

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid  
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد

Institut National d'Enseignement Supérieur des Sciences Médicales

Université Aboubekr Belkaid

*Centre hospitalo-universitaire Tedjini Damerdji*

Service des maladies infectieuses

**Pr. BENABDELLAH**

## Mémoire

En vue

De l'obtention du Diplôme de docteur en Médecine

# FIÈVRE BOUTONNEUSE MÉDITERRANÉENNE À TLEMCEŒ

**Réalisé par :**

- \* Tir Abdellah
- \* Doulat Zineb
- \* Nair Ikhlās

**Sous l'encadrement de :**

**\*Dr BRAHIMI Houria**  
**Maitre Assistante en maladies infectieuses**

Année universitaire : 2015-2016

## Remerciements

Tout d'abord, nous remercions le Dieu, notre créateur de nos avoir donné les forces,  
la volonté et le courage afin d'accomplir ce travail modeste.

Nous adressons le grand remerciement à notre encadreur Docteur BRAHIMI .H  
qui a proposé le thème de ce mémoire, pour ses conseils et ses dirigés du début à la fin  
de ce travail.

A tout le personnel médical du service des Maladies

Infectieuses de Tlemcen:

Au Pr BenAbdellah

Au Pr Benchouk

Au Dr Bessaad

Au Dr Benachenhou

A tous les assistantes et les médecins résidents du service

Merci pour votre aide et vos encouragements

A tout le personnel du service.

Finalement, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à nos familles qui nous ont  
toujours soutenues et à tout ce qui participe de réaliser ce mémoire.

Ainsi que l'ensemble des enseignants qui ont contribué à notre formation.

## SOMMAIRE

I. Introduction .....	5
II. GENERALITES SUR LA FIEVRE BOUTONNEUSE MEDITERRANEENNE .....	5
II.1. Définition .....	5
II.2. Historique .....	6
III. Fréquence et gravité .....	8
IV. Epidémiologie .....	9
IV.1. Répartition géographique .....	9
IV.2. Répartition saisonnière .....	12
IV.3. Agent causal .....	12
IV.4. Vecteur et réservoir : .....	16
IV.5. Mode de transmission .....	23
IV.6. Répartition géographique dans le monde : .....	24
V. Physiopathologie et réponse immunitaire .....	27
VI. Clinique .....	33
VII. Formes cliniques .....	41
VIII. Diagnostic positif .....	45
IX. Evolution et pronostic .....	54
X. Traitement .....	55
XI. Conclusion .....	61
<b>ETUDE PRATIQUE</b>	
<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>64</b>
<b>II. OBJECTIF DU TRAVAIL .....</b>	<b>65</b>
<b>III. POPULATION ET METHODES .....</b>	<b>65</b>
<b>IV. RESULTATS .....</b>	<b>66</b>
<b>IV.1. Profil épidémiologique .....</b>	<b>66</b>
<b>IV.2. Caractéristiques cliniques .....</b>	<b>69</b>
<b>IV.3. Examens complémentaires .....</b>	<b>74</b>
<b>IV.4. Traitement .....</b>	<b>76</b>
<b>IV.5. Evolution .....</b>	<b>76</b>
<b>V. DISCUSSION .....</b>	<b>77</b>
<b>V.1. Caractéristiques épidémiologiques .....</b>	<b>77</b>

<b>V.2. Caractéristiques cliniques</b> .....	82
<b>V.3. Caractéristiques biologiques</b> .....	95
<b>V.4. Caractéristiques Thérapeutiques</b> .....	97
<b>VI. LIMITES ET PERSPECTIVES</b> .....	99
<b>VII. CONCLUSION</b> .....	101
<b>VIII. Références bibliographiques</b> .....	104
<b>X. RESUME</b> .....	126
<b>XI. SUMMARY</b> .....	127
<b>ملخص</b> .....	128

## I. Introduction

La fièvre boutonneuse méditerranéenne est une rickettsiose éruptive due à *Rickettsia conorii* subsp *conorii*, transmise par la piqûre de la tique brune du chien *Rhipicephalus sanguineus* qui en est le réservoir [1].

La maladie, décrite pour la première fois en 1910 par Conor et Bruch [2] une zoonose urbaine et péri-urbaine endémique dans le pourtour méditerranéen et en Afrique [1].

Son incidence sur le pourtour méditerranéen, où est endémique, est évaluée à 50/100000 habitants/ans, mais variable dans le temps et selon la zone géographique [2].

Dans notre pays, les espèces rickettsiales, leurs vecteurs, leurs distributions, ainsi que leurs prévalences sont peu connus.

L'association d'une fièvre-escarre d'inoculation-éruption cutanée, en été, en zone d'endémie doit systématiquement faire évoquer les diagnostique.

