

COMMUNICATION

Trois cas graves de rickettsiose humaine à *R. conori* sans transmission entomologique avérée

par A. BERTOYE (*), J. ROYER (**),
Mlle F. N. GUILLERMET (****), J. P. GARIN,
P. VINCENT (*) et L. JOUBERT (***)

L'implantation en France de la fièvre boutonneuse humaine, Rickettsiose à *R. conori*, déjà reconnue dans la région lyonnaise depuis 1945 (SEDALLIAN et coll. (23)), se manifeste de plus en plus hors de son berceau méditerranéen, où sa fréquence a diminué concurrentement, sans doute par diminution du taux de son réservoir, le lapin de garenne, décimé par la myxomatose (RANQUE et DEPIEDS (24)).

En outre, l'angéiotropisme du genre (HORSFALL et TAMM (13), ZDRODOVSKI et GOLINEVICH (26)) explique le polymorphisme très large de ses manifestations, en particulier neurologiques et ophtalmologiques, chez l'homme *révélateur* d'une infection animale latente, infraclinique.

Enfin et surtout, la tique, vectrice classique, pourrait ne plus représenter le dénominateur commun obligatoire de la contamination, qui semble s'opérer directement à partir d'animaux infectés, reclassant ainsi une part non négligeable des manifestations de cette phérozoonose parmi les orthozoonoses (JOUBERT (14)).

Trois observations paraissent illustrer dans l'Isère, le Rhône et

(*) Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon.

(**) Centre Hospitalier, Besançon.

(***) Ecole Vétérinaire, Lyon.

(****) Institut Pasteur, Lyon.

le Doubs, cette « désentomologisation » de la transmission de la fièvre boutonneuse, dont deux formes nerveuses et une oculaire, toutes trois sévères, mais d'issues différentes.

I. — OBSERVATIONS CLINIQUES

Les trois observations concernent une encéphalite, une polyradiculonévrite et une thrombose artérielle et veineuse de la rétine.

1. *Encéphalite.*

Dans l'Isère, un jeune homme de 16 ans, sans antécédent pathologique personnel ou familial notable, sans trace de piqûre de tique (tache escharrotique noire de PIERI), est employé dans une importante exploitation avicole de la région lyonnaise. Il est strictement sédentaire et n'a, en particulier, effectué aucun séjour dans le Midi.

● La maladie, apyrétique, débute brutalement en septembre par un coma vigile sans signe de localisation et la suspicion d'une tumeur cérébrale est levée par une série d'examen.

● Neuf jours après le début des symptômes, le tableau clinique est le suivant : coma P5 R5 D2 V1 ; paralysie faciale droite et abolition du réflexe cornéen droit ; E. E. G. : surcharge hémisphérique gauche, puis ralentissement global, échoencéphalogramme normal ; artériographie carotidienne gauche normale ; fond d'œil : œdème papillaire, puis normal ; liquide céphalo-rachidien dix-huit éléments blancs/mm³, sucre 1 g ‰, albumine 0,20 g ‰ ;

● Vingt jours après le début du syndrome, le malade est conscient mais très obnubilé, répétant les mêmes phrases. On note une hémiparésie gauche, prédominant aux membres supérieurs, une paralysie faciale gauche supranucléaire. Le fond d'œil est normal à droite, et montre à gauche un léger flou du bord temporal. Le tracé E. E. G. est irrégulier et révèle un état de souffrance cérébrale diffuse, les anomalies prédominant discrètement au niveau des régions frontales droites. Le liquide céphalo-rachidien est trouvé de composition normale (2 éléments blancs/mm³, albumine 0,38 ‰, cultures bactériologiques stériles).

La sérologie polyvalente appliquée au malade se révèle constamment négative vis-à-vis des leptospires, de *Listeria*, des virus ourlien, coxsakie, poliomyélitique, grippal, ornithosique et des adé-

novirus. En revanche, la microagglutination sur lame rickettsienne témoigne d'une positivité significative vis-à-vis de :

- *R. mooseri* (typhus murin) à 1/320 ;
- *R. conori* (fièvre boutonneuse) à 1/320.

