

LES ANIMAUX RÉSERVOIRS ET VICTIMES DES *BARTONELLA*

ANIMAL RESERVOIRS AND PRIMARY HOSTS OF *BARTONELLA*

Par Henri-Jean BOULOUIS^{(1)*}, Geneviève MARIGNAC⁽¹⁾, Nadia HADDAD⁽¹⁾, Renaud MAILLARD⁽¹⁾ et Bruno CHOMEL⁽²⁾
(mémoire présenté le 3 avril 2008)

RÉSUMÉ

Les *Bartonella* sont des bactéries hémotropes infectant de nombreux mammifères domestiques ou sauvages, et plusieurs d'entre elles sont directement incriminées comme agents de zoonoses. On connaît actuellement 27 espèces ou sous-espèces de *Bartonella*. Les animaux domestiques et sauvages représentent un réservoir important des *Bartonella*, mais l'homme est l'unique réservoir pour deux d'entre elles. L'état de réservoir se caractérise par une bactériémie au long cours, éventuellement accompagnée de récurrence(s). Le chat a longtemps été considéré comme un hôte réservoir n'exprimant pas de symptômes, mais des preuves directes et indirectes (sérologiques) indiquent que cette espèce peut aussi être affectée par *Bartonella*. Le chien est plutôt considéré comme un hôte accidentel, avec un tableau clinique se rapprochant de celui de l'homme. Les symptômes les plus courants chez ces deux espèces sont ceux d'endocardites, d'atteintes oculaires, neurologiques, articulaires ou rénales, voire cutanées, associées à des manifestations générales. Des endocardites sont aussi décrites chez les bovins. Au sein des réservoirs, la transmission se fait principalement par l'intermédiaire d'arthropodes hématophages, comme la puce du chat (*Ctenocephalides felis*), les tiques (du genre *Ixodes*) ou les mouches piqueuses (*Hippoboscidae*).

Le diagnostic de ces infections chez les animaux réservoirs s'appuie sur l'hémoculture, la sérologie et la recherche de l'ADN (par PCR) à partir de différents prélèvements. Puisqu'il n'existe pas de vaccins, la prévention de l'infection chez les carnivores consiste essentiellement à lutter contre les acariens grâce à des traitements adaptés. Le traitement de ces infections chez les animaux reste aléatoire et ne permet pas une éradication définitive de la bactérie.

Mots-clés : *Bartonella*, maladie des griffes du chat, réservoirs, zoonose.

(1) École Nationale Vétérinaire d'Alfort, 7 avenue du Gal de Gaulle, 94704, Maisons Alfort, Cedex.

(2) Department of Population Health and Reproduction, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis, CA, 95616, USA.

* Auteur correspondant : UMR BIPAR, ENVA, 7 avenue du Gal de Gaulle, 94704, Maisons Alfort, Cedex. hjboulouis@vet-alfort.fr Tel 0 143 967 155
Fax 0 143 967 299.

SUMMARY

Bartonella are hemotropic bacteria that infect numerous wild and domestic mammals, and some are directly responsible for zoonotic infections. There are 27 currently known species or subspecies of *Bartonella*. Wild and domestic animals represent a large reservoir for Bartonellae, but man is the unique reservoir for two species. Reservoirs are characterized by a long-lasting bacteremia, sometimes with recurrences. Cats have long been considered as an asymptomatic reservoir of *Bartonella*, but direct and indirect (serological) evidence indicate that they too can be affected by *Bartonella* infection. Dogs are considered as accidental hosts for *Bartonella*, and clinical features in this species are very similar to those seen in man. The most frequent signs reported in dogs and man include endocarditis, ocular, neurologic, articular, renal, and even skin disorders, as well as systemic manifestations. Endocarditis has also been described in cattle. In reservoir species, the main vectors of *Bartonella* are hematophagous arthropods, such as cat flea (*Ctenocephalides felis*), ticks (genus *Ixodes*), or the louse-fly (*Hippoboscidae*).

Blood culture, serology and PCR are used for the diagnosis of *Bartonella* infection in reservoir hosts. As no vaccines are available, prevention in carnivores relies mostly on appropriate tick and flea control. The outcome of the treatment of these infections remains uncertain and does not result in complete bacterial eradication.

Key words: *Bartonella*, cat scratch disease, reservoirs, zoonosis.

INTRODUCTION

Les *Bartonella* sont des bactéries Gram négatif connues depuis le début du XX^{ème} siècle et responsables de maladies variées chez l'homme et les animaux. Chronologiquement, c'est l'homme qui le premier a été identifié comme victime de cette bactérie et deux maladies importantes sont associées à ce genre : la maladie de Carrion due à *Bartonella bacilliformis* (décrite en 1909) et la fièvre des tranchées ou fièvre des cinq jours due à *Rochalimea (Rickettsia) quintana* (décrite en 1915). Parallèlement à ces découvertes bactériologiques, des observations microscopiques de bactéries hémotropes chez des animaux comme les bovins ou le chien ont été effectuées sans conduire à des isollements. Les auteurs les dénomment, en général, *Haemobartonella* en hommage à Alberto Barton. Enfin vers la fin de la première moitié du XX^{ème} siècle, *B. vinsonii* est isolée de rongeurs. Il faut attendre 1992 (Regnery *et al.* 1992 ; Koehler *et al.* 1994), et l'identification de la bactérie responsable de la maladie des griffes du chat (*R. henselae*) puis son isolement, pour assigner aux animaux, un rôle de réservoir de ce qui devient (Birtles 1995) le genre *Bartonella*, regroupant les anciennes dénominations de *Rochalimea*, *Bartonella* et *Grahamella*. Des 25 espèces décrites à ce jour, seules deux ont pour réservoir indubitable, l'homme. Les autres, agents de zoonoses ou non, sont hébergées par les animaux. Parallèlement aux trois maladies identifiées depuis le début du XX^{ème} siècle chez l'homme, se sont ajoutées une série de manifestations cliniques isolées qui permettent de qualifier ces maladies d'émergentes ou de ré-émergentes (Boulouis *et al.*

2005a). Certains des tableaux cliniques décrits chez l'homme ont pu être retrouvés chez les animaux, qu'il s'agisse des réservoirs habituellement considérés comme porteurs sains ou d'hôtes accidentels, qui, au même titre que l'homme, sont susceptibles de développer des symptômes parfois graves. Le genre *Bartonella* est constitué de bactéries hémotropes qui persistent au sein de réservoirs mammifères grâce à une biologie particulière et une transmission par le biais de vecteurs arthropodes hématophages variés. La difficulté certaine de culture des Bartonelles explique sans doute la description tardive de bon nombre de ces espèces et le rôle central de la biologie moléculaire dans leur découverte et dans le diagnostic actuel des infections (PCR). Ainsi *B. henselae* a été retrouvée chez des soldats lors de la retraite de Russie de l'armée napoléonienne dans un charnier à Vilnius ou dans des poux retrouvés dans leur uniforme (Raoult *et al.* 2006).