Cette pathologie, considérée longtemps bénigne, a une mortalité moyenne de 2.5%, et un taux de forme sévère allant de 5 à 16 % [3].

Le traitement ne doit pas attendre la confirmation diagnostic, devant toute suspicion de la maladie un traitement par doxycycline doit être débuté.

La fièvre boutonneuse méditerranéenne n'a pas suscité beaucoup d'intérêt de la part des praticiens en Algérie, la rareté des études dans la population générale en est le témoin d'où l'intérêt de ce travail de thème qui a comme principal objectif d'évaluer le profil épidémio-clinique, thérapeutique et évolutif de la fièvre boutonneuse méditerranéenne en Algérie.

## II. GENERALITES SUR LA FIEVRE BOUTONNEUSE MEDITERRANEENNE

### II.1. Définition

La fièvre boutonneuse méditerranéenne est une maladie due à une bactérie de la famille des rickettsies, *Rickettsia conorii* subsp *conorii*. C'est la principale rickettsiose dans le bassin méditerranéen et également endémique en Afrique [1].

La fièvre boutonneuse méditerranéenne est une zoonose transmise par la piqûre de la tique brune du chien *Rhipicephalus sanguineus*. L'association d'une fièvre éruptive estivale avec une tache noire (lésion nécrotique d'inoculation au site de la piqûre de la tique), en zone d'endémie doit systématiquement faire évoquer le diagnostic.

Cette maladie est le plus souvent bénigne mais peut s'accompagner dans 5 à 16% des cas de complications graves [3].

## II.2. Historique

La fièvre boutonneuse méditerranéenne a été décrite en 1910 à Tunis, par A. conor et A. bruch [2]. Ils rapportaient six cas d'une petite épidémie qui avait sévi à Tunis et ses environs. Ils en décrivaient l'éruption caractéristique constituée par des tâches lenticulaires roses donnant au toucher une impression de surélévation sans être vraiment des papules. Ils proposaient de l'appeler fièvre boutonneuse de Tunisie.

A. conor et A. Hayat décrivaient avec soin la symptomatologie présentée par quatre autres cas et insistent sur quelques faits nouveaux tels que l'apparition de lésions au visage et surtout à la paume des mains et à la plante des pieds.

La participation de l'école marseillaise à la description initiale de la maladie lui a valu ses noms en anglais de «Marseille's fever» ou «boutonneuse fever».

En 1920 et 1923, à Rome, Garducci, Filippella et Ingrao contribuent à la description de cette affection qu'ils qualifient de «forme spéciale de fièvre éruptive» et la dénomment «fièvre du professeur Garducci».

Le 5 juin 1925, D. olmer signale au comité médical des bouches- du Rhône, huit cas d'une affection épidémique assez rare, difficile à classer, et présentant des caractères cliniques spéciaux comme la fièvre élevée et l'éruption de type exanthématique. Il insiste en même temps sur la bénignité habituelle de la maladie, sur l'absence de tout signe de laboratoire et sur l'apparition exclusive de l'épidémie pendant la saison chaude.

En Octobre 1925 Pieri et Boinet décrivent la tâche noire, escarre d'inoculation et signalent qu'elle est connue du public en tant que maladie du chien [3,4].

Le regain d'intérêt pour les rickettsioses qui se fait jour aux Etats Unis vers les années trente se reflète en Europe.

En 1930 le vecteur de la fièvre boutonneuse est identifié comme *Rhipicephalus sanguineus*, la tique cosmopolite du chien, par P. Durant et E. Conseil à Tunis et par E. Brumpt à Marseille et en Provence. Brumpt transmettait la fièvre boutonneuse à l'homme grâce à des larves produites par des tiques collectées à Marseille, et démontre que la fièvre boutonneuse et la fièvre pourprée des montagnes rocheuses sont deux fièvres différentes.

En 1932, Caminopetros isole la rickettsie responsable de la fièvre boutonneuse et Brumpt propose de la nommer *Rickettsia conorii* en l'honneur d'A.Conor [5].

La fièvre boutonneuse retient moins l'attention aux pays maghrébins qu'à Marseille, cependant Lemain décrit dix cas en 1927 à Alger et aux environs.

La description des premiers cas marseillais faisait état de létalité de 2 %. Ce chiffre comparé à celui

de la létalité de la tuberculose, de la typhoïde, ou des grandes maladies infectieuses, dans une période située avant la découverte des antibiotiques, lui a valu une fausse réputation de bénignité (typhus bénin). Cependant, à cette époque, les éléments de gravité avaient été notés. Cette gravité dépend de facteurs propres au malade (âge, terrain..) et de facteur thérapeutiques (retard diagnostique, antibiotiques inappropriés).

