



THESE

Pour l'obtention du

Grade de Docteur en Sciences Médicales

Etude rétrospective

De la

Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne

Dans la wilaya de Tlemcen de l'année

2007-2011

Présenté par

BOUNACEUR fethi

Encadré par Dr.BENCHOUK Samia

COMPTES RENDUS
DE LA COMMISSION
D'ENQUÊTE
SUR LES
CIRCONSTANCES
DES MARCHÉS FINANCIERS

“ Les maladies infectieuses sont une leçon de solidarité entre le hommes. Elles leur enseignent qu’ils sont frères et solidaires : frères parce que le même danger les menace et solidaires par la contagion ”.

Charles Nicolle

Je dédie cette thèse

*A mes parents, que je ne saurai jamais remercier
suffisamment.*

A mes frères et sœurs : Rafik, Nawel , Sofien, Meriem.

A Mustapha et Yassine.

A toute ma famille

A tous ceux qui me sont chers

Au Dr BENCHOUK Samia

Vos qualités pédagogiques, votre rigueur scientifique et vos compétences de clinicien, sont autant d'exemples à suivre.

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail, nous vous en remercions et vous exprimons toute notre reconnaissance.

Au Dr. Benachenhou Nassima

Vous avez largement contribué à la réalisation de ce travail.

Vous avez toujours su être disponible, attentif et serviable.

Vos qualités humaines restent remarquables. Soyez assuré

de notre profonde gratitude

A tout le personnel médical du service des Maladies

Infectieuses de Tlemcen:

Au Dr. Bendimered

Au Dr. Mhamdaoui

A tous les médecins résidents du service

**Merci pour votre aide et vos
encouragements**

A tout le personnel du service.

*A tout le personnel médical du service d'épidémiologie de
Tlemcen:*

Au docteur Hnaoui

Au docteur Manaa

A tous les médecins résidents du service

Merci pour votre aide et vos encouragements

A tout le personnel du service.

Table des matières

I.	Introduction	1
II.	Objectif	1
III.	Agent causal	1
	A. Epidémiologie et pathogénie	2
	B. Réservoir et transmission	3
	C. Répartition géographique	4
	1. Fièvre boutonneuse méditerranéenne en Algérie	4
	2. Fièvre boutonneuse méditerranéenne au Maghreb	6
	3. Fièvre boutonneuse méditerranéenne en Afrique	6
	4. Fièvre boutonneuse en Europe	8
	5. Fièvre boutonneuse en Amérique	8
	6. Fièvre boutonneuse méditerranéenne dans le monde	8
	D. Répartition saisonnière et incidence	9
	E. Pathogénie	10
	1. Mécanisme de diffusion et de pénétration dans l'organisme	10
	2. Réponse immunitaire	11
IV.	Clinique	11
	F. Incubation et début	11
	G. Période d'état	11
	1. Signes généraux	11
	2. Signes cutanéomuqueux	11
	3. Manifestations extra-cutanées	13
	4. Signes biologiques	13
V.	Formes cliniques	14

VI.	Diagnostic positif	15
VII.	Evolution et pronostic	18
VIII.	Traitement	18
IX.	prophylaxie	18
X.	méthodes et matériels	20
XI.	Résultats	20
	A. Selon le profil épidémiologique	20
	1. La fréquence selon les années	20
	2. la fréquence selon les mois et les saisons	20
	3. la fréquence selon les communes	21
	4. la fréquence selon l'âge et le sexe	21
	5. la fréquence selon le contexte épidémiologique	22
	B. clinique	22
	1. la fréquence selon le mode de début	22
	2. les syndromes infectieux, algiques et neurologiques	22
	3. la température	23
	4. éruption cutanée	23
	5. l'escarre	24
	a. Répartition selon le siège	24
	b. Répartition selon le nombre	24
	6. la conjonctivite	25

C. Les examens complémentaires	25
1. F.N.S	25
a. Leucocytose	25
b. Thrombocytose	26
2. Bilan hépatique	26
3. Bilan rénal	26
4. Bilan inflammatoire	27
D. Evolution	27
E. Complications	27
F. Traitement	27
XII. DISCUSSION	28
A. De la méthodologie	28
B. Des résultats	28
1. Caractéristiques épidémiologiques	28
a. De l'incidence de la maladie	28
b. De l'âge et du sexe	29
c. Des modalités de contamination	29
2. Des caractéristiques cliniques	29
3. Des caractéristiques biologiques	31
4. Des caractéristiques thérapeutiques	31
XIII. Conclusion	32
XIV. Bibliographie	33

Liste des tableaux

Tableau 1 Rickettsiose Eruptive en Afrique du nord	7
Tableau 2 anomalie biologique au cour de la FBM	14
Tableau 3 score de diagnostic de FBM	17

Liste des photos et figures

Figure 1 cycle épidémiologique du <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	2
Photo 1 <i>R. conorii</i> à l'intérieur d'une cellule endothéliale humaines. Coloration de Gimenez	2
Photo 2 <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	4
Photo 3 Eruption maculo-papuleuse au cours de la fièvre boutonneuse méditerranéenne	12
Photo 4 Éruption purpurique au cours d'une rickettsiose. Collection Pr Bricaire	12
Photo 5 Éruption maculopapuleuse au cours d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne	13
Photo 6 Escarre d'inoculation dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne	15
Photo 7 Culture de <i>R. conorii</i> en cellules endothéliales	16
Photo 8 Mise en évidence de <i>R. conorii</i> par immunohistochimie dans une biopsie cutanée	16
Photo 9 Anticorps dirigés contre <i>R. conorii</i> mis en évidence en immunofluorescence indirecte	17

I. Introduction :

Rickettsia conorii est responsable de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, principale rickettsiose dans le bassin méditerranéen et également endémique en Afrique. La fièvre boutonneuse méditerranéenne, décrite en 1909 par Conor et Bruch (3), est une zoonose, transmise par la piqûre de la tique brune du chien *Rhipicephalus sanguineus*. L'association fièvre - éruption cutanée - tâche noire (lésion nécrotique d'inoculation au site de la piqûre de la tique) en été, en zone d'endémie doit systématiquement faire évoquer le diagnostic. Cette maladie est le plus souvent bénigne mais peut dans 6% des cas s'accompagner de complications graves.

II. Objectif principal

Etudier les caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la fièvre boutonneuse méditerranéenne.

III. Agent causal :

Rickettsia conorii est une bactérie intracellulaire stricte classée dans la sous-division des Proteobacteria et dans le groupe boutonneux des rickettsies. *R. conorii* est responsable de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. Bien que possédant une paroi de type Gram négatif, cette bactérie prend mal la coloration de Gram. Elle est colorée par la coloration de Gimenez . Dans sa cellule cible, la cellule endothéliale, *R. conorii* est mobile par polymérisation des filaments d'actine cellulaire. Le génome de *R. conorii* a été entièrement séquencé. De petite taille (1,26 Mb), il est caractérisé par un nombre élevé de séquences répétées et de gènes en voie de dégradation. *R. conorii* est classée parmi les micro-organismes de niveau de sécurité biologique 3.

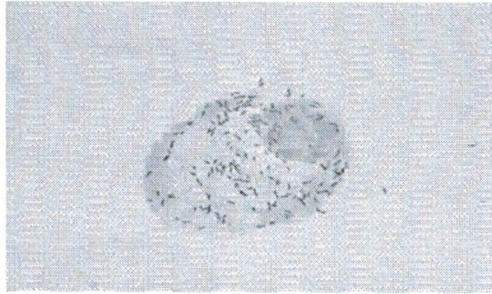


Photo 1: *R. conorii* à l'intérieur d'une cellule endothéliale humaines. Coloration de Gimenez

A. Epidémiologie :

Le cycle épidémiologique domestique centré sur le chien et sa tique est le principal mode de contamination de l'homme. Selon l'étude menée par D. Raoult entre 1982 et 1987, la présence d'un chien est retrouvée dans 82 % des cas. Cependant un cycle épidémiologique sauvage le réalimente occasionnellement, par le biais de diverses tiques qui parasitent indifféremment les animaux réservoirs sauvages (petits mammifères) et domestiques (bovins, caprins, ovins, chiens, chats...). Une partie de ces tiques est susceptible de mordre l'homme (*Rhipicephalus turicanus*, *Dermacentor marginatus*, *Ixodes ventraloi* et *Hæmaphysalis hispanica*) et de lui transmettre *Rickettsia conorii*. Il semblerait que le Lapin de garenne (*Oryctolagus cuniculus*) pourrait être le réservoir de la maladie; à l'appui de cette hypothèse la chute d'incidence concomitante avec l'épidémie de myxomatose de 1952.

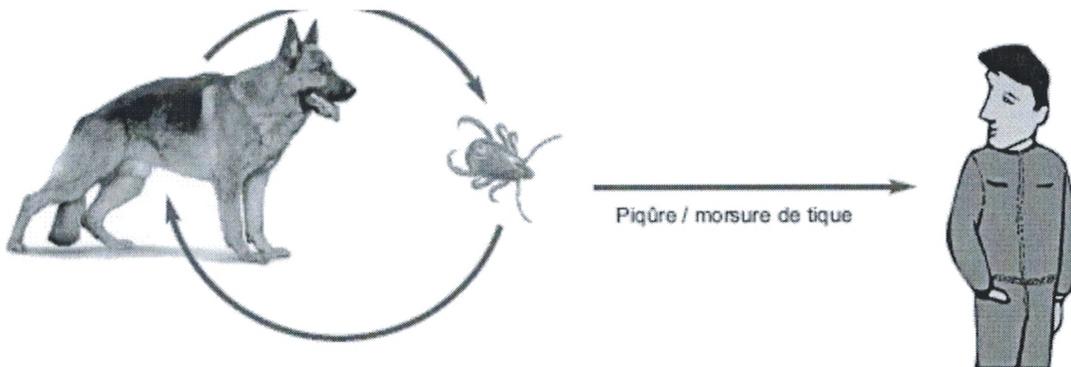


Figure 1 : cycle épidémiologique du *Rhipicephalus sanguineus*

B. Réservoir et transmission :

La tique brune du chien, *Rhipicephalus sanguineus*, constitue le vecteur et le réservoir de la fièvre boutonneuse méditerranéenne.