● Quarante-deux jours après le début de la maladie, l'état de conscience du malade est normal, la marche et l'alimentation aisées. Une discrète et transitoire parésie hémicorporelle gauche subsiste avec réflexes ostéotendineux vifs et ébauche de trépidation épileptoïde du pied.

L'E. E. G. montre une amélioration et ne comporte toujours aucun signe de focalisation. La sérologie demeure inchangée.

● Cinquante-quatre jours après le début de la maladie, ne sont perceptibles ni déficits moteurs, ni anomalies de réflexes, ni atteintes du faisceau pyramidal. L'E. E. G. présente encore quelques irrégularités, mais se révèle très amélioré. La sérologie rickettsienne demeure inchangée, mais la positivité sur *R. mooseri* s'élève à 1/640. Seul le chloramphénicol a été administré du 32^e au 46^e jour à la dose quotidienne de 1,50 g, accompagné de Lucidril pendant un mois à partir du 26^e jour.

La convalescence domiciliaire fut longue et marquée par des troubles de la mémoire.

Au total, cette encéphalite humaine, sans localisation et sans syndrome infectieux net, a évolué de concert avec une positivité sérologique rickettsienne divalente (*R. mooseri* et *R. conori*) et a rétrocedé favorablement par antibiothérapie spécifique (chloramphénicol). La récupération fut néanmoins lente et incomplète, avec quelques séquelles, (BERTOYE et coll. (3)) se rapprochant des encéphalites aiguës rickettsiennes déjà décrites (AUBIN (2), LARRIBAUD (16)).

2. Polyradiculonévrite.

Dans le Rhône, un commerçant lyonnais fréquentant une résidence suburbaine infestée de lapins de garenne et possesseur d'un chien, présente un tableau de polyradiculonévrite à progression rapide. Aucun antécédent personnel particulier n'est remarquable sinon un séjour colonial ancien, au cours duquel le sujet avait contracté le paludisme et une dysenterie amibienne actuellement guéris.

● Au décours d'un épisode de rhinite avec toux, contemporain d'une affection respiratoire bénigne chez le chien, malinois, 7 ans,

apparentent en automne une diplopie et une paresthésie bilatérale des membres supérieurs. Le malade n'a souffert d'aucune piqure de tique, avec ou sans tache nécrotique.

● En deux jours, le tableau s'enrichit de signes sensitifs (dyssthésies des quatre membres) et moteurs (abolition des réflexes, hypotonie), encore plus frappants au niveau des nerfs crâniens (disphonie, dysphagie, ophtalmoplégie complète).

● L'incubation trachéale est alors décrétée pour assurer une assistance respiratoire rendue nécessaire par les fausses routes et la paralysie diaphragmatique.

● Le lendemain, puis deux jours après, l'examen du liquide céphalo-rachidien fournit les résultats suivants : protéines 0,30 - 0,30 ; glucides 0,90 - 1,20 ; chlorure de sodium 7,02 - 7,19 ; éléments blancs/mm³ : 5 - 1. En outre, le dosage des protéines sériques et urinaires et des vitamines du groupe B (B1, B6, B12) montre des taux normaux.

L'examen sérologique complet, pratiqué à deux reprises à 15 jours d'intervalle, demeure non significatif, non seulement vis-à-vis des anticorps antinucléaires et des séro-agglutinations bactériennes classiques, mais aussi de poliovirus (I, II, III), Coxsackie B (1, 2, 3, 4, 5), grippe (ABC), parainfluenza (1 et 2), rougeole, rubéole, oreillons, arbovirus, paludisme, toxoplasmose ; seule l'immuno-fluorescence de l'amibiase reste au taux constant de 1/400.

En revanche, une agglutination isolée, au taux constant très élevé de 1/2.560 pour *R. conori*, se met en relief et revêt une valeur particulièrement probante. Elle semble indirectement confirmée par l'action rapide d'un traitement à la vibramycine, à la dose quotidienne de 200 mg, qui permet l'arrêt de l'assistance respiratoire, et entraîne l'amélioration rapide de l'état du malade, pendant que s'estompent progressivement les signes neurologiques.

Après un mois, le sujet quitte le service hospitalier et, le troisième mois, sa guérison est assurée sans séquelle.