Récemment, une proposition a été faite pour modifier la nomenclature des bactéries appartenant au complexe *R. conorii* et ceci par la création de sous espèces c'est ainsi que le nom de *R. conorii* ssp.*conorii* ssp. nov. (souche = Malish, ATCC VR-613) a été proposé pour l'agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne [7].



Georges Blanc



**Figure1 : ARCHIVE DE L'INSTITUT PASTEUR DE TUNIS par Georges BLANC et J. CAMINOPETROS.**

Auteurs	Pays	Évènements
Conor & Bruch (1910) 	Tunisie	• 1 <sup>ère</sup> description 
Olmer (1923) Pierri & Burgas (1925)	France	• Description • Tache noire
Olmer, Durand et Conseil (1930)	France	• Transmission tique chien
Brumpt (1932) 	France	• Découverte de <i>R. conorii</i>
Janbon H (1948)	Washington	• Chloramphénicol



D Raoult

### III. Fréquence et gravité

La fréquence des cas typiques est estimée en Corse à 48 pour 1 000 000 habitants et en moyenne 50 cas pour 100 000 habitants en France alors que 12% des puces sont infectées ...

La prévalence des anticorps chez les donneurs de sang serait de 12 % en Corse, 11 % en Sicile, 26% en Espagne et 18% à Marseille.

La gravité s'observe surtout devant l'installation d'une Insuffisance rénale, Hémorragies digestives sur ulcérations gastriques.

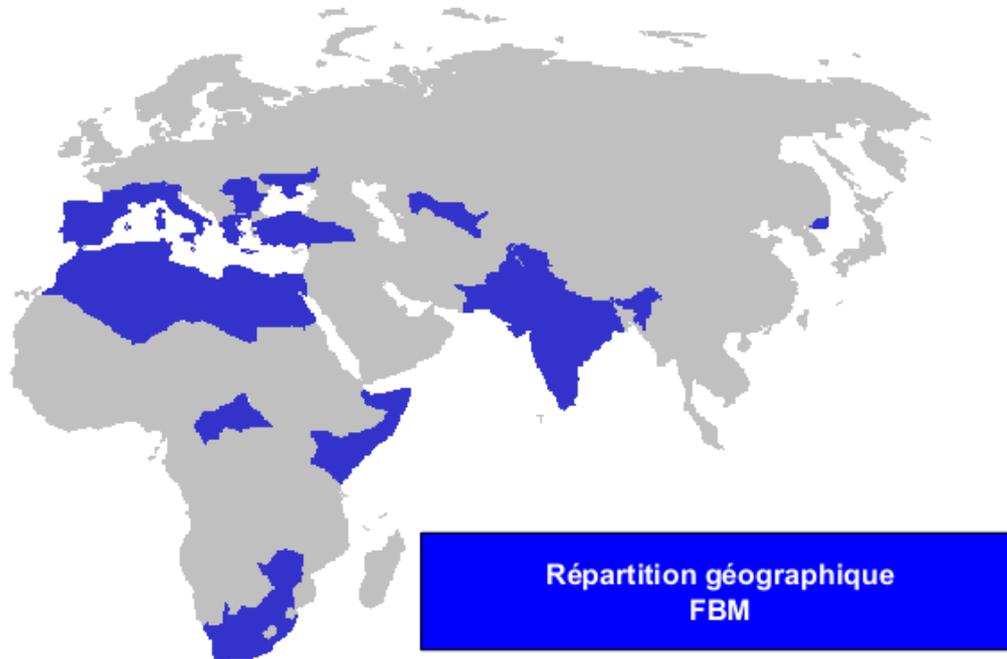
Méningite, encéphalite, myocardite, pneumopathie atypique.

Eruption purpurique ou Atteinte ophtalmique

La forme maligne comporte une atteinte poly-viscérale avec coma, détresse respiratoire et insuffisance rénale.