GÉNÉRALITÉS SUR LES BARTONELLA

Les Bartonelles sont de petits bacilles Gram négatif, intracellulaires facultatifs, se localisant dans les globules rouges et sans doute dans les cellules endothéliales. La liste des 27 espèces et sous-espèces actuellement décrites dans la littérature est présentée dans le **tableau 1**. La spécificité d'hôte n'est pas stricte même si l'isolement d'une espèce en dehors de son réservoir et chez un individu sain est relativement rare : *B. bovis* a été initialement isolée du chat sous le nom de *B. weissii*, *B. quintana* a été isolée de chat ou de chien et il existe de multiples portages

<i>Bartonella</i>	Réservoir Principal	Vecteur Principal
<i>B. alsatica</i>	Lapin (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	Inconnu
<i>B. australis</i>	Kangourou (<i>Macropus giganteus</i>)	Inconnu
<i>B. bacilliformis</i> ***	Homme	Phlébotome (<i>Lutzomia</i> sp)
<i>B. bovis</i> *,**	Bovin (<i>Bos taurus</i>), ruminants	Hippoboscidae ?
<i>B. birtlesii</i>	<i>Apodemus</i> sp	Puces (<i>Ctenocephthalmus nobilis</i>)
<i>B. capreoli</i>	Chevreuil (<i>Capreolus capreolus</i>)	Hippoboscidae (<i>Lipoptena</i>)
<i>B. chomelii</i>	Ruminants	Inconnu
<i>B. clarridgeiae</i> **	Chat (<i>Felis catus</i>)	<i>Ctenocephalides felis</i>
<i>B. doschiai</i>	<i>Microtus agrestis</i>	
<i>B. elizabethae</i> **	Rat (<i>Rattus norvegicus</i>)	<i>Xenopsylla cheopis</i>
<i>B. grahamii</i> *,**	Micromammifères sauvages (<i>Clethrionomys glareolus</i> , <i>Microtus agrestis</i> , <i>Apodemus flavicollis</i>)	Puces
<i>B. henselae</i> *,**	Chat (<i>Felis catus</i>)	<i>Ctenocephalides felis</i>
<i>B. koehlerae</i> **	Chat (<i>Felis catus</i>)	<i>Ctenocephalides felis</i>
<i>B. melophagi</i>	Mouton (<i>Ovis aries</i>)	<i>Melophagus ovinus</i>
<i>B. phoceensis</i>	Rat (<i>Rattus norvegicus</i>)	Puces
<i>B. quintana</i> ***	Homme	<i>Pediculus humanus corporis</i>
<i>B. rattimassiliensis</i>	Rat (<i>Rattus norvegicus</i>)	Puces ?
<i>B. rochalimae</i> **	Renards roux et gris	Inconnu
<i>B. schoenbuchensis</i>	Chevreuil (<i>Capreolus capreolus</i>)	Hippoboscidae (<i>Lipoptena</i>)
<i>B. talpae</i>	Taupe (<i>Talpa</i>)	
<i>B. tamiae</i> **	Inconnu	Inconnu
<i>B. taylori</i>	Micromammifères sauvages	Puces ?
<i>B. tribocorum</i>	Rat (<i>Rattus norvegicus</i>)	Puces ?
<i>B. vinsonii</i>		
subsp. <i>vinsonii</i>	Micromammifères sauvages	Puces ?
subsp. <i>berkhoffii</i> *,**	Coyote (<i>Canis latrans</i>)	Inconnu (<i>Ixodes</i> spp ?)
subsp. <i>arupensis</i> **	<i>Peromyscus leucopus</i>	Inconnu (Puces ?, tiques ?)
<i>B. waschoensis</i> *,**	Écureuil fouisseur de Californie (<i>Spermophilus beecheyii</i>)	Inconnu (Puces ?)

• * : pathogène animal
 • ** : agent de zoonose
 • *** : pathogène humain

Tableau 1 : Espèces et sous-espèces de *Bartonella*, hôtes principaux et vecteurs.

chez les rongeurs. Les renards (gris et roux) sont réservoirs d'une nouvelle espèce zoonotique *B. rochalimae*, proche de *B. clarridgeiae*. Enfin, plusieurs espèces ou variants dénommés *B. henselae*-like ont été isolés de félidés sauvages ou de zoo (Chomel *et al.* 2006) et de nombreuses souches isolées de réservoirs rongeurs sont en cours de description (Jardine *et al.* 2005). Parmi ces espèces ou sous-espèces, 14 sont des agents de zoonoses. La culture de ces bactéries est laborieuse. La plupart des espèces croissent à 35 °C sous 5 % de CO₂ sur gélose au sang frais et donnent des colonies visibles en deux à quatre semaines. Des milieux de culture liquides, relativement complexes, sont maintenant disponibles (Maggi *et al.* 2005).

B. henselae est l'espèce de *Bartonella* pour laquelle les outils de typage sont les plus développés. Deux génotypes, (Houston-1 (type I) et Marseille (anciennement BATF) (type II)) (Drancourt *et al.* 1996) ont été initialement décrits. Ces deux génotypes sont associés à des propriétés antigéniques différentes ainsi qu'à des profils pathologiques distincts (Chang *et al.* 2002). Le typage moléculaire des souches de *B. henselae* à des fins épidémiologiques s'est diversifié et s'appuie sur de nombreuses techniques (Pulse Field Gel Electrophoresis ou PFGE, PCR-RFLP,...). Actuellement, deux techniques présentent le plus d'efficacité dans la discrimination des souches de *B. henselae*: la MST (Multilocus sequence typing) et la MLVA (Multiple Locus Variable number tandem repeat Analysis) (Monteil *et al.* 2007). Quatre génotypes ont été identifiés pour *B. vinsonii berkhoffii*: les types I, II, et III sont localisés aux Etats-Unis, le type III en Europe et le type IV au Canada (Maggi *et al.* 2006). Le développement de ces techniques a bénéficié du séquençage du génome des principales espèces. Actuellement, les génomes de *B. henselae*, *B. quintana*, *B. bacilliformis*, *B. tribocorum* et *B. birtlesii* sont disponibles. Il est intéressant de constater que *B. quintana* (1,581,384 bp), adaptée à l'homme, dériverait de *B. henselae* (1,931,047 bp) (Alsmark *et al.* 2004).

LES ANIMAUX RÉSERVOIRS

Définition

Les hôtes réservoirs de *Bartonella*, homme ou animal, sont caractérisés par une bactériémie au long cours, pouvant présenter des récurrences. Mise à part l'espèce humaine, réservoir de *B. quintana* et de *B. bacilliformis*, les espèces animales réservoirs appartiennent principalement à trois groupes de mammifères : les carnivores, les ruminants et les rongeurs (tableau 1). Le rôle du chien comme réservoir possible de Bartonelles est controversé. En effet, le nombre de chiens sains pour lesquels un isolat de *Bartonella* a été obtenu, est très réduit (Gundi *et al.* 2004). D'autres animaux commencent à être identifiés comme réservoirs tel le kangourou, *Macropus giganteus*, réservoir de *B. australis* (Fournier *et al.* 2007). Jusqu'à présent, *Bartonella* n'a pas été isolée des oiseaux mais de l'ADN de *Bartonella* a été retrouvé dans le sang d'animaux marins (marsoins et tortues) (Maggi *et al.* 2005; Valentine *et al.* 2007) ou chez le cheval (Jones *et al.* 2008).

Les caractéristiques de cette bactériémie au long cours sont bien décrites chez le chat infecté par *B. henselae* ou *B. clarridgeiae*. Le nombre de bactéries recensées au cours de l'infection débute varie de quelques unités à plus de 10^6 bactéries par ml de sang. La durée de la bactériémie chez le chat varie de quelques mois à plusieurs années selon l'espèce et la souche de *Bartonella* étudiée. Les récurrences consistent en l'apparition de pics de bactériémie détectables après la disparition de la bactériémie primaire (figure 1) (Yamamoto *et al.* 2002).