Au total, cette polyradiculonévrite, localisation rickettsienne rare (ALAJOUANINE et coll. (1), MASBERNARD et coll. (18)) s'évade du cadre classique du syndrome de GUILLAIN et BARRÉ classique par la prédominance de l'atteinte de la face et des membres supérieurs, la vitesse d'installation des troubles, l'absence de dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien. En outre, la régression rapide, complète et sans séquelle sous l'influence de l'antibiothérapie, de cette névrite périphérique se rapproche des évolutions habituelles.

3. *Thrombose de la veine et de l'artère centrales de la rétine.*

Dans le Doubs, une femme de 34 ans, présente une baisse visuelle de l'œil droit. Aucun antécédent n'est retenu, à part plusieurs accidents veineux (périphlébite) survenus, 18 mois auparavant, aux deux membres inférieurs, particulièrement au mollet droit, siège d'une morsure infligée, il y a 10 mois, par un renard apprivoisé, aujourd'hui disparu. Aucune piqûre de tique n'avait été signalée.

● L'examen ophtalmologique révèle une acuité visuelle de 2/10 à droite contre 10/10 à gauche. Le fond d'œil montre une large plaque hémorragique temporale inférieure, correspondant à une thrombose de la veine temporale inférieure.

L'examen biomicroscopique marque un léger trouble du vitré et une réaction inflammatoire du segment antérieur, avec descémétite et tyndall de l'humeur aqueuse.

Le bilan biologique révèle un syndrome inflammatoire avec accélération de la vitesse de sédimentation globulaire (V. M. S. 80 mm) et élévation du taux des gammaglobulines, mais non un foyer infectieux localisé.

Des examens sérologiques traditionnels et approfondis, seule est à retenir une agglutination croissante pour *R. conori* du 1/160 au 1/320 et au 1/640 après réactivation par la tétracycline.

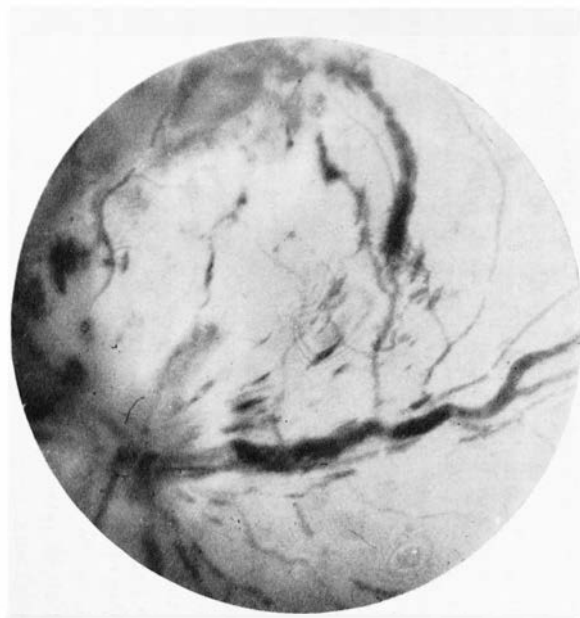
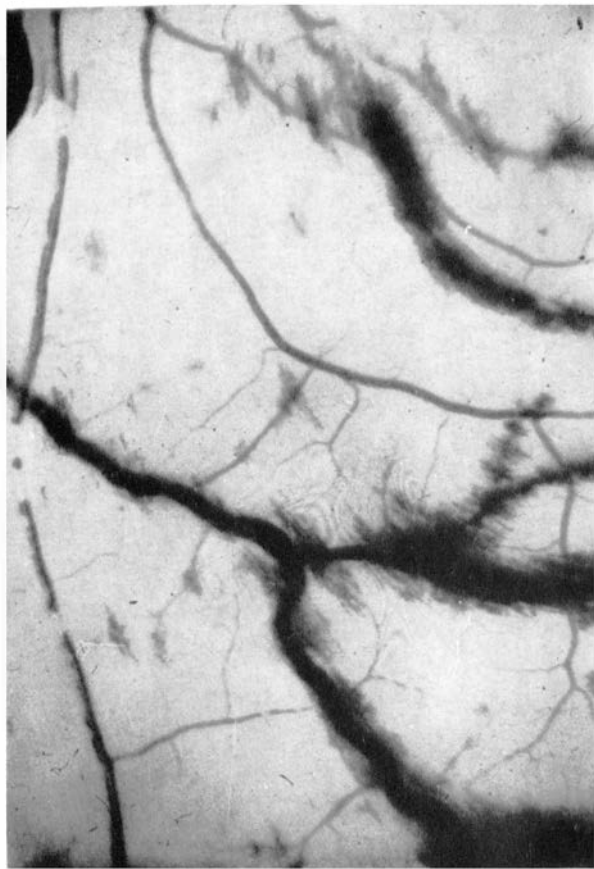
Un traitement antibiotique, anticoagulant et anti-inflammatoire (auréomycine + héparine-pindione + corticoïdes) est alors entrepris et entraîne une amélioration sensible à la fois des troubles visuels et des signes inflammatoires (V. M. S. 21 mm), mais la malade arrête brusquement son traitement.