## IV. Epidémiologie

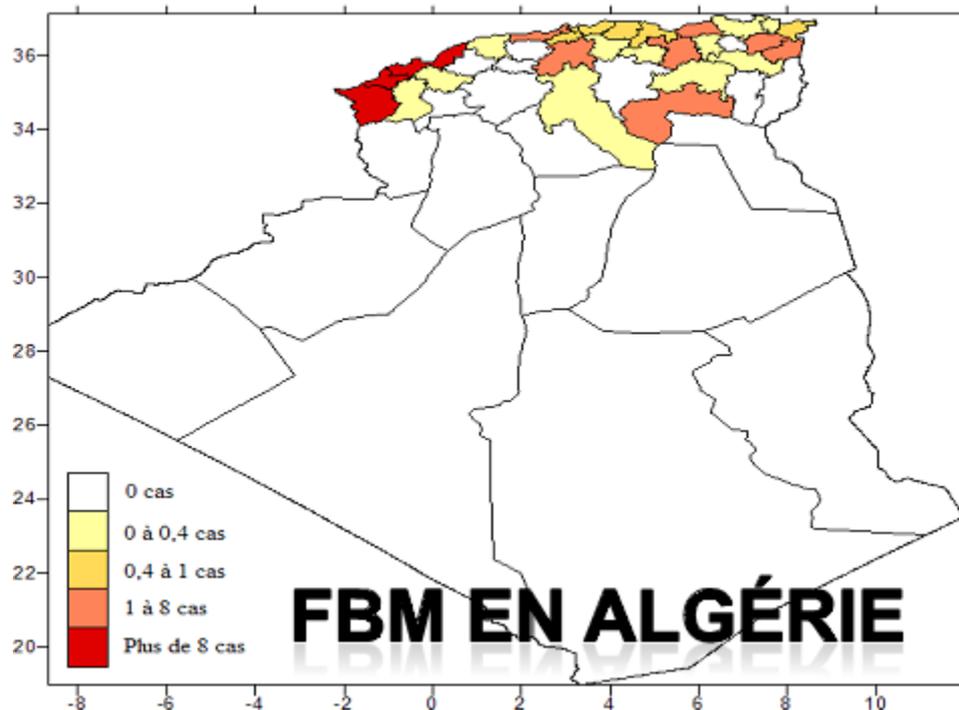
### IV.1. Répartition géographique



La fièvre boutonneuse méditerranéenne est endémique dans les pays du pourtour méditerranéen, y compris dans le Sud-est de la France où elle fait l'objet d'une surveillance à Marseille depuis 1981. On rencontre également la maladie en Afrique subsaharienne [165], en Inde, autour de la mer Noire [169] et même jusqu'à Vladivostok.

Jusqu'au 1960 la fièvre boutonneuse méditerranéenne n'était pas considérée comme d'importance médicale. Jusqu'au 1970 la littérature italienne, française et roumaine mettait l'accent sur les relations entre certaines maladies chroniques et les rickettsioses. Cette spéculation sur l'intervention des rickettsioses dans la sclérose en plaque, les artériopathies chroniques et autres maladies, était rendu possible à l'extension possible de la micro agglutination sur lame de Giroud, test très peu spécifique, par conséquent de nombreux faux positifs. Depuis ce temps l'apparition de tests diagnostiques plus spécifiques a permis de dissiper ces malentendus.

➤ A l'échelle Nationale:



Etude statistique année 2006

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 la méconnaissance de la maladie
- Au manque de praticiens spécialistes dans ces régions.
- A la non déclaration des cas
- Au fait que la fièvre boutonneuse soit considérée comme maladie bénigne
- 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 1996 concernant une fièvre éruptive exanthématique apparue chez 220 cas habitant la commune de Ghazaouet, chez lesquels la sérologie est devenue positive pour *Rickettsia conorii*.

➤ A l'échelle Maghrébine :

La FBM a été décrite pour la première fois en Tunisie par Connor en 1910

D'autres cas étaient notés au Maroc, en Libye, en Mauritanie, en Egypte, et en Algérie.

➤ A l'échelle africaine :

Les rickettsioses étaient rapportées durant la première moitié du XX<sup>ème</sup> siècle,

appelées aussi tick-bite Fever et décrites dans la région éthiopienne, au Kenya et en Afrique du 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	<i>R. conorii</i> <i>R. aesblimani</i>	<i>R. conorii</i> <i>R. massillae</i> <i>R. aesblimani</i> <i>R. felis</i>	<i>R. conorii</i>	ND	<i>R. conorii</i>
Les puces						ND
Séroprévalence						
<i>R. conorii</i>	13.50 %	6%	6-50%	8-40%	ND	1-10%
<i>R. africae</i>	19.60 %	-	-	3.6%	-	19%
<i>R. typhi</i>	1.70 %	3%	0.32%	20-60%	-	40%
<i>R. prowazekii</i>	-	-	2%	-	-	
Rickettsie du groupe boutonneux	FBM	FBM <i>R. aesblimani</i>	FBM	FBM <i>R. felis</i>	FBM	FBM
Rickettsies du groupe typhus	ND	ND	<i>R. typhi</i> , <i>R. prowazekii</i>	<i>R. typhi</i>	ND	<i>R. typhi</i>

Tableau 1 : Rickettsiose Eruptive en Afrique du nord

➤ A l'échelle Européenne :

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).

➤ A l'échelle mondiale :

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).

#### IV.2. Répartition saisonnière

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.