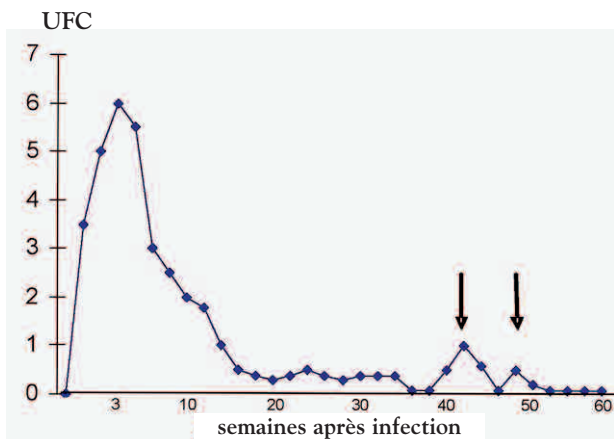


Figure 1 : Évolution de la bactériémie après infection expérimentale d'un chat par *Bartonella henselae* (d'après Yamamoto *et al.* 2002). (UFC : Unité formant colonie ; les chiffres représentent des puissances de 10, les flèches indiquent les récurrences).

Mécanismes à l'origine de la persistance de l'infection

Chez les hôtes réservoirs, la persistance de la bactérie est liée d'une part à sa capacité à pénétrer et se multiplier dans les érythrocytes et les cellules endothéliales et d'autre part, à des mécanismes d'échappement à la réponse immunitaire. La présence de *Bartonella* dans les érythrocytes a été démontrée pour différentes espèces dont *B. henselae* et *B. clarridgeiae* (Rolain *et al.* 2004). Les mécanismes impliqués dans cette pénétration sont d'origine bactérienne. L'infection au long cours des érythrocytes, cellules à durée de vie limitée, suppose une source d'infection permanente, représentée par des cellules infectées chroniquement. Les cellules endothéliales pourraient jouer ce rôle, compte tenu du tropisme marqué des *Bartonella* pour ces cellules (Dehio 2005). Cette pérennisation intracellulaire expliquerait la coexistence d'une bactériémie et d'une réponse immunitaire humorale spécifique et partiellement protectrice. Un certain nombre de molécules de surface des *Bartonella* sont l'objet, *in vivo*, d'une variation de structure au cours du temps. Cette variation a été démontrée pour une famille de molécules membranaires Vomp (Variable outer membrane protein), ayant des fonctions d'adhésines, de *B. quintana* (Zhang *et al.* 2004). Ce mécanisme d'échappement à la réponse immunitaire humorale, a été démontré pour BadA (*Bartonella* adhesin) chez *B. henselae* (Riess *et al.* 2007). Enfin, la réponse immunitaire cellulaire est, elle aussi, sollicitée. L'interleukine

10, synthétisée aussi bien chez des patients infectés chroniques par *Bartonella quintana* (Capo *et al.* 2003) qu'après infection expérimentale de souris par *B. henselae* (Kabeya *et al.* 2007), participerait par son effet immunosuppresseur à l'installation de la bactériémie.

Prévalence de l'infection

En France, le pourcentage de chats bactériémiques pour *B. henselae* et *B. clarridgeiae* varie entre 8 % et 16,5 % pour les chats domestiques et entre 53 et 62 % pour les chats errants (Heller *et al.* 1997 ; Gurfield *et al.* 2001). Une enquête a permis de montrer que la séroprévalence variait de 10 % à 71 % en fonction des régions françaises (Boulouis *et al.* 2005b). De même, les génotypes de *B. henselae* semblent présenter des variations régionales : le type Marseille serait dominant en Europe de l'Ouest (où il représenterait de 30 à 50 % des souches isolées) et dans l'Ouest des USA, mais en proportions équivalentes avec le type Houston-I dans l'Est des USA. En revanche, le type Houston-I est largement dominant en Asie du Sud-Est (Boulouis *et al.* 2005b). La prévalence des bovins français bactériémiques pour *B. bovis* avoisine 50 %, tous âges confondus (Maillard *et al.* 2006). Elle varie de quelques pourcents chez les veaux de plus de 8 mois (âge d'apparition de la bactériémie) à plus de 90 % chez les génisses âgées de 1 à 2 ans. 30 % des animaux de plus de 7 ans sont bactériémiques. Cette bactériémie dure au moins 8 mois. Décrites chez des cervidés de parcs zoologiques (*Cervus* spp), la bactériémie peut atteindre jusqu'à 95 % des chevreuils sauvages (Maillard *et al.* 2004). Les coyotes semblent le réservoir principal de *B. vinsonii berkhoffii* aux Etats Unis, avec 35 % des coyotes californiens séropositifs et, dans une zone fortement infectée, 28 % des coyotes testés bactériémiques (Chang *et al.* 2000).

Les rongeurs et micromammifères sauvages hébergent de nombreuses espèces de *Bartonella*, plusieurs d'entre elles pouvant être hébergées par la même espèce de mammifère (Kosoy *et al.* 2003 ; Bown *et al.* 2004).

La séroprévalence de l'infection à *B. vinsonii berkhoffii* chez les chiens de compagnie est relativement faible, inférieure à 3 %-5 % dans plusieurs études effectuées aux Etats-Unis et en Europe (Boulouis *et al.* 2005b ; Henn *et al.* 2005). Cette situation contraste avec les études menées en régions tropicales où la prévalence en anticorps anti-*B. vinsonii berkhoffii* est beaucoup plus élevée, allant d'environ 18 % à l'Île de la Réunion (Muller *et al.* 2004) à 38 % en Thaïlande et jusqu'à plus de 50 % en Afrique subsaharienne (Boulouis *et al.* 2005b). Comme pour les chats, la prévalence est plus importante chez les chiens errants que chez les chiens domestiques : 4 % des chiens domestiques marocains (1/24) sont séropositifs pour *B. vinsonii berkhoffii* contre 36 % (8/22) à 47 % (47/101) des chiens errants marocains (Henn *et al.* 2006).

Modes de transmission

Au sein d'un réservoir, la transmission des Bartonelles est assurée par différents mécanismes. Les arthropodes hématophages constituent les vecteurs majeurs des Bartonelles chez les

réservoirs. Ils contribuent à exporter les bactéries du flux sanguin, assurer leur multiplication et à inoculer les bactéries au cours de la morsure d'un hôte. La relative spécificité des ectoparasites pour leur hôte vertébré, participe sans doute à la spécificité des *Bartonella* pour leur hôte mammifère.

La puce du chat (*Ctenocephalides felis*) est indispensable pour maintenir l'infection dans la population féline (Chomel *et al.* 1996). *B. henselae* peut se multiplier dans le système digestif des puces et survivre quelques jours dans les déjections des puces infectées (Higgins *et al.* 1996). Les chats inoculés avec des déjections de puces deviennent bactériémiques (Foil *et al.* 1998). Ces résultats conduisent à l'hypothèse d'une transmission de *Bartonella* par le biais de l'inoculation de déjections pulicidiennes qui se produit soit par les puces elles-mêmes soit lors d'une effraction cutanée (griffure, morsure,...). Chez les chats infectés expérimentalement, aucune transmission directe entre chats par griffure ou morsure n'a pu être mise en évidence (Chomel *et al.* 1996). Il semble donc que cela n'est pas un mode de transmission classique même si la mise en évidence d'ADN de quatre espèces de *Bartonella* dans la cavité buccale de chiens Labrador (*B. bovis*, *B. henselae*, *B.v.berkhoffii*, *B. quintana*) rend ce mode de transmission possible (Duncan *et al.* 2007).

La puce *Ctenophthalmus nobilis nobilis* est un vecteur identifié de *Bartonella* de rongeurs (Bown *et al.* 2004).