● A la suite, semble-t-il, de cet arrêt brutal de la thérapeutique instituée, une chute rapide de l'acuité visuelle de l'œil atteint est enregistrée, après 3 semaines, précédée de douleurs péri-orbitaires.

L'examen du fond d'œil offre un tableau surprenant d'oblitération simultanée de la veine et de l'artère centrales de la rétine (photos 1 et 2). La papille est hyperémiée, les veines, fortement dilatées, sont soulignées par de nombreuses hémorragies striées, les artères, rétrécies, filiformes, présentent des dilatations moniliformes avec fragmentation de la colonne vasculaire, par ailleurs animée de mouvements pulsatiles.

L'état du fond d'œil et les troubles visuels à droite persistent en dépit de la reprise immédiate et énergique du traitement.

● Au deuxième mois, l'affection devient bilatérale : aux troubles



PHOTOS 1 et 2. — *Thrombose simultanée de la veine et de l'artère centrales de la rétine*

Dilatations et hémorragies de la veine, trajets filiformes et pulsatiles de l'artère.

visuels de l'œil gauche, semblables à ceux observés à droite, s'ajoutent, à l'examen du fond d'œil, un bouton de choroïdite juxta-papillaire, associé à une thrombose du pédicule vasculaire temporal inférieur. Le traitement antibiotique est renforcé (tétracycline + chloramphénicol), sans amélioration sensible, mais au contraire une aggravation rapide (état fébrile, vomissements, péricardite), qui nécessite le transfert de la malade dans un service de réanimation, où elle décède trois jours après, avec des lésions hémorragiques et nécrotiques des surrénales.

Au total, cette thrombose simultanée de la veine et de l'artère centrales de la rétine, lésion exceptionnelle, jamais décrite dans les complications oculaires de rickettsioses (THOMAS et coll. (25), FONTAN et BARBANCON (10)) s'est prolongée par des désordres viscéraux d'issue fatale.

II. — DIAGNOSTIC

Chez le malade, l'authenticité étiologique de ces trois observations mérite une discussion car, seule, la *preuve sérologique indirecte* a été apportée et appuyée par l'isolement de la positivité parmi toutes les réactions négatives bactériennes et virales et l'*efficacité de l'antibiothérapie*. En outre, si le taux d'agglutination (1/2.560) observé chez le malade atteint de polyradiculonévrite ne souffre guère la discussion, les autres sérologies demeurent contestables (1/320 à 1/640), sans augmentation nette du titre sur les prélèvements sériques successifs. Cependant, en dépit de la multiplication réticulo-endothéliale de *R. conori*, excellent antigène, la faiblesse du taux d'anticorps ne saurait surprendre pour des foyers encéphaliques et oculaires aussi limités et aussi indigents en éléments réticulo-endothéliaux ; quant à l'isolement direct du germe, seule preuve irréfutable, il ne put être tenté en raison de la localisation des lésions.

Dans l'entourage du malade, de semblables positivités sérologiques se révélèrent concordantes :

— chez *l'homme* (observation 2), puisque la femme et le fils du malade atteint de polyradiculonévrite présentaient une sérologie positive (respectivement au 1/640 et au 1/160) ;

— chez *l'animal* (observations 1, 2, 3), puisque :

● trois poules de l'exploitation avicole, qui employait le malade atteint d'encéphalite, se montrèrent positives au 1/160, 1/320, 1/640, mais non les 3 chiens de la ferme ;

● le chien du malade atteint de polyradiculonévrite révélait une positivité au 1/640, négativée en 2 mois (1/320, 1/160, puis 0) à la suite de deux traitements de 10 jours à la terramycine à raison de 750 mmg/jour : cette thérapeutique avait été appliquée devant le refus du propriétaire de sacrifier l'animal, peut-être encore redoutable pour les membres de la famille et leurs visiteurs ;

● le renard de la malade à localisation ophtalmologique, qui répondait à *R. conori* au titre de 1/1.280.