Activité saisonnière de la tique: Adultes: printemps –début été puis fin été – début automne

Larves: Juillet + + +

Nymphes: tout l'été

#### IV.3. Agent causal

La fièvre boutonneuse méditerranéenne est due à une bactérie *Rickettsia conorii* subsp. *conorii*, micro-organisme gram négatif dont la culture n'est possible qu'en cas d'association avec des cellules eucaryotes.

La bactérie appartient au domaine des Bacteria, phylum des Proteobacteria, classe des Alphaproteobacteria, ordre des Rickettsiales, famille des Rickettsiaceae, tribu des Rickettsiae, et genre des

Rickettsia.

En pratique l'ordre des rickettsiales était historiquement divisé en 3 familles [8] :

Les Rickettsiaceae, les Bartonellaceae et les Anaplasmaceae.

La famille des rickettsiaceae comprend 3 tribus :

Les Rickettsiae, les Ehrlichiaeae et les Wolbachiaeae.

La tribu des Rickettsiae était divisée en 3 genres : Rickettsia, Rochalimaea et Coxiella.

L'avènement, en taxonomie bactérienne, des techniques de biologie moléculaire et particulièrement l'étude des séquences du gène codant pour la sous unité 16S de l'ARN ribosomal (16S ARNr), ont permis le reclassement de ces bactéries [8].

Ainsi Coxiella burnetii, seule bactérie du genre Coxiella, a été exclue de l'ordre des rickettsiales car les séquences du gène du 16S ARNr se trouvent proches de celles des membres du sous-groupe gamma des Protéobactéries, alors que les bactéries du genre Rickettsia appartiennent au sous-groupe alpha-1.

D'autre part, le genre Rochalimaea a été récemment intégré au genre Bartonella de la famille bartonellaceae et le genre unifié a été exclue de l'ordre des rickettsiales car ses membres étaient intégrés dans le sous groupe alpha-2 des protéobactéries.

Actuellement, la tribu des Rickettsiae ne comprend plus que les genres Rickettsia et Orientia [8,9].

Le genre Rickettsia est divisé en 2 groupes :

\*Groupe typhus, dont les membres sont R. typhi et R. prowazekii.

\*Groupe boutonneux ou groupe boutonneux pourpré ou spotted fever group (SFG) qui comprend : R. conorii subsp conorii, agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne et près de 20 espèces d'organismes pathogènes pour l'homme.

Tableau1 : Position systématique du R. conorii subsp conorii

Domaine	Bacteria
Phylum	Proteobacteria
Classe	Alpha -proteobacteria
Ordre	Rickettsiales
Famille	Rickettsiaceae
Genre	Rickettsia

a. Morphologie

La *Rickettsia conorii* subsp *conorii* appartient à la famille des Rickettsiaceae qui comporte des bactéries intracellulaires de 0.3 à 2.5 microns de longueur, sa structure et celle des bactéries à gram négatif. Elle est entourée par un glycocalix ou slim.

En microscopie optique cette bactérie est difficile à mettre en évidence et n'est pas colorée par la coloration de Gram bien qu'elle a une paroi de type Gram négatif.

La méthode de Gimenez utilisant la fushine basique permet de la mettre en évidence [10].

b. Croissance et métabolisme :

Les rickettsies ont un temps de doublement de 9 à 12 heures. Elles ont développé des mécanismes leur permettant d'exploiter les ressources du cytoplasme des cellules hôtes.

Elles tirent leur énergie principalement du glutamate, elles métabolisent l'ADP et l'ATP et possèdent aussi les enzymes du cycle de Krebs, dont la citrate synthase.

Les rickettsies sont dépendantes des cellules hôtes pour leur apport nutritionnel [10].

c. Multiplication et vie intracellulaire :

La bactérie se multiplie par scissiparité uniquement au niveau de la cellule. La température optimale de croissance en culture est de 32°C.

Dans la cellule la bactérie est libre dans le cytoplasme et peut également être

observée dans le noyau des cellules hôtes, contrairement aux rickettsies des autres groupes qui sont libres que dans le cytoplasme [10].

La bactérie passe rapidement d'une cellule à l'autre par projection cellulaire puis par un mécanisme de phagocytose induite.

d. Effet cytopathique

l'effet cytopathique est rapide et important, entraînant rapidement de large plage de lyse en culture. Les mouvements de la bactérie dans le cytoplasme et probablement sa possibilité de passage au noyau sont liés à la capacité de la bactérie depolymériser l'actine cellulaire [10].

e. Profil antigénique :

Les profils protéiques en gel de polyacrylamide des rickettsies du groupe boutonneux permettent de distinguer deux types d'antigènes : les protéines de haut poids moléculaire, antigènes spécifiques d'espèces (SPAs) et les fragments lipopolysaccharidiques (LPS), dont la mobilité électrophorétique est comparable d'une souche à l'autre.