La transmission des *Bartonella* au sein des réservoirs ruminants s'effectue sans doute par des arthropodes hématophages tels que des tiques ou des mouches piqueuses (*Tabanidae*, *Stomoxidae*, *Hippoboscidae*,...). Les principaux représentants de cette dernière famille sont associés de façon privilégiée à une espèce de ruminants donnée (**tableau 1**) et joue sans doute un rôle important dans la transmission : 70 à 100 % des *Hippoboscidae* suspectés d'intervenir chez les ruminants sont porteurs d'ADN de *Bartonella*. (Halos *et al.* 2004). De l'ADN de *B. henselae* a été détecté à partir d'une mouche piqueuse en Californie (Chung *et al.* 2004). Différentes données suggèrent que les tiques peuvent aussi jouer un rôle dans la transmission. En effet, de l'ADN de *B. henselae* a été détecté dans des tiques prélevées sur des personnes, mais aussi dans des tiques adultes avant tout repas sanguin aussi bien en Amérique du Nord qu'en Europe (Boulouis *et al.* 2005b). Quelques cas humains d'infection à *B. henselae* ayant comme commémoratif une morsure de tique ont aussi été publiés. Des résultats récents mettent en avant les tiques comme vecteur principal le plus probable : de l'ADN de *B. vinsonii berkhoffii* a été trouvé dans des espèces de tiques inféodées aux chiens (Boulouis *et al.* 2005b) et des chiens séropositifs pour *Babesia* et *Borrelia* dont le vecteur exclusif est *Ixodes* le sont aussi pour *B. vinsonii berkhoffii* (Kordick *et al.* 1999). Enfin, la tique *Ixodes ricinus* est compétente pour la transmission de *B. henselae* (Cotte *et al.* 2008 accepté pour publication)

La transmission transplacentaire de *Bartonella*, établie chez les rongeurs n'a été mise en évidence ni chez le chat ni chez les bovins (Boulouis *et al.* 2001 ; Maillard *et al.* 2006).

ASPECTS CLINIQUES DES INFECTIONS À *BARTONELLA* CHEZ LES ANIMAUX

Conséquences de l'infection chez les réservoirs

Le Chat a longtemps été considéré comme un porteur sain de l'infection à *B. henselae* et *B. clarridgeiae* et les infections expérimentales vont plutôt dans ce sens. La reproduction d'une bactériémie s'accompagne rarement de symptômes. Ainsi selon les expérimentateurs, il a pu être décrit un épisode fébrile associée à une adénopathie et/ou un dysfonctionnement neurologique (léthargie, anorexie, douleur musculaire) ainsi qu'une lésion au point d'injection (O'Reilly *et al.* 1999) ; la présence de troubles de la reproduction (portée de petite taille ou absence de gestation malgré des accouplements répétés (Guptill *et al.* 1998) ; une anémie transitoire et des anomalies du fonctionnement du système nerveux central (changement de comportement : léthargie, regard fixe, non réponse aux stimulus de l'environnement, défauts postural ou de proprioception (Kordick *et al.* 1997). Mais de tels signes ne sont pas détectés systématiquement et dépendent sans doute de la souche utilisée.

Cependant, un cas d'endocardite consécutif à une infection naturelle par *B. henselae* a été récemment décrit, rendant caduque cette notion de réservoir asymptomatique (Chomel *et al.* 2003 a).

D'autre part, chez les populations félines soumises à une infection naturelle, la présence d'anticorps contre *B. henselae* a été associée de façon significative à des infections rénales et urinaires, des stomatites ou des lymphadénopathies (Glaus *et al.* 1997). De plus, chez les populations félines porteuses du virus FIV, les fréquences significativement plus élevées de lymphadénopathies et de gingivites chez les séropositifs pour *Bartonella* suggèrent une association entre cette co-infection et ces deux pathologies (Ueno *et al.* 1996). Enfin différents auteurs (Lappin *et al.*, 2000) ont décrit des cas d'uvéïte pour lesquelles *B. henselae* peut être incriminée sur des bases sérologiques ou par PCR à partir de liquide de la chambre antérieure de l'œil. Cependant, compte tenu de la fréquence de la bactériémie dans cette espèce, la démonstration de l'implication de *B. henselae* est difficile.

Chez les bovins, deux cas d'endocardite bovine à *Bartonella bovis* viennent d'être récemment décrits dans une série portant sur 22 cas (Maillard *et al.* 2007). Il s'agissait d'endocardites atteignant les valves aortique et mitrale d'animaux âgés respectivement de 13 et 15 ans. L'une d'entre elles était une découverte d'autopsie après une mort subite, l'autre avait été diagnostiquée à partir de symptômes classiques d'endocardite (amaigrissement et baisse de l'état général, auscultation cardiaque anormale). Une association positive entre séroconversion et avortement tardif aurait aussi été mise en évidence (Maillard *et al.* 2006). Cependant, ces résultats demandent à être confirmés.

L'utilisation d'un modèle murin d'infection au long cours a permis de démontrer le rôle potentiel de l'infection par *Bartonella* dans la résorption fœtale (Boulouis *et al.* 2001).

Conséquences de l'infection chez les hôtes accidentels

Les manifestations cliniques des bartonelloses commencent à être bien décrites chez le Chien qui exprime un tableau clinique voisin de celui de l'homme (**tableau 2**).

Symptômes	Homme	Chien
Bactériémie chronique	Bq, Bh	Bvb
Fièvre prolongée	Bq, Bh	Bvb
Léthargie, perte de poids, anorexie,	nd	Bvb
Lymphadénite, rhinite granulomateuses	Bh	Bvb
Angiomasose bacillaire et périose	Bq, Bh, Bb	Bh
Endo/Myocardite, Arythmie	Bq, Bh, Be, Bva, Bw, Bk, Ba	Bvb, Bw, Bc, Bq
Symptômes neurologiques	Bh, Bva	Bvb
Encéphalite	Bh	nd
Arthrite, douleurs articulaires	Bh	Bh
Uvéite et lésions oculaires	Bg, Bh	Bh
Glomérulonéphrite	Bh	nd

Ba : *B. alsatica*; Bb : *B. bovis*; Bc : *B. clarridgeiae*; Be : *B. elizabethae*; Bg : *B. grahamii*; Bh : *B. henselae*; Bk : *B. koelherae*; Bq : *B. quintana*; Bva : *B. vinsonii arupensis*; Bvb : *B. vinsonii berkhoffii*; Bw : *B. washoensis*.
nd : non décrit

Tableau 2 : Aspects cliniques des infections à *Bartonella* chez l'Homme et le Chien.

