

Veille épidémiologique

Comment un **syndrome grippal estival** peut révéler un premier cas d'**ehrlichiose granulocytaire** en France

Par **Jean-Claude George**, 9, rue de la Voie-Sacrée, 55220 Souilly. Email : Jean-Claude.George@wanadoo.fr

Résumé.

Les syndromes grippaux estivaux remarquables dans le centre de la Meuse depuis environ 3 ans viennent de recevoir une partie de leur explication avec la description d'un premier cas d'ehrlichiose granulocytaire humaine.

Le diagnostic a reposé sur l'observation du fait que les différents patients touchés par ce syndrome appartenaient au même groupe à risque : ils avaient en commun des activités professionnelles ou de loisirs, dans des forêts infestées de tiques *Ixodes ricinus*. Leurs sérologies de borréliose et d'arboviroses étaient négatives. Des études séro-épidémiologiques, effectuées récemment dans des populations à risque des zones boisées ouest-européennes, démontraient déjà la présence de l'agent de l'ehrlichiose granulocytaire notamment dans le quart nord-est de la France.

Le cas décrit est celui d'un ouvrier forestier de 50 ans ayant un syndrome grippal estival inexpliqué. Le cas clinique met en lumière l'existence d'une co-infection de l'ehrlichiose granulocytaire humaine avec la borréliose de Lyme. Le risque d'infection associée doit systématiquement être envisagé dans le cas de pathologies transmises par la morsure de tiques.

S'agissant a priori d'une pathologie émergente menaçant la santé publique, l'alerte a immédiatement été donnée au médecin inspecteur de santé publique.

La Commission de reconnaissance des maladies professionnelles a également été saisie en raison du caractère « présumé » professionnel de l'infection.

Rev Prat Med Gen 1999 (475) : 1715-7.

Observation

Monsieur Z., ouvrier forestier de 50 ans, consulte le 27 juillet 1998 pour un syndrome grippal apparu depuis 8 jours, associé à des douleurs insomniantes des membres inférieurs. Il n'a pour antécédents médicaux qu'une tendance dépressive et phobique et prend de temps à autre quelques comprimés de benzodiazépines.

À l'interrogatoire, on apprend que sa température est d'environ de 39 °C depuis le 20 juillet. Des diarrhées profuses ont été notées les 2 premiers jours. Le patient se plaint également de céphalées et de sueurs, mais ce sont les douleurs insupportables des membres inférieurs qui motivent sa consultation. Il indique par ailleurs que son métier l'expose à être mordu par les tiques régulièrement.

L'examen clinique est pauvre, l'inspection ne retrouve ni érythème migrant, ni tique ou lésion cutanée, ni adénopathie, splénomégalie ou aucun signe d'appel. L'auscultation cardiopulmonaire est normale. L'examen des membres inférieurs, lui aussi, reste muet : les réflexes ostéotendineux sont présents et symétriques, il n'y a pas de signe de Lasègue, la sensibilité et la force sont normales, les articulations ne sont ni rouges ni chaudes, sans épanchement. La douleur que le patient ressent dans les membres inférieurs est autant liée à des arthralgies qu'à des myalgies.

Compte tenu du contexte professionnel, de la saison, de l'absence d'épidémie en cours ou de voyage exotique récent, et de la clinique, il est demandé à Monsieur Z. de pratiquer sans délai un bilan biologique, principalement orienté sur les maladies transmises par les tiques. Le patient ne reparait que le 29 août 1998, car il se sent fatigué et se plaint toujours d'épisodes fébriles. Il n'a pas réalisé ses examens, inhibé par une peur phobique des aiguilles. L'examen clinique demeure totalement inchangé. Le prélèvement est réalisé immédiatement.