Chez l'homme et l'animal, les réactions immunologiques sont principalement dirigées contre les lipopolysaccharidiques, ce qui explique les réactions sérologiques croisées.

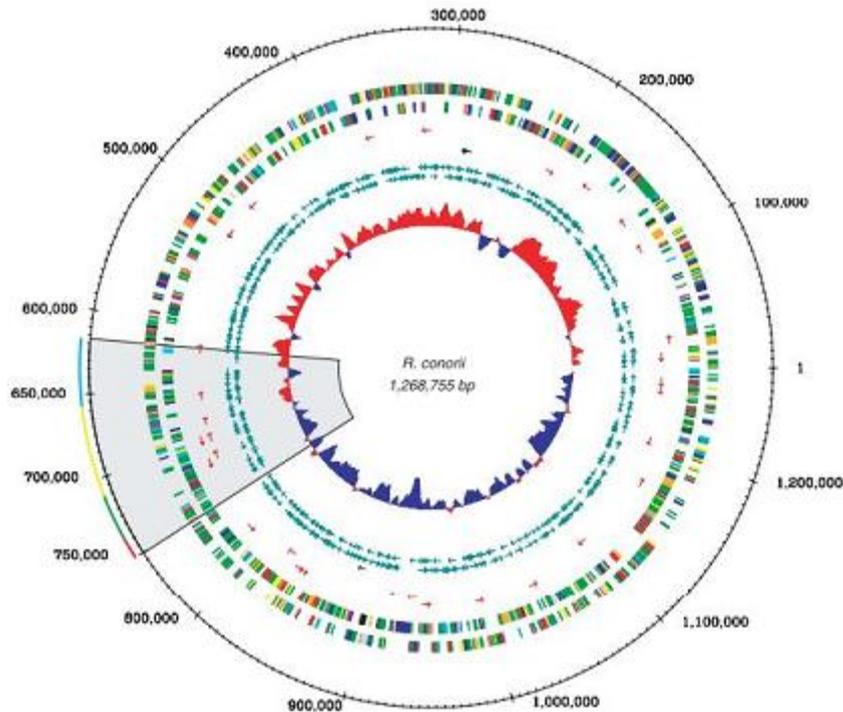
Parmi les protéines de haut poids moléculaire, les protéines membranaires rOmpA (190 kDa) et rOmpB (120 kDa) sont le support du sérotypage des rickettsies [10] ,

d'autre part, les anticorps monoclonaux produits contre le LPS des rickettsies du groupe boutonneux ne réagissent pas avec les rickettsies du groupe typhus. Ainsi, les fragments lipopolysaccharidiques ont été considérés comme spécifiques du groupe et les antigènes protéiques de haut poids moléculaires spécifiques d'espèces [10].

f. Biologie moléculaire

Le génome du *Rickettsia Conorii* subsp *Conorii* est un chromosome circulaire constitué de 1268755 paires de bases [11], et contient 1334 gènes codant pour les protéines : Une étude récente portant sur la comparaison des génomes de *R.*

*prokazekii* et *R. conorii* a permis de mettre en évidence que les génomes des bactéries du genre *Rickettsia* sont en voie de réduction par élimination progressive de gènes [12].



**Figure 2** : La représentation circulaire du génome *Rickettsia conorii*.

Le cercle extérieure indique les positions nucléotidiques, les deuxièmes et troisièmes cercles localisent les cadres ouverts de lecture (open reading frame) (ORFs).

#### IV.4. Vecteur et réservoir :

« *Rhipicephalus sanguineus* »

La tique brune du chien, *Rhipicephalus sanguineus* constitue le principal vecteur et réservoir de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, à côté d'autres rongeurs (Lapin, Spermophile, Cobay, Souris, Hérisso, etc..).

Son rôle est plutôt limité au transport des tiques infectées vers l'homme.

##### 1. Classification :

La *Rhipicephalus sanguineus* est une tique qui appartient à l'ébranchement des Arthropodes, à la sous classe des Acariens, ordre des Ixodida et à la famille des Ixodidae.

La classification des tiques fait toujours l'objet de discussions parmi les écoles américaines, françaises et russes. Ainsi, la lecture des différentes publications concernant les tiques est rendue difficile par le nombre important de noms qui ont pu être attribués aux différents taxonomies a travers l'histoire [ 13].

Cependant, Camicas et al. ont publié une synthèse des différents noms et synonymes utilisés dans la littérature avec 869 espèces ou sous-espèces répertoriées au premier janvier 1996. Cette publication constitue la référence majeure francophone

en taxonomie [14, 13]. Il existe 223 espèces de tiques en Afrique dont 180 sont des tiques dures [13].