Les endocardites constituent les premières manifestations cliniques des bartonelloses à avoir été décrites chez le Chien (Breitschwerdt *et al.* 1995). Les Bartonelles constituent, selon des enquêtes rétrospective ou prospective, environ de 19 % (6/31) (Sykes *et al.* 2006) à 28 % (5/18) (Mc Donald *et al.* 2004) des causes d'endocardites dans cette espèce. Les principales valves atteintes sont les valves aortiques et, dans une moindre mesure, les valves mitrales, les deux pouvant être atteintes simultanément (Breitschwerdt *et al.* 1995). Une absence de fièvre est généralement signalée. Il existe une corrélation négative entre la présence d'une endocardite à *Bartonella* et la survie de l'animal, contrairement aux autres causes d'endocardites (Sykes *et al.* 2006). Les espèces de bartonelles le plus souvent incriminées sont *B. vinsonii berkhoffii*, *B. clarridgeiae* ou *B. clarridgeiae-like* (Chomel *et al.* 2001 ; Sykes *et al.* 2006). Une endocardite mitrale à *B. washoensis* a été récemment décrite (Chomel *et al.* 2003 b). Ces endocardites peuvent être accompagnées par de l'arythmie, une myocardite multifocale, des syncopes, (Breitschwerdt *et al.* 1999). D'autres manifestations ont été recensées, mais semblent plus rares. Il s'agit en premier lieu d'at-

teintes granulomateuses ayant des localisations variées : lymphadénites granulomateuses avec fièvre, adénite et rhinite granulomateuse avec une inflammation multifocale (jetage nasal séreux) (Pappalardo *et al.* 2000), hépatite granulomateuse, avec augmentation des enzymes hépatiques et dysfonctionnement, due à *B. henselae*, fibrose et hépatite lymphocytaire avec accumulation de cuivre due à *B. clarridgeiae* (Gillespie *et al.* 2003), maladie granulomateuse généralisée incluant rate, cœur, ganglions, foie, reins, poumons, médiastin, et glandes salivaires (*B. henselae*), métaplasie des glandes salivaires (*B. vinsonii berkhoffii*) (Saunders & Monroe 2006). De façon plus anecdotique, un cas de périose hépatique avec distension abdominale et faiblesse généralisée accompagné d'ascite et de multiples nodules hépatiques et des structures de types kystique a été décrit par Kitchell (Kitchell *et al.* 2000). Enfin, un épistaxis accompagné systématiquement d'une thrombocytopénie a été décrit chez trois chiens incriminant *B.v. berkhoffii* ou *B. henselae* (Breitschwerdt *et al.* 2005) Par ailleurs, des études épidémiologiques démontrent des associations entre une sérologie positive et différents tableaux cliniques : douleur articulaire, arthrite, jetage nasal, épistaxis, splénomégalie (Henn *et al.* 2005) ou une thrombocytopénie et une neutrophilie (Goodman & Breitschwerdt 2005), anémie hémolytique immune, méningo-encéphalite granulomateuse ou neutrophilique, polyarthrite neutrophilique, vascularite cutanée ou uvéite. (Breitschwerdt *et al.* 2004; Goodman & Breitschwerdt 2005). Enfin, des uvéites antérieures, unilatérales ou bilatérales associées à une choroidite ont aussi été associées à une sérologie positive pour *B. vinsonii berkhoffii*. (Michau *et al.* 2003 ; Breitschwerdt *et al.* 2004). Compte tenu de ces différents tableaux cliniques, le Chien pourrait constituer un excellent modèle pour les infections humaines à *Bartonella*, puisque les manifestations (**tableau 2**) dans cette espèce sont assez similaires au tableau clinique chez l'Homme et que les espèces de *Bartonella* incriminées chez le chien sont aussi celles qui ont été identifiées comme pathogènes dans l'espèce humaine.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic des infections à *Bartonella* repose sur des tests sérologiques et/ou sur la mise en évidence de la bactérie. L'immunofluorescence indirecte (IFI) reste la technique de choix pour établir un diagnostic indirect d'infection. Des antigènes sous forme de cellules infectées par *B. henselae* et/ou *B. quintana* sont commercialisés. Une analyse sérologique vis-à-vis d'autres espèces de *Bartonella* peut être réalisée par certains laboratoires de recherche. Quelles que soient les espèces atteintes, les titres IgG constatés lors d'endocardites sont élevés, en général égaux ou supérieurs au 1/800. Un tel titre a été proposé récemment comme un des critères majeurs de diagnostic d'endocardite (Brouqui *et al.* 2006). Cependant, des réactions sérologiques croisées entre espèces de *Bartonella* et *Coxiella burnetii* ou *Chamydia pneumoniae* ont été décrites. De plus, un certain nombre d'auteurs font état d'isolement de souche de *B. henselae* chez des porteurs humains ou animaux par ailleurs

séronégatifs (Boulouis *et al.* 2005b). La sérologie est d'intérêt plus limité dans les espèces réservoirs, en particulier féline : une sérologie positive ne renseigne pas sur l'état bactériémique de l'animal et n'est pas suffisante pour affirmer la concomitance d'une bactériémie. La culture peut être mise en œuvre à partir de sang prélevé sur EDTA ou de tout autre prélèvement réalisé stérilement (biopsie ganglionnaire, pièce d'exérèse, pus, ...). Le prélèvement de sang en attente d'acheminement peut être congelé.

L'isolement, qui s'effectue sur gélose enrichie au sang frais de lapin ou de cheval et demande plusieurs semaines, donne satisfaction lorsqu'on cherche à dépister la bactériémie chez des réservoirs. Il est décevant, de même que la culture à partir d'autres prélèvements, chez les hôtes accidentels. Cependant, une pré-culture en milieu liquide (Maggi *et al.* 2005) peut être pratiquée, couplée à l'isolement ou à la PCR. Ce type de technique utilisant un milieu relativement complexe a permis d'augmenter la sensibilité de détection chez les espèces non réservoirs (Breitschwerdt *et al.* 2006 ; Jones *et al.* 2008).

L'identification des souches isolées s'appuie sur le temps de culture, l'aspect macroscopique et microscopique de la souche et sur la biologie moléculaire, seule susceptible d'établir définitivement l'identification à l'espèce. L'amplification de gènes par PCR simple ou emboîtée constitue une méthode déterminante pour la mise en évidence de ce genre. Elle est réalisée directement à partir de différents prélèvements (ganglions lymphatiques, valve cardiaque, abcès hépatique, voire du sang complet non coagulé) ou de la souche isolée. Les gènes ou portion de gènes fréquemment utilisés pour une amplification spécifique sont nombreux : ARNr 16S, citrate synthase (*glcA*), *pap31*, ... Une identification en une étape a été proposée avec l'amplification de l'ITS (Maillard *et al.* 2004) mais actuellement, l'identification repose principalement sur le séquençage du ou des amplicons.

TRAITEMENT

Bartonella présente un haut niveau de sensibilité *in vitro* à de nombreux antibiotiques (Maurin *et al.* 1995), en particulier ceux présentant une bonne pénétration intracellulaire. Cependant, *in vivo*, cette sensibilité est plus relative et certains auteurs considèrent que la susceptibilité *in vitro* ne reflète pas le comportement des antibiotiques *in vivo* vis-à-vis de ce genre bactérien.

Éradication de la bactériémie

Le traitement en vue de l'éradication de la bactériémie concerne le chat, avec comme objectif de limiter le risque de transmission du germe à l'entourage du chat.

Les antibiotiques testés dans l'éradication de la bactériémie regroupent les cyclines (doxycycline, tétracycline), les bêta-lactamines (ampicilline, amoxicilline-acide clavulanique), les quinolones (enrofloxacin), les macrolides (érythromycine, azithromycine) ou la rifampicine.

L'utilisation de cyclines, d'érythromycine ou d'enrofloxacin se traduit par des résultats inconstants (Regnery *et al.* 1996 ; Kordick *et al.* 1997). En effet, ce traitement peut induire une diminution de l'intensité de la bactériémie mais ne modifie ni sa durée, ni les éventuelles récurrences constatées expérimentalement ou lors d'infection naturelles. Le traitement peut aussi n'avoir aucun effet sur l'intensité et l'évolution de la bactériémie.