En revanche, il n'est guère surprenant de n'avoir pu isoler sur souris et mérion, inoculés par voie nasale et péritonéale, le germe en cause, chez ces animaux probablement porteurs et excréteurs, mais à sérologie positive résiduelle.

Ainsi, en dépit de l'absence de vérification formelle directe de l'isolement d'une souche de *R. conori*, chez les malades et leur entourage humain ou animal, l'étiologie rickettsienne est très probable sur la foi de la sérologie spécifique et de son contexte.

III. EPIDÉMOLOGIE

L'exclusion de la contamination indirecte par la classique piqûre de tique (BLANC et CAMINOPETROS (4)) ou la souillure d'une muqueuse — la conjonctive surtout — par l'éclatement du parasite paraît certaine à l'interrogatoire des malades, qui ne se rappellent ni avoir découvert l'arthropode sur leur corps, ni avoir souffert de la piqûre ou constaté une tache escarrotique de Pieri.

La contamination directe devient alors plausible :

● dans l'observation n° 1, par *l'inhalation* des squames alaires infectés, à partir des poules contaminées probablement par des tiques polyxènes, elles-mêmes fréquentes dans le foyer invétéré autochtone de la région lyonnaise. En outre, réfugiés devant les chasseurs, des lapins de garenne nichaient sous les locaux avicoles alors que les chiens, indemnes de tiques et de sérologie positive, doivent être éliminés du schéma épidémiologique. Le franchissement direct de l'ethmoïde rendrait intelligible cette encéphalite primitive ;

● dans l'observation n° 2, par *inhalation* de gouttelettes nasales émises par le chien infecté, dont la sérologie positive fut ultérieurement antibionégativée, et dont les troubles respiratoires, contemporains de ceux du malade, pourraient être rapportés à une phase évolutive de courte durée. En outre, la positivité sérologique,

faible mais apparemment significative, d'un contact antigénique de la femme et du fils du malade évoque une contamination familiale à partir d'une source virulente unique. Là encore, du reste, le lapin de garenne se retrouve comme éventuel contaminant du chien, dans la résidence secondaire suburbaine où la famille séjournait deux jours chaque semaine ;

● dans l'observation n° 3, par *l'inoculation* directe par morsure, génératrice, avant la localisation oculaire, de périphlébites des membres inférieurs.

La possibilité apparaît donc d'une transmission non entomologique de la fièvre boutonneuse, à partir des multiples foyers autochtones désormais décrits en France : Paris (CAMBASSEDES et coll. (7), FEUILLETTE (9), FOUQUET et coll. (11), RENAUD (22), MARTIN et coll. (17)), Sud-Ouest (CABROL (6), CAMPAN (8)), Bretagne (BREUIL et coll. (5)), Est et Lorraine (MELNOTTE et coll. (19), GIROUD et coll. (12), NEIMANN (20)), région lyonnaise (SEDALLIAN et coll. (23), SOHIER et BUISSIÈRE (24)).

La maladie, déjà polymorphe et de diagnostic difficile, pourrait alors s'étendre en milieu citadin autant que rural, sous forme d'une zoonose directe et indirecte, accidentelle, professionnelle et de loisir, en particulier en résidence secondaire suburbaine ou rurale (JOUBERT (15)).

Aussi une prophylaxie affermie doit-elle viser la désinsectisation générale, l'étiquage du chien, en particulier grâce au collier tiquicide, ainsi que le contrôle de la pullulation des lapins, en vérité largement assuré par la rémanence de l'épizootie de myxomatose de 1952.

CONCLUSIONS

1° Trois cas graves de Rickettsiose humaine à *R. conori* ont revêtu la forme d'une encéphalite primitive, dans l'Isère, d'une polyradiculonévrite, dans le Rhône, d'une thrombose simultanée de la veine et de l'artère centrales de la rétine, dans le Doubs.