**Tableau 2 : Classification des tiques, (d'après Camicas et al, 1998).**

Embranchement	Sous Embranchement	Classe	Sous Classe	Ordre	Famille	Groupe Sous Famille	Genre
Arthropode	Chélicérate	Arachnides	Acarien	Ixodida	Argasidae	Argasinae	Argas
						Ornithodorinae	Ornithodoros Otobius Antricola Nothoaspis
					Nuttalliellidae		Nuttalliella
					Ixodidae	Prostriata	Ixodes
						Metastriata	Amblyomma
							Aponomma
							Hyalomma
							Cosmiomma
							Dermacentor
					Rhipicephalus		
		Anomalohimalaya					
		Nosomma					
		<b>Rhipicephalus</b>					
		Boophilus					
		Margaropus					
		Haemaphysalis					

## 2. Morphologie et anatomie générale :

La *Rhipicephalus sanguineus* est un acarien de grande taille (2 à 30 mm selon la stase et la réplétion) au corps globuleux. Le dimorphisme sexuel est plus ou moins accentué, le mâle étant plus petit que la femelle. Les adultes et les nymphes ont 4

paires de pattes alors que les larves en ont 3. Les adultes se distinguent des nymphes par l'ouverture de leur appareil génital. Contrairement aux insectes, les tiques n'ont pas d'antennes

Leur corps n'est pas dévisé en tête, thorax, et abdomen. Mais il se compose d'un Gnathosoma et d'un Idiosoma.

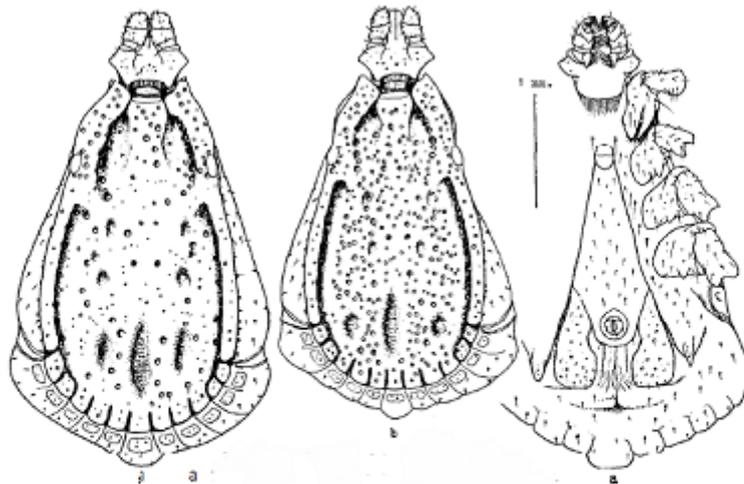
La partie antérieure du corps, le Gnathosoma, comprend le Capitulum, de forme rectangulaire ou hexagonale, qui constitue la zone de liaison au corps, et le Rostre qui regroupe les pièces buccales.

Ces pièces buccales comprennent les Pédipalpes qui ont une fonction sensitive, les Chélicères, organes perforateurs, et un organe immobile médian et ventral, ypostome constitué de nombreuses dents incurvées qui permet d'ancrer fermement la tique à la peau de son hôte. L'Idiosoma (corps) porte les organes

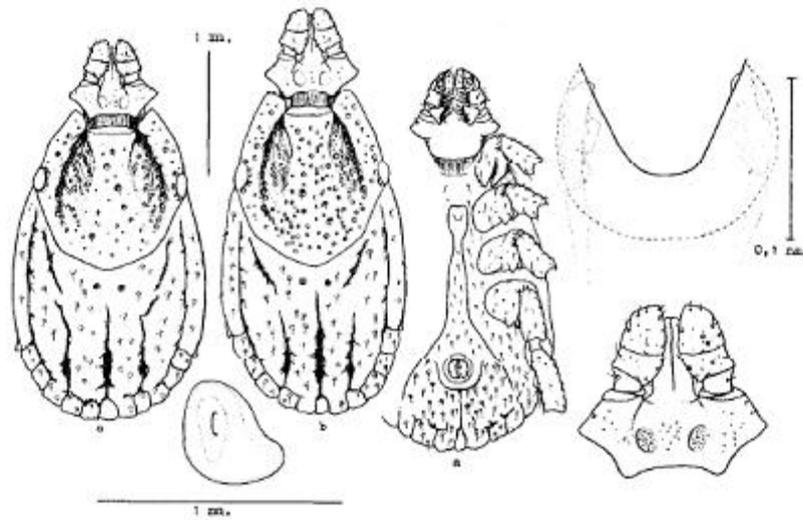
locomoteurs [16]. La *Rhipicephalus sanguineus* porte un écusson dorsal chitineux très dur, le Scutum.