Traitement de la maladie infectieuse

Chez le chien, l'azithromycine ainsi que la doxycycline ou l'enrofloxacin, du fait de leur bonne pénétration intracellulaire, seraient les antibiotiques de choix lors d'une infection à *Bartonella*. Ces antibiotiques, et d'autres, ont été utilisés pour le traitement des uvéites (doxycycline) (Michau *et al.* 2003), des endocardites (amoxicilline-acide clavulanique ou enrofloxacin suivis de doxycycline) (Breitschwerdt *et al.* 1995 ; Chomel *et al.* 2001 ; Chomel *et al.* 2003a, b), des atteintes granulomateuses (azithromycine), de l'hépatite granulomateuse ((enrofloxacin ou doxycycline) (Pappalardo *et al.* 2000 ; Gillespie *et al.* 2003). Dans tous les cas le traitement est de longue durée. Cependant, l'efficacité de ces protocoles thérapeutiques antibiotiques reste difficile à évaluer chez le chien. Chez le chat, deux approches sont actuellement préconisées. En première intention, la doxycycline ou l'association amoxicilline-acide clavulanique sont administrés jusqu'à obtention de résultats. En cas d'échec du traitement précédent, l'emploi d'azithromycine est possible. Dans tous les cas, le traitement est à administrer deux semaines au moins et une semaine après résolution des symptômes (Brunt *et al.* 2006).

CONCLUSION

Au cours des quinze dernières années, les données accumulées sur le genre *Bartonella* ont permis de mettre au jour l'extrême diversité des animaux lui servant d'hôtes réservoirs. Le nombre croissant de nouvelles espèces isolées d'animaux s'accompagne d'une augmentation du nombre d'espèces de *Bartonella* zoonotiques. L'étude des animaux domestiques infectés a dévoilé des tableaux cliniques souvent proches de ceux décrits chez l'homme et rendu caduque la notion de réservoir asymptomatique qui s'était initialement imposée.

BIBLIOGRAPHIE

- Alsmark CM, Frank AC, Karlberg EO, Legault BA, Ardell DH, Canbäck B, Eriksson AS, Näslund AK, Handley SA, Huvet M, La Scola B, Holmberg M, Andersson SG. 2004. The louse-borne human pathogen *Bartonella quintana* is a genomic derivative of the zoonotic agent *Bartonella henselae*. Proc Natl Acad Sci USA. 29; 101: 9716 – 9721.
- Birtles, R.J. 1995. Differentiation of *Bartonella* species using restriction endonuclease analysis of PCR-amplified 16S rRNA genes, FEMS Microbiol Lett. 129: 261 – 265.
- Boulouis, H.J., Barrat, F., Bermond, D., Bernex, F., Thibault, D., Heller, R., Fontaine, J.J., Piémont, Y., Chomel, B.B. 2001. Kinetics of *Bartonella birtlesii* infection in experimentally infected mice and pathogenic effect on reproductive functions. Infect Immun. 69: 5313 – 5317.
- Boulouis, H.J., Chang, C.C., Henn J.-B., Kasten, R.W., Chomel, B.B. 2005a. Factors associated with the rapid emergence of zoonotic *Bartonella* infections. Vet Res. 36: 383 – 410.
- Boulouis, H.J., Maillard, R., Halos, L., Vayssier-Taussat, M., Chomel, B. 2005b. Les infections à *Bartonella* chez les mammifères. Le Nouveau Praticien Vétérinaire. 298: 30 – 34.
- Bown, K.J., Bennet, M., Begon, M. 2004. Flea-borne *Bartonella grahamii* and *Bartonella taylorii* in bank voles. Emerg Infect Dis. 10: 684 – 687.
- Breitschwerdt, E.B., Kordick, D.L., Malarkey, D.E., Keene, B., Hadfield, T.L., Wilson, K. 1995. Endocarditis in a dog due to infection with a novel *Bartonella* subspecies. J Clin Microbiol. 33: 154 – 160.
- Breitschwerdt, E.B., Atkins, C.E., Brown, T.T., Kordick, D.L., Snyder, P. S. 1999. *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* and related members of the alpha subdivision of the Proteobacteria in dogs with cardiac arrhythmias, endocarditis, or myocarditis. J Clin Microbiol. 37: 3618 – 3626.
- Breitschwerdt, E.B., Blann, K.R., Stebbins, M.E., Munana, K.R., Davidson, M.G., Jackson, H.A., Willard, M.D. 2004. Clinicopathological abnormalities and treatment response in 24 dogs seroreactive to *Bartonella vinsonii* (*berkhoffii*) Antigen. J Am Anim Hosp Assoc. 40: 92 – 101.
- Breitschwerdt, E.B., Hegarty, B.C., Maggi, R., Hawkins, E., Dyer, P. 2005. *Bartonella* species as a potential cause of epistaxis in dogs. J Clin Microbiol. 43: 2529 – 2533.
- Breitschwerdt, E.B., Maggi, R.G., Sigmon, B., Nicholson, W.L. 2006. Isolation of *Bartonella quintana* from a woman and a cat following putative bite transmission. J Clin Microbiol. 45: 270 – 272.
- Brouqui, P. & Raoult, D. 2006. New insight into the diagnosis of fastidious bacterial endocarditis, FEMS Immunol Med Microbiol. 47: 1 – 13.
- Brunt, J., Guptill, L., Kordick, D.L., Kudrak, S., Lappin, M.R. 2006. American Association of Feline Practitioners 2006 Panel report on diagnosis, treatment, and prevention of *Bartonella* spp. infections. J Feline Med Surg. 8: 213 – 226.
- Capo, C., Amirayan-Chevillard, N., Brouqui, P., Raoult, D., Mege, J.L. 2003. *Bartonella quintana* bacteremia and overproduction of interleukin-10: model of bacterial persistence in homeless people. J Infect Dis. 187: 837 – 844.
- Chang, C.C., Kasten, R.W., Chomel, B.B., Simpson, D.C., Hew, C.M., Kordick, D.L., Heller, R., Piemont, Y., Breitschwerdt, E.B. 2000. Coyotes (*Canis latrans*) as the reservoir for a human pathogenic *Bartonella* sp.: molecular epidemiology of *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* infection in coyotes from central coastal California. J clin Microbiol. 38: 4193 – 4200.
- Chang, C.C., Chomel, B.B., Kasten, R.W., Tappero, J.W., Sanchez, M.A., Koehler, J.E. 2002. Molecular epidemiology of *Bartonella henselae* infection in human immunodeficiency virus-infected patients and their cat contacts, using pulsed-field gel electrophoresis and genotyping, J Infect Dis. 186: 1733 – 1739.
- Chomel, B.B., Kasten, R.W., Floyd-Hawkins, K., Chi, B., Yamamoto, K., Roberts-Wilson, J., Gurfield, A.N., Abbott, R.C., Pedersen, N.C., Koehler, J.E. 1996. Experimental transmission of *Bartonella henselae* by the cat flea. J Clin Microbiol. 34: 1952 – 1956.
- Chomel, B.B., Mac Donald, K.A., Kasten, R.W., Chang, C.C., Wey, A.C., Foley, J.E., Thomas, W.P., Kittleson, M.D. 2001. Aortic valve endocarditis in a dog due to *Bartonella clarridgeiae*. J Clin Microbiol. 39: 3548 – 3554.
- Chomel, B.B., Wey, A.C., Kasten, R.W., Stacy, B.A., Labelle, P. 2003. a. a case of endocarditis associated with *Bartonella henselae* type I infection in a domestic cat. J Clin Microbiol. 41: 5337 – 5339.
- Chomel, B.B., Wey, A.C., Kasten, R.W. 2003b. Isolation of *Bartonella washoensis* from a dog with mitral valve endocarditis. J Clin Microbiol. 41: 5327 – 5332.
- Chomel, B.B., Kasten, R.W., Henn, J.-B., Molia, S. 2006. *Bartonella* infection in domestic cats and wild felids, Ann N Y Acad Sci 1078: 410 – 415.
- Chung, C.Y., Kasten, R.W., Paff, S.M., Van Horn, B.A., Vayssier-Taussat, M., Boulouis, H.J., Chomel, B.B. 2004. *Bartonella* spp. DNA associated with biting flies from California. Emerg Infect Dis. 10: 1311 – 1313.
- Dehio C. 2005. *Bartonella*-host-cell interactions and vascular tumour formation. Nat Rev Microbiol. 3: 621 – 631.
- Duncan, A.W., Maggi, R.G., Breitschwerdt, E.B. 2007. *Bartonella* DNA in dog saliva. Emerg Infect Dis. 13: 1948 – 5190.
- Drancourt, M., Birtles, R., Chaumentin, G., Vandenesch, F., Etienne, J., Raoult, D. 1996. New serotype of *Bartonella henselae* in endocarditis and cat-scratch disease. Lancet. 347: 441 – 443.
- Foil, L., Andress, E., Freeland, R.L., Roy, A.F., Rutledge, R., Triche, P.C., O'Reilly, K.L. 1998. Experimental infection of domestic cats with *Bartonella henselae* by inoculation of *Ctenocephalides felis* (*Siphonaptera: Pulicidae*) feces. J Med Entomol. 35: 625 – 628.
- Fournier, P.E., Taylor, C., Rolain, J.-M., Barrassi, L., Smith, G., Raoult, D. 2007. *Bartonella australis* sp. nov. from kangaroos, Australia. Emerg Infect Dis. 13: 1961 – 1962.
- Gillespie, T.N., Washabau, R.J., Goldschmidt, M.H., Cullen, J.-M., Rogala, A.R., Breitschwerdt, E.B. 2003. Detection of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* DNA in hepatic specimens from two dogs with hepatic disease. J Am Vet Med Assoc. 222: 47 – 51.
- Glaus, T., Hofmann-Lehmann, R., Greene, C., Glaus, B., Wolfensberger, C., Lutz, H. 1997. Seroprevalence of *Bartonella henselae* infection and correlation with disease status in cats in Switzerland. J Clin Microbiol. 35: 2883 – 2885.
- Goodman, R.A. & Breitschwerdt, E.B. 2005. Clinicopathologic findings in dogs seroreactive to *Bartonella henselae* antigens. Am J Vet Res. 66: 2060 – 2064.
- Gundi, V.A., Bourry, O., Davoust, B., Raoult, D., La Scola B. 2004. *Bartonella clarridgeiae* and *B. henselae* in dogs, Gabon [letter]. Emerg Infect Dis. 10: 2261 – 2262.
- Guptill, L., Slater, L.N., Wu, C.C., Lin, T.L., Glickman, L.T., Welch, D.F., Tobolski, J., HogenEsch, H. 1998. Evidence of reproductive failure and lack of perinatal transmission of *Bartonella henselae* in experimentally infected cats. Vet Immunol Immunopathol. 65: 177 – 189.
- Gurfield, A.N., Boulouis, H.J., Chomel, B.B., Kasten, R.W., Heller, R., Bouillan, C., Gandoin, C., Thibault, D., Chang, C.C.,

