaine	?	Cellules mononuclées
<i>Ehrlichia canis</i>	Chiens et autres canidés	Ehrlichiose canine Pancytopénie	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Cellules mononuclées
<i>Ehrlichia platys</i>	Chien	Thrombocytopénie cyclique infectieuse	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> ?	Plaquettes
<i>Ehrlichia equi</i>	Cheval	Ehrlichiose équine	?	Granulocytes
<i>Ehrlichia risticii</i>	Cheval	Fièvre du Potomac	<i>Dermacentor variabilis</i> ?	Cellules mononuclées
<i>Ehrlichia phagocytophila</i>	Ruminants	Fièvre à tiques	<i>Ixodes ricinus</i>	Polynucléaires jeunes
<i>Ehrlichia bovis</i>	Ruminants Porcins	Ehrlichiose bovine Ehrlichiose porcine	<i>Hyalomma aegyptium</i> <i>Rhipicephalus appendiculatus</i>	Cellules mononuclées
<i>Ehrlichia ovina</i>	Ovins	Ehrlichiose ovine	<i>Rhipicephalus bursa</i>	Cellules mononuclées

Rickettsiaceæ. Ce sont des bactéries intracellulaires, parasites obligatoires des leucocytes (monocytes ou polynucléaires). Elles infectent essentiellement l'animal.

L'ehrlichiose humaine devra faire encore l'objet de nombreuses recherches épidémiologiques.

CONCLUSIONS

Lorsque le chien et son maître vivent en contact étroit dans un milieu où les tiques peuvent être abondantes, il convient d'être vigilant et d'évaluer les risques épidémiologiques encourus par l'homme en matière de rickettsiose.

L'exploration de ce domaine a conduit à des découvertes récentes. Ainsi, la maladie de Lyme est devenue en quelques années une infection rickettsienne d'actualité dont l'agent causal (*Borrelia burgdorferi*) a été identifié en 1982. Elle est considérée comme étant une zoonose dont le réservoir est constitué par de nombreuses espèces animales domestiques et sauvages.

En ce qui concerne l'ehrlichiose humaine, connue depuis 1986, des questions continuent à être posées sur sa répartition géographique, sur l'identification du vecteur et du réservoir.

Jusqu'à cette date, une seule autre espèce d'*Ehrlichia* avait été isolée chez l'homme. Il s'agissait d'*E. senetsu*, responsable d'un syndrome mononucléosique décrit au Japon en 1954. Il avait été montré qu'*E. senetsu* tout comme *E. chaffeensis* est antigéniquement liée à *E. canis* [20]. La découverte d'*E. chaffeensis* réveille l'intérêt épidémiologique pour les ehrlichioses.