Rhipicéphalus sanguineus sont des Ixodidae ou tique dures de grande taille (2-30mm), de coloration terne, jaune ou brune, sans dessin particulier. Elle est anthropophile, endophile. La survie des tiques en dehors de l'hôte, peut être longue (plus de 90% de leur vie, sans parasiter d'animaux). Au cours des stades de non alimentation, elles ont tendance à se cacher entre les fissures des murs. Elle s'adapte donc particulièrement bien aux constructions humaines, pour peu qu'elle ait été importée jusque là par un chien.

Chaque stade de *Rhipicéphalus sanguineus* a une spécificité très importante pour le chien, mais présente également une affinité variable pour l'homme s'il n'y a pas de chien, en particulier au stade immature (larve et nymphe).

La tique est formée d'une minuscule tête jointe à un corps arrondi, sur l'avant duquel sont fixées quatre paires de pattes, à l'extrémité de chaque patte se trouve une griffe.

Les chélicères tranchantes servent à sectionner la peau de la victime, entre les deux, un hypostome dentelé à surface râpeuse permet à la tique de s'accrocher à la peau de son hôte tandis que les chélicères opèrent, pour

Pénétrer suffisamment dans la blessure. Une fois bien fixée, la tique use d'un stylet tubulaire, situé dans l'hyposome, pour sucer le sang. De chaque côté de l'hyposome, un pédipalpe épais semble assumer une fonction sensorielle. Ce sont les parois de l'estomac qui produisent l'effet de pompage.

Différentes substances, produites par les glandes salivaires, pénètrent après la piqûre. Pendant les 24 à 36 premières heures, il y a peu ou pas d'ingestion de sang et la pénétration et l'attachement sont les activités dominantes. Les sécrétions salivaires comprennent notamment un ciment qui ancre solidement les pièces buccales dans la peau, ainsi que les enzymes, des substances anesthésiques rendent la piqûre indolore. Les rickettsies se multiplient dans la

plupart des organes des tiques et ne peuvent être transmises que lors de la piqûre par injection de salive. Quand les ovaires puis les oocytes d'une femelle adulte sont infectés, les rickettsies peuvent être transmises à une partie de la descendance (transmission trans-ovarienne et trans-stadiale selon l'espèce, le stade, l'hôte et le site d'attachement). Une période de repas lent (3 à 4 jours) est suivie par une période d'engorgement rapide (1 à 3 jours), où les tiques, particulièrement les femelles voient leur poids se multiplier jusqu'à 120 fois .

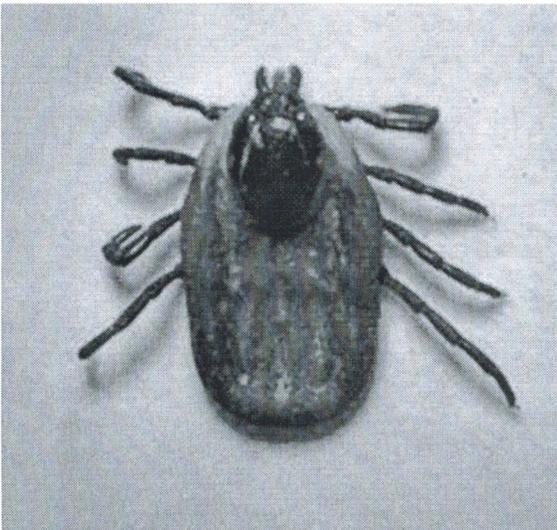


Photo 2 : *Rhipicephalus sanguineus*.

C. Répartition géographique

1. Fièvre boutonneuse méditerranéenne en Algérie

Publier la première fois en 1927, souvent méconnue. Elle n'est reconnue comme maladie à déclaration obligatoire qu'en 1990 et déclarée officiellement à partir de 1997 tenant compte des déclarations parvenues au ministère de la santé.

Les renseignements sont recueillis auprès de l'institut national de santé publique (INSP) par les relevés épidémiologiques mensuels.

La fièvre boutonneuse est présente dans tout le littoral Algérien, moins dans les régions intérieures ou les hauts plateaux. Les zones les plus touchées sont l'ouest du pays avec une incidence de plus de 8/100000 habitants, le sud du pays ne semble pas être touché .

Certaines régions n'ont pas notifié de cas, ceci est probablement lié :

- a. A la méconnaissance de la maladie
- b. Au manque de praticiens spécialistes dans ces régions.
- c. A la non déclaration des cas
- d. Au fait que la fièvre boutonneuse soit considérée comme maladie bénigne
- e. A l'inexistence d'un système de surveillance efficace.

La maladie sévit dans plusieurs régions d'Algérie surtout dans les zones côtières comme le montre les déclarations parvenues au ministère de la santé, d'autre part une enquête réalisée auprès des anciens infectiologues et épidémiologistes dans notre région précise qu'il n'y avait pas de cas de FBM avant les années 1990 et que le premier cas a été effectivement enregistré en 1993.

L'incidence exacte de la FBM est difficile à estimer car le nombre de patients colligés est en dessous de la réalité et nous pensons que plusieurs cas sont traités en ambulatoire. Ces derniers, une fois étiquetés ou non comme FBM ne sont souvent pas déclarés.

Une enquête réalisée à Oran en 1996 par docteur Bensait, ayant pour but de tracer le profil immuno-épidémiologique de la maladie dans cette région a montré que l'incidence de la maladie en cette période était de 9.9 pour 100.000 habitants.

Notons dans ce contexte, qu'il y a eu une enquête réalisée par le SEMEP de Ghazaouet en 1999 concernant une fièvre éruptive exanthématique apparue chez 220 cas habitant la commune de Ghazaouet, chez lesquels la sérologie est revenue positive pour *Rickettsia conorii*.

2. Fièvre boutonneuse méditerranéenne au Maghreb :

La FBM a été décrite pour la première fois en Tunisie par conor en 1910 d'autres cas étaient notés au Maroc, enLibye, en Mauritanie et en Egypte.

3. Fièvre boutonneuse méditerranéenne en Afrique

Les rickettsioses était rapportées durant la première moitié du XXème siècle, appelées aussi tick-bite Fever et décrit dans la région éthiopienne, au Kenya et en Afrique de sud avec une séroprévalence très élevée : suite à un sondage effectué par Brouqui et coll. En 1988.

Type d'enquêtes	MAURITANIE	MAROC	ALGERIE	TUNISIE	LIBYE	EGYPTE
Rickettsies chez les tiques	ND	R.conorii R.aesblimanii	R.conorii R.massiliae R.aesblimanii R.felis	R.conorii	ND	R.conorii
Les puces						ND
Séroprévalence						
R.conorii	13.50 %	6%	6-50%	8-40%	ND	1-10%
R.africae	19.60 %	-	-	3.6%	-	19%
R.typhi	1.70 %	3%	0.32%	20-60%	-	40%
R.prowazekii	-	-	2%	-	-	
Rickettsie du groupe boutonneux	FBM	FBM R.aesblimanii	FBM	FBM R.felis	FBM	FBM
Rickettsies du groupe typhus	ND	ND	R.typhi, R.prowazekii	R.typhi	ND	R.typhi

Tableau 1 : Rickettsiose Eruptive en Afrique du nord

4. Fièvre boutonneuse en Europe

La fièvre boutonneuse a été décrite en Europe depuis longtemps.

En France : décrit par Olmer en 1923, demeure endémique en particulier au sud où ils enregistrent entre 50 et 100 cas par an.

En Corse, en Espagne et en Italie : maladie reste endémique.

Au Portugal l'incidence est considérée la plus importante.

En Turquie et en Grèce : maladie connue depuis 1993.

D'autres régions européennes ont été notées des cas autochtones, comme la Yougoslavie, la Suisse, la Belgique, l'Allemagne, la Suède et la Croatie ceci est due à l'importation des chiens porteurs de tiques, car *Rh. Sanguineus* peut survivre dans des environnements domestiques et s'adapter aux conditions microclimatiques (niche et habitation).

5. Fièvre boutonneuse méditerranéenne en Amérique

La FBM n'existe pas en Amérique du nord, elle est remplacée par la fièvre pourprée des montagnes rocheuses, due à *Rickettsia rickettsii*. Cependant un foyer récent a été détecté en Uruguay où *Rickettsia conorii* a été détectée par immunofluorescence indirecte, sachant qu'il existe des réactions croisées entre *R. conorii* et *R. parkeri* présente dans cette région.

6. Fièvre boutonneuse méditerranéenne dans le monde :

La répartition mondiale de la FBM est limitée à des zones géographiques correspondant à la zone d'activité de la tique vectrice *Rhipicephalus Sanguineus*. La maladie est endémique autour du bassin méditerranéen incluant le sud de l'Europe et l'Afrique du nord. Elle sévit également en Afrique noire et en Asie tropicale et subtropicale. Cette large répartition géographique explique la diversité des noms qui lui sont donnés ; fièvre à tiques sub-africaine, fièvre de Marseille, fièvre indienne, fièvre d'Astrakhan.

Toutefois le développement urbain permet à ces tiques de s'adapter et de survivre, ce qui explique l'existence excentrée de Belgique, Genève, Turquie et en Grèce par ailleurs les voyages estivaux méditerranéens peuvent constituer une source d'infection (pathologie du tourisme).

D. Répartition saisonnière et incidence :

La fièvre boutonneuse est une maladie saisonnière, survenant essentiellement de mai à octobre. Le pic d'incidence de la maladie de juillet à septembre, est la conséquence de l'activité des formes immatures. Il est communément admis que le vecteur doit rester fixé au moins 20 heures pour transmettre la maladie. Or, la morsure de ces tiques minuscules passe souvent inaperçue.