- Barrat, F., Piemont, Y. 2001. Epidemiology of *Bartonella* infection in domestic cats in France. *Vet Microbiol.* 80: 185 – 198.
- Halos, L., Jamal, T., Maillard, R., Girard, B., Guillot, J., Chomel, B., Vayssier-Taussat, M., Boulouis, H.J. 2004. Role of *Hippoboscidae* flies as potential vectors of *Bartonella* spp. infecting wild and domestic ruminants. *Appl Environ Microbiol.* 70: 6302 – 6305.
 - Heller, R., Artois, M., Xemar, V., De Briel, D., Gehin, H., Jaulhac, B., Monteil, H., Piemont, Y. 1997. Prevalence of *Bartonella henselae* and *Bartonella clarridgeiae* in stray cats. *J Clin Microbiol.* 35: 1327 – 1331.
 - Henn, J.-B., Liu, C.H., Kasten, R.W., Vanhorn, B.A., Beckett, L.A., Kass, P.H., Chomel, B.B. 2005. Seroprevalence of antibodies against *Bartonella* species and evaluation of risk factors and clinical signs associated with seropositivity in dogs from northern California. *Am J Vet Res.* 66: 688 – 694.
 - Henn, J.-B., Vanhorn, B.A., Kasten, R.W., Kachani, M., Chomel, B.B. 2006. Antibodies to *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* in Moroccan dogs. *Am J Trop Med Hyg.* 74: 222 – 223.
 - Higgins, J.A., Radulovic, S., Jaworski, D.C., Azad, A.F. 1996. Acquisition of the cat scratch disease agent *Bartonella henselae* by cat fleas (*Siphonaptera: Pulicidae*). *J Med Entomol.* 33: 490 – 495.
 - Jardine, C., Appleyard, G., Kosoy, M.Y., McColl, D., Chirino-Trejo, M., Wobeser, G., Leighton, F.A. 2005. Rodent-associated *Bartonella* in Saskatchewan, Canada, *Vector Borne Zoonotic Dis.* 5: 402 – 429.
 - Jones, S.L., Maggi, R., Shuler, J., Alward, A., Breitschwerdt, E.B. 2008. Detection of *Bartonella henselae* in the blood of 2 Adult Horses. *J Vet Intern Med.* 22: 495 – 498.
 - Kabeya, H., Yamasaki, A., Ikariya, M., Negishi, R., Chomel, B.B., Maruyama, S. 2007. Characterization of Th1 activation by *Bartonella henselae* stimulation in BALB/c mice: Inhibitory activities of interleukin-10 for the production of interferon-gamma in spleen cells. *Vet Microbiol.* 119: 290 – 296.
 - Kitchell, B.E., Fan, T.M., Kordick, D.L., Breitschwerdt, E.B., Wollenberg, G., Lichtensteiger, C.A. 2000. *Peliosis hepatis* in a dog infected with *Bartonella henselae*. *J Am Vet Med Assoc.* 216: 519 – 523.
 - Koehler, J.E., Glaser, C.A., Tappero, J.W. 1994. *Rochalimaea henselae* infection. A new zoonosis with the domestic cat as reservoir. *JAMA.* 271: 531 – 535.
 - Kordick, D.L. & Breitschwerdt, E.B. 1997. Relapsing bacteremia after blood transmission of *Bartonella henselae* to cats. *Am J Vet Res.* 58: 492 – 497.
 - Kordick D.L., Papich M.G., Breitschwerdt E.B. Efficacy of enrofloxacin or doxycycline for treatment of *Bartonella henselae* or *Bartonella clarridgeiae* infection in cats. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997; 41 (11): 2448 – 2455.
 - Kordick, D.L., Breitschwerdt, E.B., Hegarty, B.C., Southwick, K.L., Colitz, C.M., Hancock, S.I., Bradley, J.-M., Rumbough, R., Mcpherson, J.T., MacCormack, J.N. 1999. Coinfection with multiple tick-borne pathogens in a Walker Hound kennel in North Carolina. *J Clin Microbiol.* 37: 2631 – 2638.
 - Kosoy, M., Murray, M., Gilmore, R.D. Jr, Bai, Y., Gage, K.L. 2003. *v Bartonella* strains from ground squirrels are identical to *Bartonella washoensis* isolated from a human patient. *J Clin Microbiol.* 41: 645 – 650.
 - Li, W., Chomel, B.B., Maruyama, S., Guptil, L., Sander, A., Raoult, D., Fournier, P.E. 2006. Multispacer typing to study the genotypic distribution of *Bartonella henselae* populations. *J Clin Microbiol.* 44: 2499 – 2506.
 - Lappin, M.R., Kordick, D.L., Breitschwerdt, E.B. 2000. *Bartonella* spp antibodies and DNA in aqueous humour of cats. *J Feline Med Surg.* 2: 61 – 68.
 - MacDonald, K.A., Chomel, B.B., Kittleson, M.D., Kasten, R.W., Thomas, W.P., Pesavento P. 2004. A prospective study of canine infective endocarditis in northern California (1999-2001): emergence of *Bartonella* as a prevalent etiologic agent. *J Vet Intern Med.* 18: 56 – 64.
 - Maillard, R., Vayssier-Taussat, M., Bouillin, C., Gandoin, C., Halos, L., Chomel, B., Piémont, Y., Boulouis, H.J. 2004. Identification of *Bartonella* strains isolated from wild and domestic ruminants by a single-step PCR analysis of the 16S-23S intergenic spacer region. *Vet Microbiol.* 2004 Jan 14; 98 (1): 63-9. Erratum in: *Vet Microbiol.* 20: 139 – 140.
 - Maillard, R., Grimard, B., Chastant-Maillard, S., Chomel, B., Delcroix, T., Gandoin, C., Bouillin, C., Halos, L., Vayssier-Taussat, M., Boulouis, H.J. 2006. Effects of cow age and pregnancy on *Bartonella* infection in a herd of dairy cattle. *J Clin Microbiol.* 44: 42 – 46.
 - Maillard, R., Petit, E., Chomel, B., Lacroux, C., Schelcher, F., Vayssier-Taussat, M., Haddad, N., Boulouis, H.J. 2007. Endocarditis in cattle caused by *Bartonella bovis*. *Emerg Infect Dis.* 13: 1383 – 1385.
 - Maggi, R.G., Chomel, B., Hegarty, B.C., Henn, J., Breitschwerdt EB. 2006. A *Bartonella vinsonii berkhoffii* typing scheme based upon 16S-23S ITS and Pap31 sequences from dog, coyote, gray fox, and human isolates. *Mol Cell Probes* 20: 128 – 134.
 - Maggi, R.G., Duncan, A.W., Breitschwerdt, E.B. 2005. Novel chemically modified liquid medium that will support the growth of seven *bartonella* species. *J Clin Microbiol.* 43: 2651 – 2655.
 - Maggi RG, Harms CA, Hohn AA, Pabst DA, McLellan WA, Walton WJ, Rotstein DS, Breitschwerdt EB. *Bartonella henselae* in porpoise blood. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11 (12): 1894 – 1898.
 - Maurin, M., Gasquet, S., Ducco, C., Raoult, D. 1995. MICs of 28 antibiotic compounds for 14 *Bartonella* (formerly *Rochalimaea*) isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 39: 2387 – 2391.
 - Michau, T.M., Breitschwerdt, E.B., Gilger, B.C., Davidson, M.G. 2003. *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* as a possible cause of anterior uveitis and choroiditis in a dog. *Vet Ophthalmol.* 6: 299 – 304.
 - Monteil, M., Durand, B., Bouhouicha, R., Petit, E., Chomel, B., Arvand, M., Boulouis, H.J., Haddad, N. 2007. Development of discriminatory multiple-locus variable number tandem repeat analysis for *Bartonella henselae*. *Microbiology.* 153: 1141 – 1148.
 - Muller, S., Boulouis, H.J., Viallard, J., Beugnet, F. 2004. Epidemiological survey of canine bartonellosis to *Bartonella vinsonii* subsp. *berkhoffii* and canine monocytic ehrlichiosis in dogs on the Island of Reunion. *Rev Méd Vét.* 155: 377 – 380.
 - O'Reilly K.L., Bauer R.W., Freeland R.L., Foil L.D., Hughes K.J., Rohde K.R., Roy A.F., Stout R.W., Triche P.C. 1999. Acute clinical disease in cats following infection with a pathogenic strain of *Bartonella henselae* (LSU16). *Infect Immun.* 67: 3066 – 3072.
 - Pappalardo, B.L., Brown, T., Gookin, J.L., Morrill, C.L., Breitschwerdt, E.B. 2000. Granulomatous disease associated with *Bartonella* infection in 2 dogs. *J Vet Intern Med.* 14: 37 – 42.
 - Raoult D, Dutour O, Houhamdi L, Jankauskas R, Fournier PE, Ardagna Y, Drancourt, M, Signoli M, La VD, Macia Y, Aboudharam G. 2006. Evidence for louse-transmitted diseases in soldiers of Napoleon's Grand Army in Vilnius. *J Infect Dis.* 193 (1): 112 – 120.
 - Regnery, R., Martin, M., Olson, J. 1992. Naturally occurring « *Rochalimaea henselae* » infection in domestic cat. *Lancet* 340: 557 – 558.
 - Regnery, R.L., Rooney, J.A., Johnson, A.M., Nesby, S.L., Manzwetsch, P., Beaver, K., Olson, J.G. 1996. Experimentally induced *Bartonella henselae* infections followed by challenge exposure and antimicrobial therapy in cats. *Am J Vet Res.* 57: 1714 – 1719.
 - Riess, T., Raddatz, G., Linke, D., Schafer, A., Kempf, V.A. 2007. Analysis of *Bartonella* adhesin A expression reveals differences between