Les résultats sont les suivants : leucocytes 7 700 par mm³ ; hématies 4 910 000 par mm³ ; hémoglobine 15,9 g/100 mL ; plaquettes 241 000 par mm³ ; ASAT 23 UI/L ; ALAT 41 UI/L. Une antibiothérapie est prescrite dès que les résultats de la sérologie de borréliose sont connus (index VIDAS de BioMérieux = 3,25). Le choix se porte sur la doxycycline per os, à raison de 2 fois 100 mg par jour pendant 10 jours, afin de traiter une éventuelle rickettsiose associée.

La sérologie d'ehrlichiose est communiquée par le Centre national de référence des rickettsioses le 15 septembre 1998, avec des taux d'IgM à 0 et d'IgG à 200. La séroconversion à l'agent de l'ehrlichiose granulocytique humaine est donc tout à fait établie, mais l'absence d'IgM trahit une infection déjà ancienne.

Le patient dit avoir ressenti une amélioration clinique rapide sous doxycycline. La biologie de contrôle, effectuée le 3 octobre, a confirmé un taux d'IgG contre l'ehrlichiose stable, à 200, et un index VIDAS à 4,26 contre la borréliose de Lyme, la numération-formule sanguine et le bilan hépatique sont restés normaux.

LE TEST VIDAS : SÉRODIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE LYME

Le sérodiagnostic de borréliose de Lyme rendu par les laboratoires locaux est le test VIDAS de BioMérieux :

- négatif pour une valeur inférieure à 0,75 ;
- douteux pour des valeurs comprises entre 0,75 et 1,00 ;
- positif pour des valeurs supérieures à 1,00.

Toute interprétation sérologique nécessite deux prélèvements effectués à 3 ou 4 semaines d'intervalle.

L'approche diagnostique de la maladie de Lyme proposée par l'EUCALB et les CDC préconise maintenant, pour des raisons économiques, de pratiquer en première intention un test ELISA ou ELFA (test VIDAS) :

- en cas de négativité chez un patient fébrile, le test doit être répété à 3 ou 4 semaines ;

- si le test est douteux ou positif, un immunoblot, IgM et IgG, doit être demandé en raison des nombreux faux positifs (il existe de nombreuses réactions croisées non spécifiques avec les leptospiroses, les rickettsioses et certaines maladies auto-immunes). Les faux négatifs sont également fréquents, puisque seuls 25 à 50 % des patients ont une sérologie positive à la phase primaire de la borréliose. L'interprétation des résultats doit donc se faire en fonction du contexte clinique ;

- en cas de forte suspicion clinique de borréliose de Lyme, l'idéal serait de demander un immunoblot avec 4 espèces (incluant *Borrelia burgdorferi* s.s., *B. afzelii*, *B. garinii* et *B. valaisiana*).

Discussion

Une symptomatologie tout à fait comparable est décrite par les Nord-Américains depuis 1986. Il s'agit de l'ehrlichiose monocytique humaine, dont l'agent, *Ehrlichia chaffeensis*, a été isolé en 1990. L'ehrlichiose granulocytique humaine donne la même symptomatologie. Les Nord-Américains l'ont reconnue en 1994, mais son agent reste à identifier [1]. P. Brouqui, du Centre national de référence des rickettsioses (CNRS de Marseille) insiste sur la fréquence des séroconversions à l'agent de l'ehrlichiose granulocytique humaine dans les zones boisées européennes, y compris en France [2]. Les études séro-épidémiologiques nord-européennes parviennent aux mêmes conclusions, remarquant qu'il est hautement probable que des cas cliniques aigus soient méconnus [3].

Dans ce même canton meusien, 4 cas similaires ont été observés durant l'été 1997. Tous les patients ont été exposés aux morsures de tiques, et 3 se souvenaient d'avoir été mordus par des tiques dans les 3 semaines précédant l'épisode. Aucune étiologie n'a été retrouvée malgré les sérologies effectuées, y compris lors de l'hospitalisation de 2 des patients. Une élévation modérée des transaminases a pu être remarquée chez 2 patients.