L'âge moyen des patients se situe à 43 ans, avec une légère prédominance masculine (sex-ratio 1,35). La mortalité atteint 1 à 3 % des cas, mais elle semble varier selon sensiblement les régions et années. Elle affecte principalement les patients âgés de plus de 60 ans ou immunodéprimés. Des séquelles persistent dans 2 % des cas, neurologiques, hématologiques ou cardiaques. Curieusement la maladie semble demeurer bénigne pour les enfants.

Les hospitaliers estiment l'incidence de la FBM à 15/100 000 habitants, cependant un malade sur 3 serait hospitalisé, avec un pic très net d'incidence en août. Les complications seraient donc vraisemblablement aussi surévaluées.

L'hypothèse que l'augmentation des maladies vectorisées par *R. sanguineus* est liée au réchauffement climatique est soulevée. Les 167 cas survenus à Oran de 2006 à 2007 (49% hospitalisés avec une forme sévère, 7% formes malignes avec défaillance multiviscérale et 3% de mortalité dont 55% par défaillance multi viscérale).

E. Pathogénie :

1. Mécanismes de pénétration et de diffusion dans l'organisme

Les rickettsies du groupe boutonneux se caractérisent cliniquement par la possibilité d'être reconnues grâce à leur escharre d'inoculation. Celui-ci correspond à la nécrose cutanée conséquence de la prolifération locale des rickettsies, provoquant les phénomènes de vascularite avec infiltration lymphoplasmocytaire périvasculaire et ischémie tissulaire. À partir de ce foyer initial, les rickettsies vont pouvoir disséminer par voie hématogène et provoquer des signes généraux avec des phénomènes de vascularite généralisée expliquant les signes cutanés : éruption maculopapuleuse voire purpurique. L'examen histologique de la peau révèle alors des occlusions vasculaires par thrombus de fibrine et infiltrat inflammatoire périvasculaire. Par ces mêmes mécanismes, d'autres organes peuvent être atteints au cours des formes graves de rickettsioses : atteintes hépatiques, pulmonaires, cérébrales, intestinales, myocardiques ou rénales. Durant la dissémination par voie hématogène, les rickettsies intègrent les cellules endothéliales des petits et moyens vaisseaux, par des mécanismes d'adhésion et de pénétration faisant intervenir leurs protéines de surface (OmpA ou OmpB) , ainsi qu'une activité enzymatique de type phospholipase. Une fois dans les cellules, les rickettsies sont capables de résister à la phagocytose. Elles quittent rapidement le phagosome après son intégration cellulaire, pour se retrouver sous forme libre dans le cytoplasme où elles se multiplient par scissiparité. Grâce à leur capacité de polymériser l'actine cellulaire, les rickettsies du groupe boutonneux peuvent se mouvoir dans la cellule hôte. Elles sont capables d'envahir le noyau cellulaire, peuvent être expulsées par des mécanismes de projections cellulaires et passer d'une cellule à l'autre. Elles exercent une activité cytopathogène sur les cellules endothéliales qui desquament dans la circulation sanguine. Ceci a pour conséquence une altération des propriétés anti thrombotiques de l'endothélium vasculaire et l'adhérence des plaquettes aux cellules endothéliales est augmentée. Ces mécanismes associés à une réaction lymphoplasmocytaire sont à l'origine d'une vascularite.

2. Réponse immunitaire

Sur le plan immunitaire, les anticorps ne sont pas protecteurs dans les infections expérimentales chez l'animal. La réaction immunitaire déclenchée par les rickettsies est marquée par une augmentation du taux de *tumor necrosis factor* (TNF) alpha (ce qui semble être corrélé à la sévérité de l'infection), par la production d'interféron gamma et par l'activation des lymphocytes T.

IV. Clinique

A. Incubation et début :

Après une incubation muette d'environ 6 jours, le début est volontiers brutal et associe une fièvre (100%) supérieure à 39°C (80%), des frissons, des myalgies et des céphalées.

Le diagnostic peut alors être orienté par la découverte d'un escarre d'inoculation unique au site de piqûre, la "tache noire" (70 à 75% des cas). Typiquement c'est une lésion croûteuse noirâtre, indolente, de 0,5 à 2 cm de diamètre, cernée d'un halo érythémateux. Il faut la rechercher attentivement, sur les membres inférieurs et dans les plis (plis de l'aîne, creux axillaire) surtout. Rarement, la contamination est oculaire et se manifeste par une conjonctivite unilatérale.

B. Période d'état :

1. Signes généraux : S'amplifient marqués par :

- a. Une asthénie majeure.
- b. Une hypotension
- c. Amaigrissement 10% du poids.

2. Signe cutanéomuqueux :

Un à 7 jours après le début de la fièvre (en moyenne 4 jours) survient l'éruption maculeuse initialement puis maculopapuleuse, généralisée, prédominant souvent sur les paumes et les plantes, mais épargnant le visage. Cette éruption est quasi constante et peut prendre un aspect purpurique, en particulier aux

membres inférieurs. L'évolution habituelle se fait vers un aplanissement des papules qui prennent une teinte cuivrée, voire pigmentée.

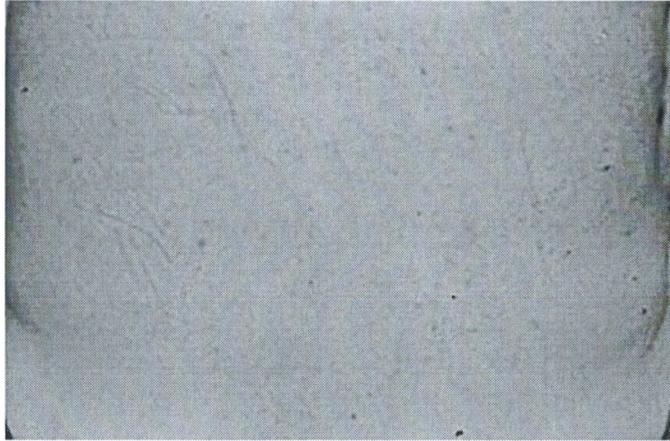


photo 3: Eruption maculo-papuleuse au cours de la fièvre boutonneuse méditerranéenne



photo 4: Éruption purpurique au cours d'une rickettsiose. Collection Pr Bricaire.



Photo 5: Éruption maculopapuleuse au cours d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne. Collection Pr Bricaire.

3. Manifestations extra-cutanés :

De nombreuses manifestations extracutanées ont été rapportées: atteinte digestive, hépatique, méningée, neurologique (méningo-encéphalite, hypoacousie par atteinte de la huitième paire crânienne, polyradiculonévrite), cardiaque, pulmonaire, thrombophlébite. Parmi celles-ci, l'atteinte rétinienne semble assez fréquente, mais le plus souvent asymptomatique. Le fond d'œil est intéressant, car il peut montrer des lésions caractéristiques.

4. Manifestations biologiques :

La fièvre boutonneuse méditerranéenne s'accompagne fréquemment de thrombopénie et d'une élévation modérée des transaminases sériques.

Anomalie biologique	Fréquence (%)
Anémie	12%
Hyperleucocytose à polynucléaires	11 - 28%
Leucopénie	12 - 20%
Thrombopénie	35%
Hyponatrémie	25%
Elévation des TGO	39%
Elévation des PAL	75%
Hyperazotémie	6%

Tableau 2 : anomalie biologique au cour de la FBM

V. Formes cliniques :

La séméiologie de la fièvre boutonneuse est en fait plus variable qu'elle ne le paraît. Dans certains cas, l'atteinte clinique peut se limiter à une pneumopathie aiguë montrant des opacités hilifuges à la radiographie pulmonaire. Dans d'autres elle se manifeste par une encéphalopathie ou une pleuropéricardite primitive.

De rares conjonctivites unilatérales peuvent signer une contamination oculaire. En l'absence d'exanthème et de tache noire escarotique, seuls les examens biologiques demandés systématiquement peuvent contribuer à poser le diagnostic.

Un sud-Africain de 53 ans est décédé en décembre 2008 dans un tableau de fièvre hémorragique virale associé à une défaillance rénale et respiratoire. En l'absence de notion d'exposition aux morsures de tiques, d'éruption et même d'escarre, aucune antibiothérapie n'avait été instaurée.

Les formes graves de FBM peuvent parfois se présenter sous des formes atypiques évoquant le plus souvent un syndrome infectieux d'origine indéterminée, jusqu'à ce que la sérologie confirme le diagnostic.

L'absence d'escarre d'inoculation et d'éruption est fréquemment décrite (dans 14 à 40 % des cas selon Cazorla *et al.* 2003).

VI. Diagnostic positif :

Ce sont les arguments épidémiologiques et cliniques qui permettent d'engager un traitement, qui ne doit d'ailleurs pas être différé. Clinique ; représenté par une fièvre estivale en zone d'endémie associant la tache noire qui représente un signe pathognomonique.

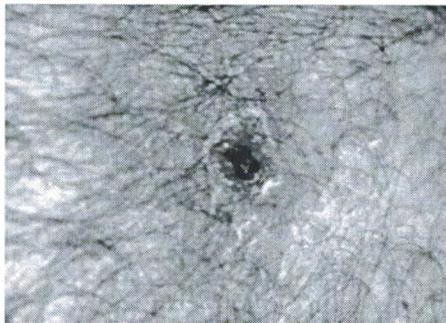


Photo 6 : Escarre d'inoculation dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne

Mais le diagnostic ne peut pas être affirmé sans la confirmation biologique. Les prélèvements adressés aux laboratoires doivent toujours être accompagnés par une fiche de recueil des renseignements épidémiologiques et cliniques (fiche établie par le CNR des Rickettsia).

L'hémogramme est habituellement normal, laissant quelquefois observer une thrombopénie, une élévation modérée des transaminases est également possible.