L'étude du risque de transmission à l'homme de ces maladies continuera donc d'associer médecins, vétérinaires et entomologistes.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Dr E. VIDOR, le Vétérinaire Commandant A. SAAR, le Vétérinaire Capitaine S. HADDAD, le Dr Vétérinaire A. SENOU et M. G. BISSUEL pour leur aimable collaboration.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BOBIN (A.), CHABASSOL (C.), DE BRUX (J.), FIEHRER (A.), GUILLOT (G.), MICHEL (C.) et PIGOURY (L.). - Syndrome hémorragique thrombotique thrombocytopénique du chien en Tunisie. *Rev. Path. Gén.*, 1962, 62, 317-334.
- [2] CHABASSOL (C.) et MICHEL (C.). - Syndrome hémorragique thrombotique thrombocytopénique du chien en Tunisie : comparaison avec la Pancytopenie canine tropicale récemment décrite au Sud-Vietnam. *Soc. Méd. Chir. Hôp. Form. San. Armées*, 1972 (3), 189-195.
- [3] DAVOUST (B.), BROUQUI (P.), RAFFI (A.) et RAOULT (D.). - L'ehrlichiose canine dans les chenils militaires du sud-est : à propos de 14 cas. *Point Vét.*, 1989, 21, 125, 819-823.
- [4] DAVOUST (B.) et PARZY (D.). - Ehrlichiose canine : Surveillance épidémiologique dans les chenils militaires du Sud-Est. *Rec. Méd. Vét.*, 1989, 165 (4), 373-377.
- [5] DAVOUST (B.), PARZY (D.), VIDOR (E.), Nicole HASSELOT et MARTET (G.). - Ehrlichiose canine expérimentale : étude clinique et thérapeutique. *Rec. Méd. Vét.*, 1991, 167, 33-40.
- [6] DAWSON (J.E.), FISHBEIN (D.B.), ENG (T.R.), REDUS (M.A.) and GRENE (N.R.). - Diagnosis of human Ehrlichiosis with the indirect fluorescent antibody test: Kinetics and specificity. *J. Infect. Dis.*, 1990, 162, 91-95.
- [7] DAWSON (J.), ANDERSON (B.), FISHBEIN (D.) and coll. - Isolation and characterization of an *Ehrlichia* sp. from a patient diagnosed with human ehrlichiosis. *J. Clin. Microbiol.*, 1991, 29, 12, 2741-2745.
- [8] DONATIEN (A.) et LESTOQUARD (F.). - Existence en Algérie d'une *Rickettsia* du chien. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1935, 28, 418-419.
- [9] EDLINGER (E.A.), BENICHOU (J.) and LABRUNE (B.). - Positive *Ehrlichia canis* serology in Kawasaki. *Lancet*, 1980, 1146-1147.
- [10] ENG (T.), HARKESS (J.), FISHBEIN (D.), DAWSON (J.), GREENE (C.), REDUS (M.), SATALOWICH (F.). - Epidemiologic, Clinical and Laboratory Findings of Human Ehrlichiosis in the United States, 1988. *JAMA*, 1990, 264, 2251-2258.
- [11] FISHBEIN (D.B.), KEMP (A.), DAWSON (J.E.), GREENE (N.R.), REDUS (M.A.) and FIELDS (D.H.). - Humans Ehrlichiosis: prospective active surveillance in febrile hospitalized patients. *J. Infect. Dis.*, 1989, 160, 5, 803-809.

- [12] HUXSOLL (D.L.), HILDEBRANDT (P.K.), NIMS (R.M.) and WALKER (J.S.). - Tropical canine pancytopenia. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1970, 157, 1627-1632.
 - [13] MAEDA (K.), MARKOWITZ (N.), HAWLEY (R.C.), RISTIC (M.), COX (D.) and McDADE (J.E.). - Human infection with *Ehrlichia canis*, a leukocytic rickettsia. *N. Eng. J. Med.*, 1987, 316 (14), 853-856.
 - [14] McDADE (J.E.). - Ehrlichiosis - A Disease of Animals and Humans. *J. Infect. Dis.*, 1990, 161, 609-617.
 - [15] MORAIS (J.D.), DAWSON (J.E.), GREENE (C.), FILIPE (A.R.), GALHARDAS (L.C.) and BACELLAR (F.). - First European case of Ehrlichiosis. *Lancet*, 1991, 338, 633-634.
 - [16] PARZY (D.), DAVOUST (B.), BISSUEL (G.) and VIDOR (E.). - Human pathogenicity of *Ehrlichia canis*. *Lancet*, 1991, 337, 1169.
 - [17] PARZY (D.), DAVOUST (B.), HADDAD (S.), VIDOR (E.) et LECAMUS (J.L.). - Étude de la séroprévalence de l'ehrlichiose humaine et canine en milieu militaire dans le nord tunisien. *Méd. Armées*, 1991, 19, (4), 215-218.
 - [18] PARZY (D.), DAVOUST (B.), RAPHENON (G.) et VIDOR (E.). - L'ehrlichiose canine au Sénégal : Enquête séroépidémiologique humaine et canine à Dakar. *Méd. Trop.*, 1991, 51, (1), 59-63.
 - [19] RISTIC (M.), HUXSOLL (D.L.), WEISIGER (R.M.), HILDEBRANDT (P.K.) and NYINDO (M.B.A.). - Serological diagnosis of tropical canine pancytopenia by indirect immunofluorescence. *Infect. Immun.*, 1972, 6, 226-231.
 - [20] RISTIC (M.), HUXSOLL (D.L.), TACHIBANA (N.) and RAPMUND (G.). - Evidence of a serologic relationship between *Ehrlichia canis* and *Rickettsia sennetsu*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1981, 30 (6), 1324-1328.
-