2° La positivité sérologique de l'entourage familial ou animal (poule, chien, renard) s'associe à celle, isolée, des malades, pour suggérer la forte probabilité de l'étiologie rickettsienne, en dehors de tout isolement du germe.

3° La contamination humaine ne paraît pas impliquer la tique, mais semble avoir été directe par inhalation et morsure.

4° La maladie, implantée en France en de nombreux foyers, risque ainsi de s'étendre en milieu rural et citadin, et engage à promouvoir une prophylaxie contre cette zoonose grave.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALAJOUANINE (Th.), LHERMITTE (F.), CLAY (R.) et CORBIN (J.). — *Soc. Méd. Hôp., Paris*, **76**, 1960, 329-331.
2. AUBIN (H.). — *Méd. Trop.*, **5**, 1945, 54-64.
3. BERTOYE (A.), JOUBERT (L.) et GUILLERMET (F. N.). — *Bull. Soc. Sci. Vét., Lyon*, **70**, 1968, 229-239.
4. BLANC (G.) et CAMINOPETROS (J.). — *C. R. Acad. Sci. Paris*, **192**, 1931 1682-4.
5. BREUIL, LAFFERRE et MOLLARET. — *B. M. Soc. Méd. Hôp., Paris*, **33-3^c**, 1940, 600-602.
6. CABROL (J.). — Thèse Doct. Méd. Toulouse, 1955.
7. CAMBASSEDES (H.) et BOYER (J.). — *Paris Méd.*, **6**, 1945, 56-57.
8. CAMPAN (L.). — Thèse Doct. Méd. Toulouse, 1938.
9. FEUILLETTE (P.). — Thèse Doct. Méd. Paris, 1939.
10. FONTAN (P.) et BARBANCON (S.). — *Bull. Mém. Soc. Fr. Ophthalm.* **73**, 1960, 521-539.
11. FOUQUET (J.) et MORIN (M.). — *B. Soc. Méd. Hôp., Paris*, **66**, 1950, 80-82.
12. GIROUD (P.), CAPPONI (M.), DUMAS (N.) et coll. — *C. R. Acad. Sci., Paris*, **255**, 1962, 611-612.
13. HORSFALL (F. L.) et TAMM (I.). — *Viral and rickettsial infections of man*, 4^e éd. Pitman Med. Co, Londres, 1966.
14. JOUBERT (L.). — *Rev. Hyg. Med. Soc.*, **14**, 1965, 257-278.
15. JOUBERT (L.). — *Bull. Soc. Sci. Vet., Lyon*, **71**, 1969, 457-500.
16. LARRIBAUD (J.), CHEVREL (M.), COLONNA (P.), PIDOUX (A.), RENOUF (P.), ROUX (J.) et LEFEBVRE (R. Y.). — *Presse Méd.*, **70**, 1962, 527-530.
17. MARTIN (R.). — *Le Méd. Réserve*, **57**, 1961, 48-54.
18. MASBERNARD (A.) et coll. — *Presse Méd.*, **68**, 1960, 1656-1658, **69**, 1961, 1335-1339.
19. MELNOTTE (P.) et MENGUS (B.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, **49**, 1956, 609-612.
20. NEIMANN (N.). — *Soc. Méd.*, Nancy, 1951 (14 mars).
21. RANQUE (J.) et DEPIEDS (R.). — *Rev. Path. Gén. Comp. Paris*, **56**, 1956, 93-98.
22. RENAUD (Cl.). — *Sem. Hôp., Paris*, **59**, 1948, 1926-7.
23. SEDALLIAN (P.) et DALMAIS (J.). — *Rev. Pratic.*, **6**, 1956, 1937-1947.
24. SOHIER (R.) et BUISSIÈRE (J. et J.). — *Presse Méd.*, **62**, 1954, 1248-1251.
25. THOMAS (Ch.), CORDIER (J.) et ALGAN (B.). — *Bull. Mém. Soc. Fr. Ophthalm.*, **72**, 1959, 621-633.
26. ZDRODOVSKY (P. F.) et GOLINEVICH (E. H.). — *The Rickettsial diseases*, Pergamon Press Londres 1960.