Le diagnostic biologique par immunofluorescence indirecte confirme la fièvre boutonneuse pour des titres supérieurs à 1/64 pour les IGM signant une infection récente, ou supérieurs à 1/128 pour les IGG. Le centre national de référence des rickettsioses utilise le Western blot plus précis et plus spécifique.

On peut également pratiquer une PCR qui consiste à l'amplification moléculaire par PCR avec ré-amplification ciblant des fragments de séquence jamais amplifiés auparavant dans le laboratoire, utilisant des amorces à usage unique, sans témoin positif mais incluant un témoin négatif tous les 6 échantillons testés, a prouvé son utilité pour le diagnostic de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. Cette technique nommée PCR "suicide" peut être appliquée aux biopsies cutanées, au sang EDTA, aux tiques, ainsi qu'au sérum .

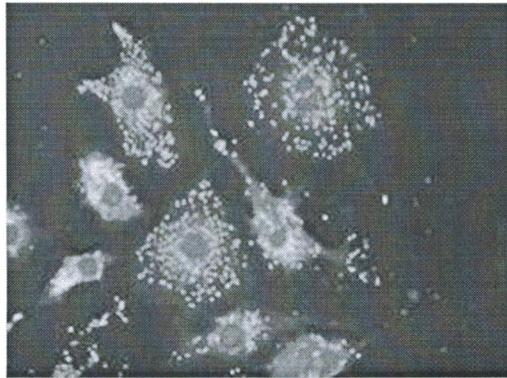


Photo 7 : Culture de *R. conorii* en cellules endothéliales

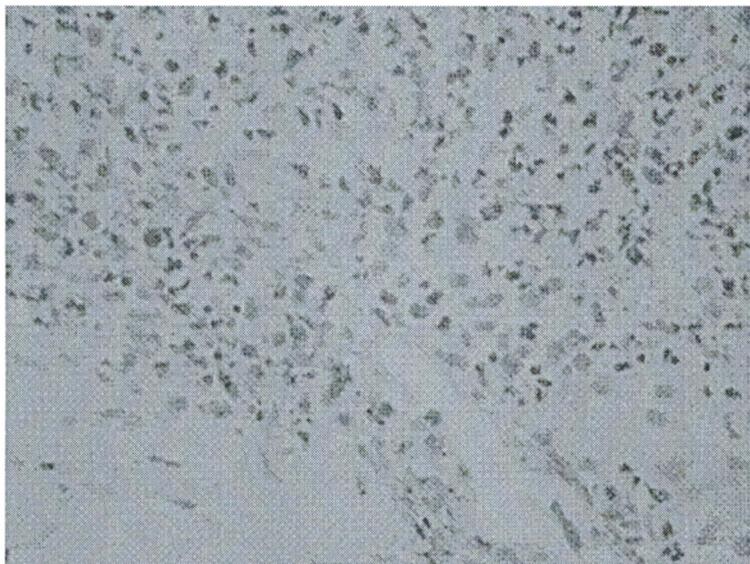


Photo 8 : Mise en évidence de *R. conorii* par immunohistochimie dans une biopsie cutanée

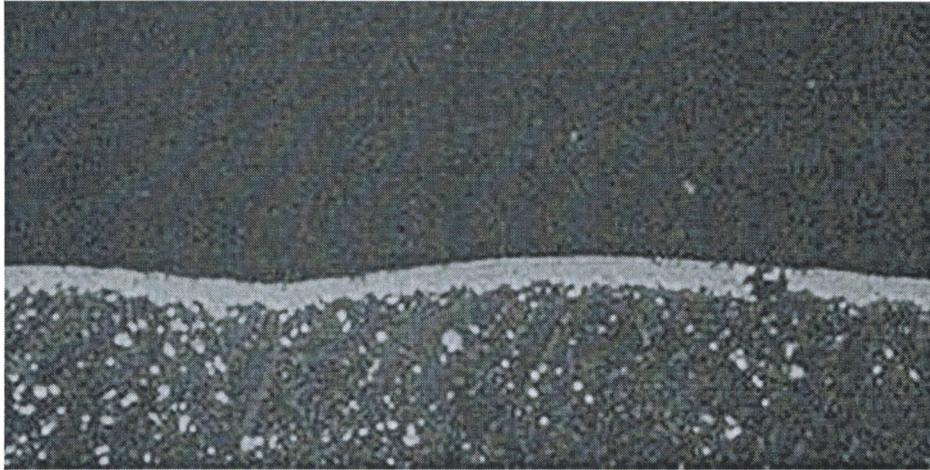


Photo 9 : Anticorps dirigés contre *R. conorii* mis en évidence en immunofluorescence indirecte

Le CNR des Rickettsia propose un score permettant le diagnostic de la fièvre boutonneuse méditerranéenne.

Le diagnostic est vraisemblable lorsque le score dépasse 25 :

	Critères	Points
Critères épidémiologiques		
	Vie ou voyage en zone d'endémie	2
	Début des symptômes entre mai et septembre	2
	Contact avec des tiques de chien	2
Critères cliniques		
	Fièvre > 39°C	5
	Escarre d'inoculation	5
	Eruption maculo-papuleuse ou purpurique	5
	Deux des trois critères cliniques	3
	Les trois critères cliniques	5
Critères biologiques aspécifiques		
	Thrombopénie < 150 G/L	1
	TGO et/ou TGP > 50 UI/L*	1
Critères bactériologiques		
	Isolément de Rickettsia conorii dans des échantillons cliniques	25
	Détection de Rickettsia conorii dans une biopsie cutanée par immunofluorescence	25
Critères sérologiques		
	Sérum unique avec Ig totales > 1 : 128	5
	Sérum unique avec IgG > 1 : 128 et IgM > 1 : 64	10
	Augmentation de 2 dilutions des titres d'Ig entre deux sérums distincts de deux semaines	20

Tableau 3 : score de diagnostic de FBM

VII. Evolution et pronostic :

Le taux de mortalité des fièvres pourprées, en l'absence de traitement, est de 10 à 25 %. Sous traitement par cyclines, le patient devient apyrétique en 3 à 5 jours mais la mortalité reste de l'ordre de 4 à 5 % et dépend de l'âge du patient et du retard à la mise en route du traitement.

Les facteurs de mauvais pronostic sont : un âge supérieur à 30 ans, la race noire, un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), l'absence de piqure de tique remarquée, la survenue en hiver, une présentation clinique n'incluant pas de fièvre, de céphalées et/ou une éruption, un retard ou une absence de traitement antibiotique.

VIII. Traitement

Le traitement est d'autant plus efficace qu'il est appliqué précocement, il fait appel à la doxycycline per os à raison de 200 mg par jour, pendant 3 semaines, mais des traitements courts, de 3 jours, sont également décrits. En cas d'allergie, la ciprofloxacine peut être utilisée à 1,5g /J pendant 5 jours chez l'adulte, le chloramphénicol n'est plus utilisé (aplasie médullaire irréversible). La josamycine s'est montrée efficace chez la femme enceinte.

IX. Prophylaxie :

La lutte contre les tiques vectrices est plus difficile. Seules les mesures de protection contre les tiques peuvent avoir un impact, en utilisant des répulsifs chez les chiens qui constituent l'un des réservoirs.

X. METHODES ET MATERIELS :

C'est une Etude rétrospective portant sur 77 dossiers de malades hospitalisés pour fièvre boutonneuse méditerranéenne, au niveau du service des maladies infectieuses du CHU de Tlemcen pendant la période allant de l'année 2007 à 2011.

XI. Résultats

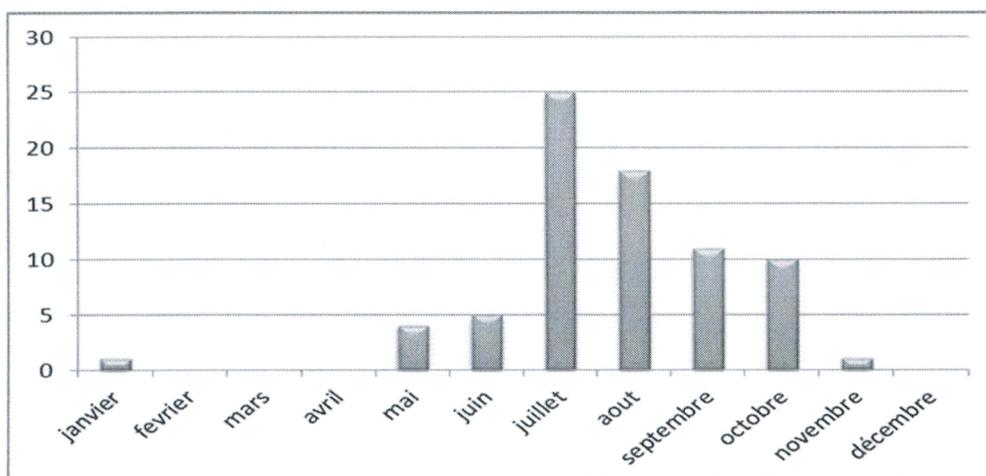
A. Selon le profil épidémiologique

1. LA FREQUENCE SELON LES ANNEES:

année	Nombre de cas	Taux
2007	9	12%
2008	15	17%
2009	18	24%
2010	19	25%
2011	16	22%
Total	77	100%

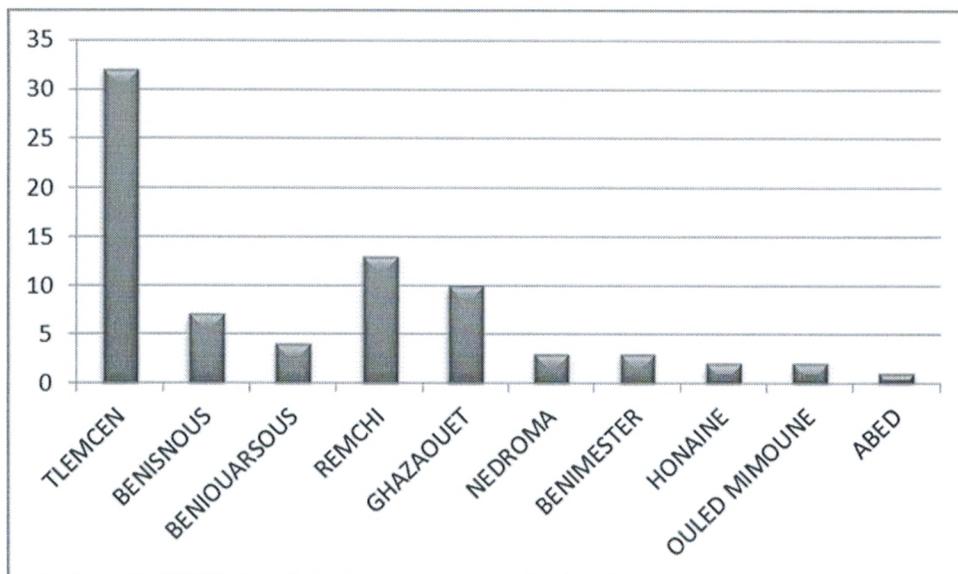
On note une nette augmentation ces dernières années avec entre 2009-2010.