Dans le cas de notre patient, la biologie pratiquée à retardement montre un taux d'IgG à 200. Si cette réponse importante traduit avec certitude une séroconversion à l'agent de l'ehrlichiose granulocytique humaine, l'absence d'IgM prouve une relative ancienneté de l'épisode. Les IgG peuvent persister jusqu'à 4 ou 5 ans. Bien que le diagnostic d'ehrlichiose granulocytique humaine aiguë soit très probable, il ne peut donc être confirmé de manière absolument formelle.

Les résultats de la sérologie d'ehrlichiose sont rendus environ 3 semaines après le prélèvement. La suspicion du diagnostic doit orienter le choix thérapeutique vers la doxycycline, malgré le risque de photosensibilisation. Compte tenu de la gravité potentielle de la maladie, le traitement doit être débuté sans délai, c'est-à-dire sans attendre les résultats de la sérologie.

La numération-formule sanguine du 29 août n'a montré ni thrombopénie ni leucopénie ou anémie, et la valeur des enzymes hépatiques était subnormale. Ces anomalies ne sont décrites que durant la première semaine d'ehrlichiose granulocytique humaine, en période aiguë. Ni le frottis san-

guin, ni la goutte épaisse n'ont été demandés ; en période aiguë ils auraient permis de rechercher des morulas intracytoplasmiques, dont la présence est pathognomonique de l'ehrlichiose. Il n'a pas été possible dans ce cas de déterminer si une tique était porteuse elle-même de co-infection, ou si le patient a été victime de 2 morsures différentes. Enfin, depuis la confirmation de ce cas d'ehrlichiose granulocytaire humaine, 2 autres sérologies ont été effectuées chez des patients à risque souffrant de fatigue et myalgies persistantes :

- le premier souffrait en 1997 d'une radiculite hyperalgique sur maladie de Lyme confirmée biologiquement. Sa sérologie d'ehrlichiose s'est avérée négative ;
- le second est un autre forestier, victime d'un syndrome grippal estival pour lequel il a été hospitalisé en 1997. En août 1998, la sérologie d'ehrlichiose montrait un taux d'IgG stable à 100, ce qui a accrédité la présence de l'agent de l'ehrlichiose granulocytaire humaine dans notre région.

Il est à craindre que d'autres cas cliniques ne viennent confirmer la présence de l'agent de l'ehrlichiose dans les mois à venir. S'il est prouvé que deux tiers de la population restent asymptomatiques lors de leur séroconversion, il faut cependant bien évaluer que pour les autres, le risque de morbi-mortalité de l'ehrlichiose granulocytaire humaine est de l'ordre de 10 %.

Conclusion

Monsieur Z. a été victime d'une borréliose de Lyme et les titres de séroconversion importants contre l'agent de l'ehrlichiose granulocytaire humaine font supposer que l'ehrlichiose a pu être concomitante. Cette co-infection est bien connue des Nord-Américains, qui la décrivent depuis quelques années. Cependant, la réalisation tardive des examens biologiques ne peut permettre de conclure. Selon toute vraisemblance, Monsieur Z. a été victime de morsures de tiques infectantes dans l'exercice de son travail. Il répond donc aux conditions médicales, professionnelles et administratives mentionnées dans les tableaux des maladies professionnelles et sa maladie doit être « présumée » d'origine professionnelle. Une déclaration de maladie professionnelle a donc été établie.

La maladie de Lyme figure bien au tableau des maladies professionnelles du régime agricole (sous le numéro 5B), mais pas l'ehrlichiose, puisqu'il ne paraît pas exister de précédent français à ce cas clinique. Conformément à l'article L.461-6 du code de la Sécurité sociale [... « Il (le médecin) doit également déclarer tout symptôme et toute maladie non compris dans cette liste mais qui présentent, à son avis, un caractère professionnel »], le dossier a été transmis au Comité de reconnaissance des maladies professionnelles qui devra statuer.