- various *B. henselae* strains. *Infect Immun.* 75: 35 – 43.
- Rolain, J.-M., Locatelli, C., Chabanne, L., Davoust, B., Raoult, D. 2004. 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.* 11: 423 – 425.
 - Saunders, G.K. & Monroe, W.E. 2006. Systemic granulomatous disease and sialomegalia in a dog with *Bartonella* infection. *Vet Pathol.* 43: 391 – 392.
 - Sykes, J. E, Kittleson, M.D., Pesavento, P.A., Byrne, B.A., MacDonald, K.A. Chomel, B.B. 2006. Evaluation of the relationship between causative organisms and clinical characteristics of infective endocarditis in dogs: 71 cases (1992-2005). *J Am Vet Med Assoc.* 228: 1723 – 1734.
 - Ueno, H., Hohdatsu, T., Muramatsu, Y., Koyama, H., Morita, C. 1996. Does coinfection of *Bartonella henselae* and FIV induce clinical disorders in cats? *Microbiol Immunol.* 40: 617 – 620.
 - Valentine, K.H., Harms, C.A., Cadenas, M.B., Birkenheuer, A.J., Marr, H.S., Braun-McNeill, J., Maggi, R.G., Breitschwerdt, E.B. 2007. *Bartonella* DNA in loggerhead sea turtles. *Emerg Infect Dis.* 13: 949 – 950.
 - Yamamoto, K., Chomel, B.B., Kasten, R.W., Hew, C.M., Webe, r D.K., Lee, W.I. 2002. Experimental infection of specific pathogen free (SPF) cats with two different strains of *Bartonella henselae* type I: a comparative study. *Vet Res.* 33: 669 – 684.
 - Zhang, P., Chomel, B.B., Schau, M.K., Goo, J.S., Droz, S., Kelminson, K.L., George, S.S., Lerche, N.W., Koehler, J.E. 2004. A family of variably expressed outer-membrane proteins (Vomp) mediates adhesion and autoaggregation in *Bartonella quintana*. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 13630 – 13635.