2. LA FREQUENCE SELON LES MOIS ET LES SAISONS.



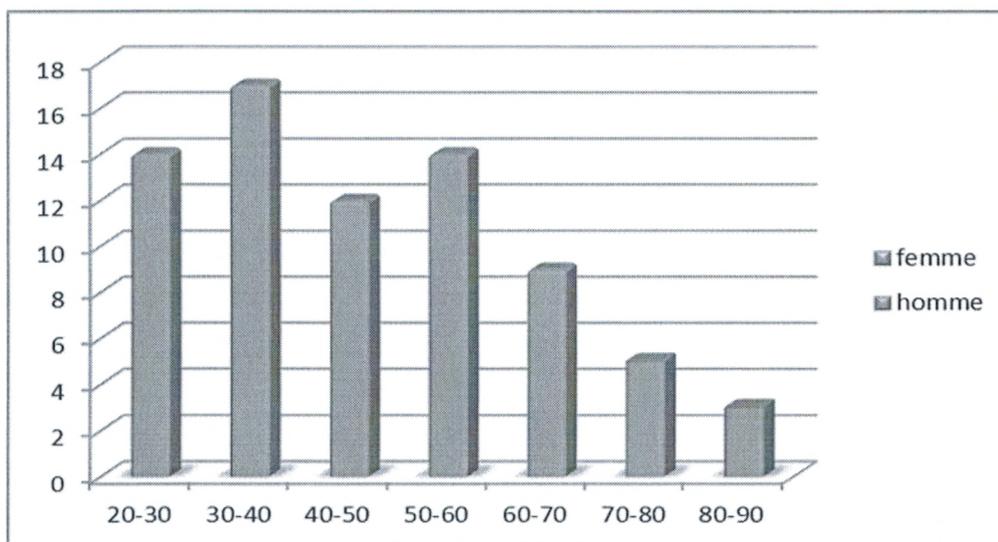
La maladie de la fièvre boutonneuse méditerranéenne sévit durant la période chaude entre les mois de mai à octobre avec un pic entre juillet et août.

3. LA FREQUENCE SELON LES COMMUNES



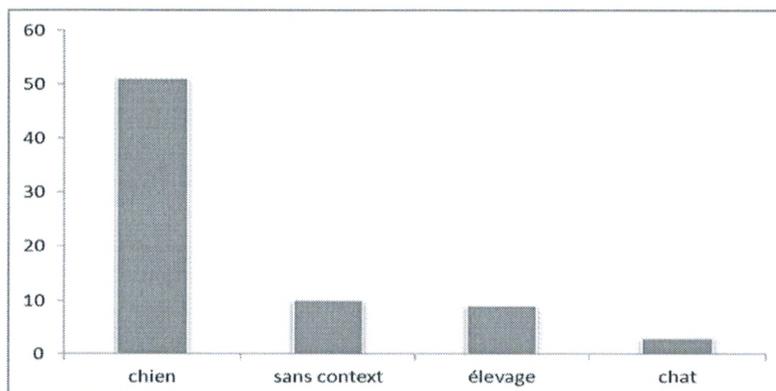
La fièvre boutonneuse méditerranéenne a une nette prédominance au niveau de la commune de Tlemcen, Ghazaouet et Remchi ceci est lié à une mauvaise hygiène du milieu, le mode d'habitation, le système d'assainissement défaillant et une mauvaise gestion des ordures. On a aussi relevé que l'incidence de FBM reste élevée dans les communes côtières (Ghazaouet).

4. LA FREQUENCE SELON L'AGE ET LE SEXE :



La maladie de la fièvre boutonneuse méditerranéenne atteint l'adulte jeune avec une nette prédominance chez l'homme (sexe ratio de 3.76) ceci peut être expliqué par l'exposition des hommes par leur profession (l'agriculture, la maçonnerie ...).

5. LA FREQUENCE SELON LE CONTEXT EPIDEMIOLOGIQUE :



Le chien reste le principal réservoir chez 51 patients soit 66% des cas.

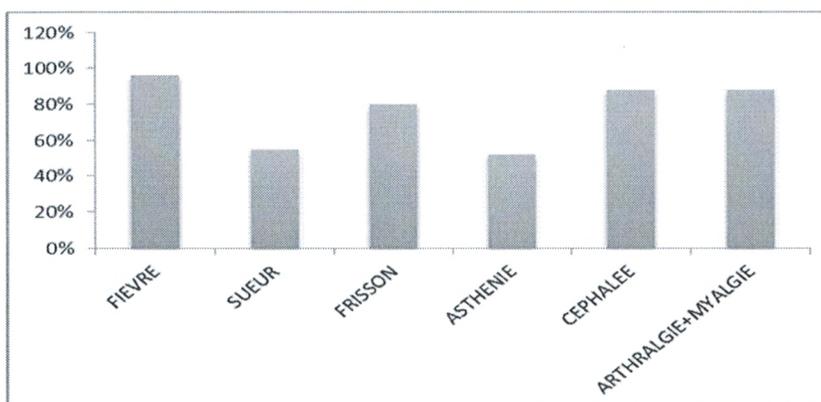
B. Clinique :

1. LA FREQUENCE SELON LE MODE DE DEBUT :

MODE DE DEBUT	PROGRESSIF	BRUTAL
NOMBRE DE CAS	37	40

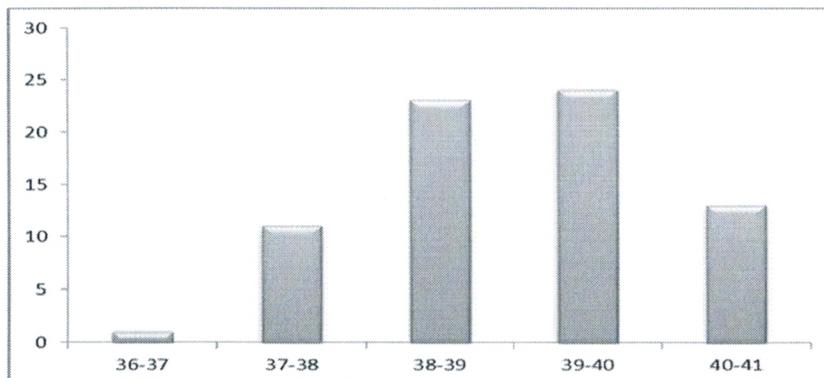
Le début brutal prédomine chez 40 patients.

2. LES SYNDROMES ; INFECTIEUX, ALGIQUE ET NEUROLOGIQUE



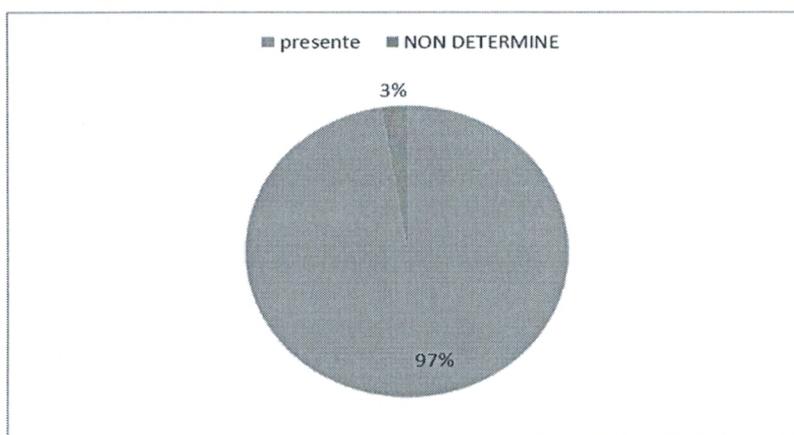
La fièvre, le syndrome algique et les céphalées dominent le tableau clinique ; cependant les autres signes généraux ne manquent pas d'importance.

3. LA TEMPERATURE :



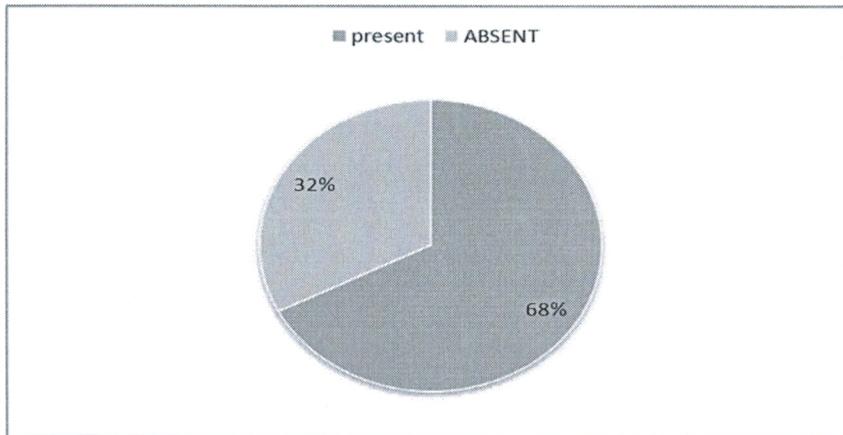
La fièvre est plutôt élevée et se situe le plus souvent au alentour de 39-40°C.