Un dossier a été adressé sans délai au médecin inspecteur de la DDASS, afin de l'informer et de lui permettre d'envisager une étude épidémiologique suivie, si besoin est des mesures de prévention, le précédent américain rendant crédible l'éventualité de l'extension d'une maladie menaçant la santé publique. ●

Références

1. Walker D, Dumler S. Emergence of the ehrlichioses as human health problems. *Emerging infectious diseases* 1996 ; 2 : 1996.
2. Parola P, Beati L, Cambon M, Brouqui P, Raoult D. Ehrlichial DNA amplified from *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in France. *J Med Entomol* 1998 ; 35 (2) : 180-3.
3. Lotric-Furlan S, Petrovec M, Avsic-Zupanc T *et al*. Human ehrlichiosis in central Europe. *Wien Klin Wochenschr* 1998 ; 110 (24) : 894-7.
4. Dumler JS. Clinical and pathogenic studies of human granulocytic ehrlichiosis. 12th international Conference on Lyme disease and other spirochetal and tick-borne disorders. New York, NY : 1999.
5. Doby JM, Chastel C. Pathologies humaines liées aux tiques (I). Viroses et rickettsioses. *Rev Prat MG* 1995 ; 303 : 23-5.
6. Doby JM, Chastel C. Pathologies humaines liées aux tiques (II), maladie de Lyme, tularémie, et piroplasmoses. *Rev Prat MG* 1995 ; 304 : 25-31.
7. Duffy J 2 autres noms *et al*. Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *Lancet* 1997 ; 8 : 349.
8. Schlesinger PA. Lyme disease: An update. *Hospital medicine Quadrant Health Com, Inc* 1998 ; 34 (7) : 26-30 ; 33-5.
9. Fingerle V, Goodman JL, Johnson RC, Kurtti TJ, Munderloh UG, Wilske B. Human granulocytic ehrlichiosis in southern Germany: increased seroprevalence in high-risk groups. *J Clin Microbiol* 1997 ; 35 (12) : 3244-7.
10. Petrovec M, Lotric Furlan S, Zupanc TA *et al*. Human disease in Europe caused by a granulocytic Ehrlichia species. *J Clin Microbiol* 1997 ; 35 (6) : 1556-9.
11. Direction générale de la protection de la santé, laboratoire de lutte contre la maladie. Surveillance de l'ehrlichiose, États du Connecticut et de New York, 1994-1997. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 15 août 1998 ; vol 24-16.
12. Van Doddenburgh A, Van Dam AP, Fikrig. Human granulocytic ehrlichiosis in western Europe. *N Engl J Med* 1999 ; 340, 15 : 1214.
13. 7^e Colloque sur le contrôle épidémiologique des maladies infectieuses. Institut Pasteur de Paris, 29 mai 1998. *Médecine et maladies Infectieuses*. Numéro spécial mai 1998 ; tome 28. 348-53.

Voir l'éditorial de J.N. Fiessinger « Quand un médecin généraliste dépiste une nouvelle maladie », p. 1689.

About a first case of human granulocytic ehrlichiosis in France revealed by a summer flu-like syndrom

The unexplained summer flu-like syndroms noticed in Meuse (north-east of France) those last 3 years have just received part of their explanation with the description of a first case of human granulocytic ehrlichiosis.

The diagnosis was based on the observation of the fact that the various patients touched by this syndrom all belonged to the same group at risk: they had in common professional or recreational activities in forests infested with *Ixodes ricinus* ticks. Their serologies for borreliosis and arboviroses were negative. Sero-epidemiologic studies recently carried out in high risk populations of the western-European wooded zones, had already showed the presence of the causative agent of human granulocytic ehrlichiosis in particular in the north-east quarter of France.

The case described is that of a forest workman aged 50 complaining with an unexplained summer flu-like syndrom. The clinical case highlights the existence of a coinfection of human granulocytic ehrlichiosis with Lyme borreliosis proving that other tick-bite diseases must systematically be considered as being potentially associated.

As this emergent pathology could be a threat for Public Health, the sanitary authorities were informed immediately, as well as the occupational authorities due to a possible occupational exposure.

Rev Prat Med Gen 1999 (475) : 1715-7.