4. L'ERUPTION CUTANEE :

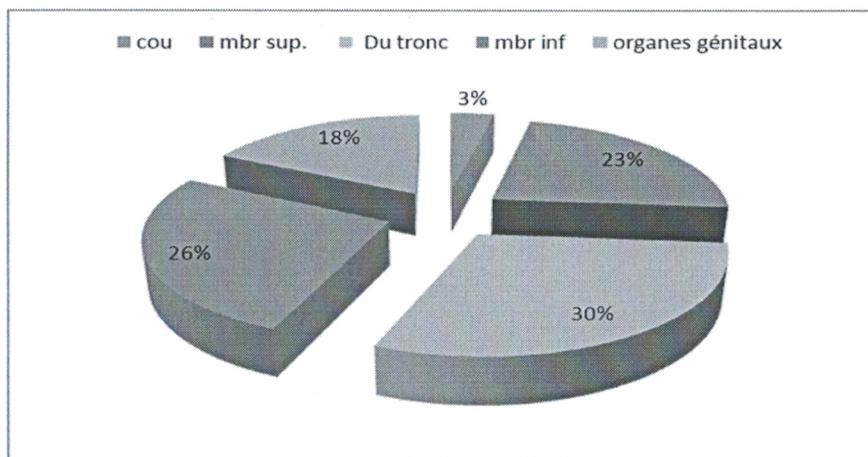


L'éruption cutanée est un symptôme caractéristique de la maladie présente dans 97% des cas.

5. L'ESCARRE :



a) La répartition selon le siège



b) Répartition selon le nombre

Nombre d'escarre	Un	deux
Nombre de cas	75	2

L'escarre qui représente la porte d'entrée est présent chez 68% des patients, souvent unique dont le siège de prédilection reste le tronc et les membres inférieurs.

6. LA CONJONCTIVITE :

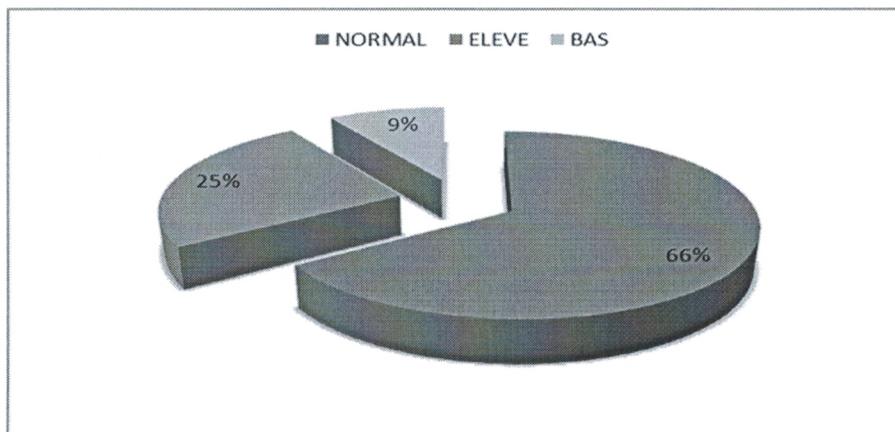


La porte d'entrée conjonctivale est présente dans 5%

C. LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

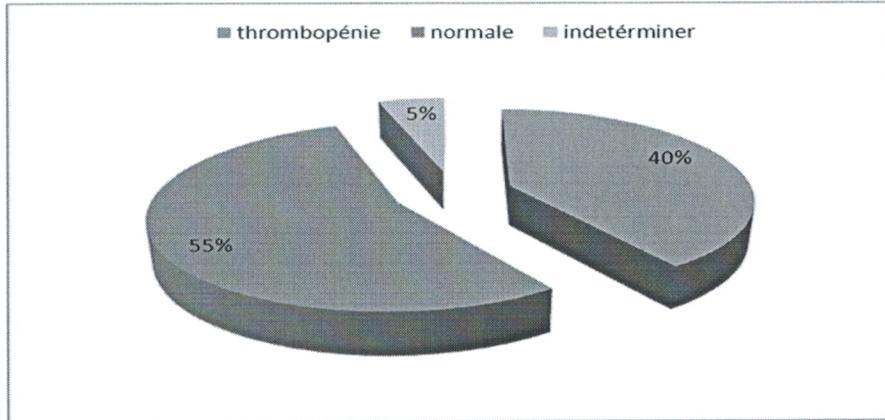
1. F.N.S

✓ Leucocytose



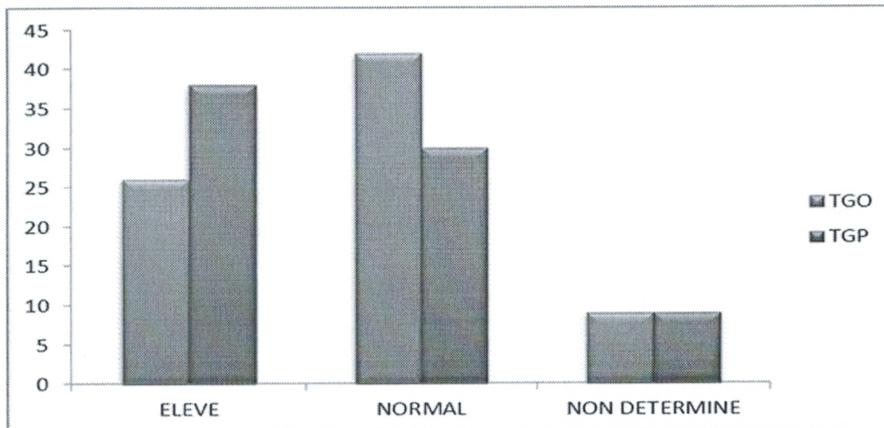
Le taux des leucocytes est le plus souvent normal.

✓ Thrombocytose



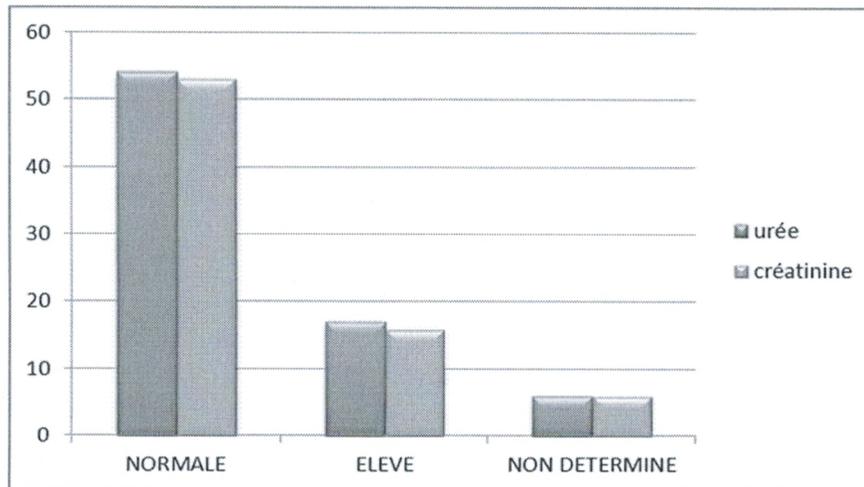
La thrombopénie est présente dans 40% des cas.

2. BILAN HEPATIQUE :



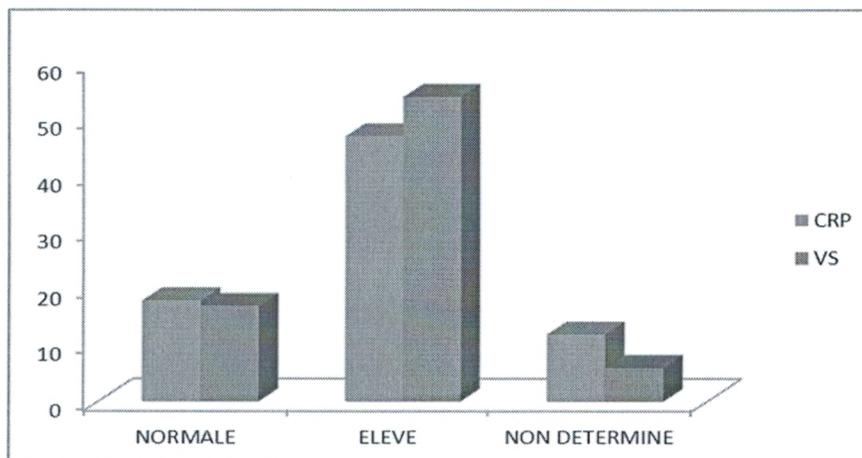
Les enzymes hépatiques sont souvent perturbés.

3. BILAN RENAL



Le bilan renal est normal dans la majorité des cas.

4. BILAN INFLAMMATOIRE



Une reaction inflammatoire est retrouvée chez la majorité des patients

D. L'EVOLUTION

Tous les malades de notre série ont bien évolué et cela est du probablement à une prise en charge thérapeutique précoce .

E. LES COMPLICATIONS

Dans notre série les patients n'ont pas présenté de complications ni de formes malignes.

F.LE TRAITEMENT

Tous les patients ont été traités par les cyclines : la doxycycline à la dose de 200 mg/j. pendant une durée de 7 a 10 j.

Les macrolides n'ont pas été utilisés puisque notre série ne contient pas d'enfants ni de femmes enceintes.

XII. Discussion

A. De la méthodologie

L'épidémiologie de la FBM est peu connue en Algérie, vu que la Wilaya de Tlemcen, déclare un taux élevé de cette maladie, il nous a semblé utile d'effectuer une approche rétrospective afin d'étudier les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de la maladie.

B. Des résultats

1. Caractéristiques épidémiologiques :

a) De l'incidence de la maladie :

La revue des cas notifiés sur les cinq dernières années montre que de plus en plus de wilayas côtières, particulièrement au centre et à l'ouest, on enregistre des cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne. La vigilance des praticiens de la santé, une meilleure connaissance de la maladie, compte tenu de son mode d'expression, ainsi que l'obligation de déclaration exigée par les pouvoirs publics, ont fait que la fréquence enregistrée est beaucoup plus manifeste.

Dans notre série, l'incidence de la FBM est estimée à 7.76 pour 100000 habitants.

Selon une étude réalisée par Dr .N Benachenhou entre 1997 et 2007 ; incidence annuelle retrouvée dans la wilaya est de 11.9 cas par 100000 habitants⁽³⁾.

A Oran dans l'étude 2001 à 2003, le taux d'incidence, selon les données du service d'infectieux du CHU d'Oran est de 11 cas pour 100000 habitants⁽²⁰⁾.

Dans la région des Aurès durant la période de mai 1998 à mars 2002, la séroprévalence des infections à Rickettsia Conorii a été estimée à 50% chez des patients ayant présenté une éruption fébrile⁽³⁾.

Notre incidence est nettement diminuée par rapport à celle de Dr .Benachenhou, Pr.mouffok et Aures et ceci s'explique par le nombre de cas qui est faible.

Au Maroc en 1995, une étude chez 300 donneurs de sang à Casablanca et 126 sérums obtenus d'un laboratoire à Fez, la séroprévalence pour Rickettsia Conorii a été respectivement de 5% et 5.6%⁽³⁾.

La prévalence est un peu plus faible que la nôtre mais cette étude était réalisée chez des donneurs.

En Tunisie, une sérologie positive pour Rickettsia conorii est retrouvée dans 16% des cas entre l'année 1983 et 1984. Sur des sérums de patient fébriles⁽¹⁴⁾.

En Europe, en 1970 il a été noté une augmentation de l'incidence de la maladie dans les pays du sud de l'Europe⁽⁶⁾.

Selon Raoult l'incidence au sud de la France est de 50 pour 100000 habitants⁽³⁾.

En Espagne l'incidence est passée de 23 à 45 pour 100000 habitants entre 1983 et 1985⁽²⁸⁾.

Le Portugal reste le pays le plus endémique en Europe avec une incidence de 56.5 pour 100000 habitants dans les années 90⁽⁹⁾.

En Palestine une incidence de 13.6 pour 100000 habitants a été rapportée en 1992⁽³⁾.

La FBM demeure endémique au pourtour du bassin méditerranéen et si l'incidence de la maladie augmente, c'est probablement lié aux changements écologiques, à l'extension des villes, à la ruralisation des zones urbaines, à la multiplication des constructions avec jardins au regain d'intérêt pour la maladie et aux changements des habitudes.

b) De l'âge et du sexe :

Dans notre étude, la prédominance masculine est nette (sexe ratio 3.76) et la tranche d'âge la plus touchée reste l'adulte jeune.

En France, les tranches d'âge touchées sont celles des moins de dix ans et les plus de cinquante ans, avec sex-ratio de 1.35 et 1.48 selon deux études différentes ^(2,6).

au Maroc toutes les tranches d'âge sont touchées avec une moyenne de 37.5 ans (sexe ratio de 2.1)⁽¹⁸⁾.

La raison de cette différence entre sexes pourrait être due à l'exposition des hommes par leurs professions.

c) Des modalités de contamination

Dans notre étude l'existence de chiens dans l'entourage est retrouvée dans 66% des cas, la notion d'élevage dans 11% des cas.

La majorité des cas viennent des localités avoisinantes et les quartiers défavorisés de la ville de Tlemcen.

A Oran la présence de chien dans l'entourage représente 92%, l'élevage 51%, la tique sur le corps dans 9.3% des cas et la ruralisation de l'affection dans 45% des cas⁽²⁰⁾.

En France, Raoult et coll. En 1986 retrouvent la présence de chien dans l'entourage immédiat dans 82% des cas. D'après son étude, seuls 37% des cas surviennent en zones rurales⁽²⁸⁾.

Dans notre étude on retrouve une notion de contact plus importante avec les chiens ; ceci est probablement lié au rapprochement de l'homme à l'animal, conséquence de la ruralisation des zones urbaines et la présence de chiens errants dans les villes.

2. Des caractéristiques cliniques :

Le début brutal de la maladie est retrouvé dans 40% des cas

Le diagnostic de la maladie est très souvent méconnu par les praticiens en phase pré-éruptive. Des patient de notre série avaient consulté avant leur hospitalisation et ont reçu un traitement (patients viennent avec une forme décapité).

A Oran, le début brutal est retrouvé chez 82% des cas⁽²⁰⁾.

D'après, des observations françaises et espagnoles, le début est brutal⁽²³⁾.

Dans notre série, la maladie est dominée par une fièvre arthro-myalgique, La fièvre est constante 96% ; le syndrome algique 88 % .les céphalées sont retrouvées dans 89% des cas.

Les mêmes proportions sont retrouvées à Oran avec des céphalées à (88,8%)⁽²⁰⁾.

Selon les auteurs français, espagnols et italiens, la fièvre est présente dans 100% des cas et est très souvent élevée .les céphalées sont retrouvées dans l'étude française à 56%, espagnole à 84% et italienne à 69% .pour ce qui est des arthromyalgies, on les retrouve respectivement à 36%,69% et 73%⁽¹⁶⁾.

L'éruption cutanée apparait après quelques jours du début des premiers symptômes, elle était présente dans 97%, elle est maculo-papuleuse n'épargnant pas la région palmo-plantaire (97%) parfois purpurique (2%).

Raoult rapporte la présence de l'éruption dans 97% à 99% des cas, elle est maculo-papuleuse avec parfois un relief marqué (boutonneuse), variable en intensité, généralisée, respectant en général la face mais n'épargnant pas la région palmo-plantaire .l'éruption peut être purpurique aux membres inférieurs et le purpura généralisé est retrouvé dans les formes sévères⁽²⁴⁾.

Dans notre série, la porte d'entrée est présente dans 68% ; elle est reconnue par la tache noire de Pieri et Burgas .elle a été double dans 2.5%. Elle siège au niveau du tronc (30%), membres inférieurs (26%) et organes génitaux (18%).

A Oran, la tache noire est présente dans 72,5%, elle est multiple dans 9,95%⁽²⁰⁾.

Dans la littérature française, espagnole et italienne, la tache noire est présente respectivement dans 72%, 73%,74% des cas, ces taux ne diffèrent pas de celui de notre série⁽¹⁶⁾.

Selon Raoult, la tache noire est retrouvée surtout au niveau des plis ,35% au niveau de tronc,17% au niveau des membres inférieurs, au membres supérieur (14%) ,à la face et le cou (14%),au cuir chevelu (6%) ,aux organes génitaux externes (2%)⁽²³⁾.

Depuis les premiers travaux en Tunisie et en Algérie, on a rapporté le caractère unique de la tache noire dans la FBM mais on a rapporté également des cas ou elle est double ou multiple⁽²⁶⁾.

La conjonctivite unilatérale accompagnant l'éruption a été notée dans (5%), se qui témoigne de la possibilité d'une porte d'entrée conjonctivale.

A Oran la conjonctivite était présente dans 46,6% et dans 16,2% unilatérale⁽²⁰⁾.

Dans notre étude nous n'avons pas eu de complications par contre d'autre études comme celle de Raoult en 1986, Chakroun en 1999 et Alioua en 2003 rapport des complications neurologiques, cardiovasculaires et rénales.

L'évolution est favorable sous traitement (cycline) lié à l'absence de terrain et la prise en charge précoce.

3. Des caractéristiques biologiques :

Dans notre étude, l'hémogramme a été réalisé chez 94% des malades, marqué par l'hyperleucocytose (25%), la thrombopénie (40%) et la vs accélérée (70%).

A Oran, l'hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile est notée dans (18.8%) allant jusqu'à 38000 GB/mm³ dans les formes sévères avec myélémie. la thrombopénie est signalée dans (29.7%) des cas, elle était sévère (< 50000/mm³) dans (19%) des cas, une hyponatrémie (70.5%) et l'insuffisance rénale (27%)⁽²⁰⁾.

La fonction hépatique a été réalisée pour (98%) des malades, on note alors un syndrome de cytolyse dans (58%).

Dans notre série l'hypertransaminasémie est fréquente, SGOT (26%), les SGPT (38%).

Dans notre étude la fonction rénale faite chez 98% des patients retrouve une insuffisance rénale dans 43% des cas.

A Oran, l'insuffisance rénale a été observée chez 55 patients (31.8%)⁽²⁰⁾.

Raoult rapporte la fréquence de l'insuffisance rénale dans la FBM entre 6 et 17%, elle est modérée et lorsqu'elle est manifeste dans les formes graves, elle a un impact pronostique sévère. Il ajoute qu'elle réagit bien au remplissage⁽³⁰⁾.

Skhiri en Tunisie, a publié trois observations d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, une nécrose tubulaire aiguë et une glomérulonéphrite extra capillaire⁽³⁾.

Cette dernière n'est pas habituelle et appuie l'hypothèse de glomérulo-toxicité de R.conorii.

L'atteinte rénale dans la FBM est plus fréquente dans les formes sévères, elle peut compromettre le pronostic

Drancourt a également étudié la cinétique des paramètres et il a prouvé qu'au début de la maladie, il y a une leuco neutropénie et ultérieurement elle est remplacée par une hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile. Quand aux plaquettes, elles sont diminuées au début, un rebond est constaté au 15^{ème} jour puis un retour à la normale. l'hyponatrémie (26%) et l'hypocalcémie franche surtout dans les formes graves (83%). l'hypo protidémie sévère (23%), est attribuée à l'augmentation de la perméabilité capillaire. Une élévation de la créatininémie (17%), qui réagit bien au remplissage⁽⁹⁾.

4. Des caractéristiques thérapeutiques :

Dans notre série le traitement de choix chez l'adulte reste la doxycycline (100%). les autres classes d'antibiotiques n'ont pu être utilisés vu que notre série ne contient ni enfant ni femmes enceintes.

Dans une étude menée par Dr. parola en 2008, la Josamycine a été utilisée comme alternative en cas d'allergie à la doxycycline.

XIII. conclusion :

La survenue d'épidémie sévère de fièvre boutonneuse méditerranéenne ainsi que l'extension des aires de distribution constituent les événements les plus marquants de l'épidémiologie de la fièvre boutonneuse méditerranéenne au cours de ces dernières années.

Les modifications écologiques et climatiques sont favorables à la multiplication des facteurs de risques notamment la pullulation des populations de *Rhipicephalus sanguineus* ainsi que l'augmentation du nombre des chiens errants, de rongeurs et la migration de ces derniers. Une analyse spécifique et rationnelle des cas cliniques ainsi que l'identification des bactéries permet de faire le point sur la situation épidémiologique actuelle des différentes formes de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. L'analyse des fluctuations interannuelles d'endémicité repose sur une collecte régulière des données dans les différentes régions concernées par la maladie.

Au terme de notre étude, les données obtenues nous ont permis d'avoir une approche de la fièvre boutonneuse méditerranéenne dans la région de Tlemcen. En effet, le nombre des cas diagnostiqués reflète la situation nationale mais le profil clinico-épidémiologique révèle certaines particularités épidémiologiques telles que la prédominance des adultes atteints par la fièvre boutonneuse méditerranéenne.

La fièvre boutonneuse méditerranéenne est fréquente chez l'adulte, ce qui nous pousse à être plus vigilant et évoquer le diagnostic de la FBM même devant un seul signe clinique, tel qu'une fièvre persistante.

Au cours de notre étude basées sur les dossiers de malade, aucune étude bactériologique n'a été réalisée.

Les enquêtes de séroprévalence ont démontré sa présence aussi bien en ville que dans les zones rurales.

La présence de chien dans l'entourage dans la commune de Tlemcen est estimé à 66% des cas, preuve d'un important portage asymptomatique chez les chiens représentant ainsi le réservoir pour la bactérie *R. conorii* et un danger pour l'homme.

Toutes ces données incitent à impliquer les pouvoirs publics et des équipes pluridisciplinaires, à savoir des vétérinaires pour la recherche de la FBM chez le chien et leur prise en charge, ainsi que des éthymologues pour l'étude des vecteurs, afin d'améliorer la prise en charge de cette maladie en privilégiant les actions spécifiques de prévention.

La stratégie de lutte contre la FBM se basera sur la lutte contre le vecteur et essentiellement contre le réservoir par abatage systématique des chiens errants et le contrôle sérologique des chiens domestiques et semi-errants. Les chiens positifs devraient être euthanasiés.

Bibliographie

1. **Aquilini D, Parola P, Salvo E, Paladini A 2001.** Seroepidemiology of rickettsioses, human granulocytic ehrlichioses, Lyme disease, Q fever, and tularemia in forestry workers in Tuscany, Italy. *J Spirochetal Tick-Borne Bacterial Dis.* 2001; 7: 35-41.
2. **Bacellar F, Sousa R, Santos A, Santos-Silva M, Parola P 2003.** Boutonneuse fever in Portugal: 1995-2000. Data of a state laboratory. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 275-77.
3. **Benachenhoun .2007.** la fièvre boutonneuse méditerranéenne est elle en reemergence dans la wilaya de Tlemcen? .35-40.
4. **Bernard JG, Beneni J, Hainaut J.1963.** present statut of the rickettsioses in Algéria. Vol. 15;no 4: 337-41.
5. **Boudes A., Parola P.** Rickettsia. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2007. Rickettsia. *Revue Française des Laboratoires.* N° 391: 23–32.
6. **Brouqui P, Parola P, Fournier PE, Raoult D 2007.** Spotted fever rickettsioses in southern and Eastern Europe. *Bull Soc Path Exot. Filiales.*85:359-64.
7. **Brouqui P, Toga B, Raoult D, 1988.** la fièvre boutonneuse méditerranéenne en 1988. *Déc.* 92:201
8. **Bourgeade A, Jean-Pastor MJ (1979)** [Mediterranean boutonneuse fever (a propos of 40 recent cases in Marseille)].
9. **Drancourt M, Harle JR, Chaudet H, Janbon F, Charrel C, Gallais H (1990)** Biological variations in 412 patients with Mediterranean spotted fever; 25: 17-21.
10. **Fournier, P.E., Roux, V., Raoult, D. 1998.** Phylogenetic analysis of spotted fever group rickettsiae by study of the outer surface protein rOmpA. *Int J Syst Bacteriol.* 48: 839–849
11. **Fournier PE, Raoult D .2000.** Rickettsia. *précis de bactériologie Clinique*, Paris Eska. *BMC Genomics* 10: 166
12. **Gallais H, Ottomani A, Resch JP, Tichadou D, de Micco P (1983)** [Malignant form of Mediterranean boutonneuse fever. 6 cases. *J Am Vet Med Assoc.* 186: 465–472.
13. **Gross EM (1987)** Israeli rickettsial spotted fever. A review of 54 cases. *J Am Med Assoc.* 245: 2318–2323.

14. **Kaabia N, Rolain JM, Khalifa M, Ben jazia E, Bahri F, Raoult D, Letaïef A. 2006** Serologic study of rickettsioses among acute febrile patients in central Tunisia .
15. **Kisito N. (1997).** LES RICKETTSIOSES CHEZ LES PATIENTS HOSPITALISES FEBRILES A BOBO-DIOULASSO (BURKINA FASO). 194:71-72.
16. **Kuloglu F, Rolain JM, Fournier PE, Akata F, Tugrul M, Raoult D 2004 .** First isolation of *Rickettsia conorii* (European part). S Afr Med J. 80(5):233–236.
17. **Lemaire G.1935.** Fièvre boutonneuse et pseudo-typhus. *Mad Inf* 1ère éd.,8.
18. **Letaïef A 2006.** Epidemiology of rickettsioses in North Africa. *AnnNYAcadSci* 2006; 1078 : 34-41;
19. **MOKRANI Khamsa .2008.** LE TYPHUS EXANTHEMATIQUE A BATNA : ETUDE SEROLOGIQUE ET PLACE PARMIS LES RICKETTSIOSES ERUPTIVES. *Eur J Epidemiol* 17 : 53-6.
20. **Mouffok N 2007.** Profil clinico-épidémiologique de la fièvre boutonneuse méditerranéenne dans une région de l'ouest algérien. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales. Faculté de Médecine d'Oran. *Int J Infect Dis* : 39-41.
21. **Olmer D.1925.** Sur une infection épidémique avec éxanthème de nature indéterminée.
22. **Parola P., Barre N.** *Rickettsia africae*, agent de la fièvre à tiques africaine : un pathogène émergent dans les Antilles et l'île de La Réunion. *Bull Soc Pathol Exot.* 97(3): 193-198
23. **Raoult D, lepeu G, Demicco P, San marco, Weiller PJ, Gallais H et al.1984.** Recrudescence de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. 5 : 219-26
24. **Raoult D 2004.** Rickettsioses, Ehrlichioses, and Q fever. In: Scheld, W.M.; Whitley, R.J.; Marra, C.M.; editors. *Infections of the Central Nervous System.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.37: 258–260
25. **Sousa R, Bacellar F, Torgal J (2003)** Mediterranean spotted fever in Portugal: risk factors for fatal outcome in 105 hospitalized patients. *Vet Parasitol.* 161: 116–121.
26. **Tissot-Dupont H, Brouqui P, Faugere B, Raoult D.** Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii*, *Rickettsia conorii*, and *Rickettsia typhi* in seven African countries. *J Clin Infect Dis.* 1985;21:1126-33.

27. **Tringali G, Occhino C, Mansueto S, Walker DH (1986)** Fièvre boutonneuse méditerranéenne diagnostiquée pendant la saison froide : quatre cas. med et mal inf 1986-3-183 à 184.
28. **Weiller PJ, Chagnon A, Chaudet H, Gallais H(1986)** Mediterranean spotted fever: clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases. Journal of Infection. 1985; IL: 59-61.
29. **Xeridat B, Garnier JM, Weiller PJ, Garcin G, Privat Y, Gallais H (1983)** Mediterranean boutonneuse fever. A propos of 154 recent cases. Journal of Infection. 1983; IL: 50-52.
30. **Zhu Y, Fournier PE, Eremeeva M, Raoult D 2005.** Proposal to create subspecies 230 of *Rickettsia conorii* based on multi-locus sequence typing and emended description of *Rickettsia conorii*. MedVetEntomol 2005; 19: 263-70.
31. **Hansmann Y 2009.** Rickettsioses éruptives. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses. 8-037-I-25.
32. **Dr Philippe PAROLA** Unité de Recherche en Maladies Infectieuses Tropicales Émergentes CNRS – IRD UMR 6236 Faculté de Médecine de Marseille. 9^{ème} journée nationale d'infectiologie vendredi 6 juin 2008.
33. **Cazorla C, Enea M, Lucht F, Raoult D 2003.** First isolation of *Rickettsia slovaca* from a patient, France. J Med Assoc. Thai. 86: 516–52
34. **Mansueto, S., G. tringali , and D.H. Walker .1986.** Widespread , simultaneous increase in the incidence of spotted fever group rickettsiosis. J. Infect. Dis. 154:539-540.
35. **R.E.M** Relevé épidémiologique mensuel 1994 vol V, INSP Algérie.
36. **R.E.M** Relevé épidémiologique mensuel 1996 vol VII N° 8, INSP Algérie.
37. <http://www.ijon.de/zecken/index.html%20>