Le reste du corps est recouvert d'un tégument extensible qui se distend lors du repas sanguin. Le scutum recouvre l'intégralité de la surface dorsale chez le mâle, alors que seule la partie antérieure est recouverte chez la femelle lui permettant de décupler son volume lors du repas.

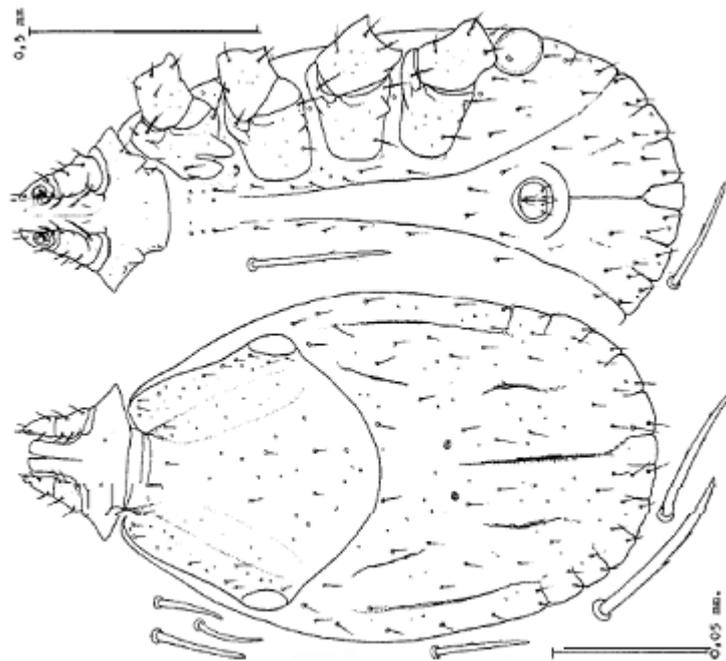
Les pattes (Figure 8) sont formées de 6 ségments : Coxa, Trochanter, Fémur, Patelle, Tibia, Tarse et 2 Griffes.



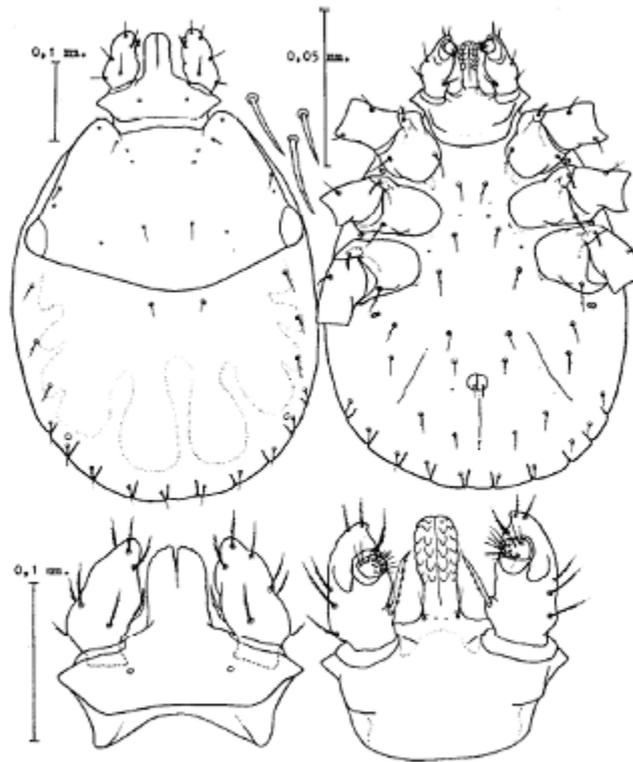
**Figure 3 : *Rhipicephalus sanguineus*, mâle, a : exemplaire d'Alger, b : exemplaire d'Abidjan.**



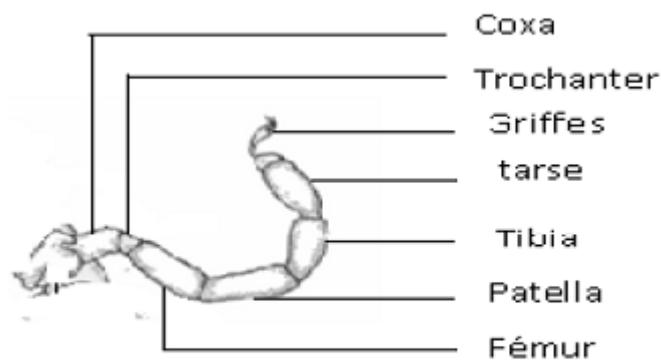
**Figure 4 : *Rhipicephalus sanguineus*, femelle, a : exemplaire d'Alger, b : exemplaire d'Abidjan.**



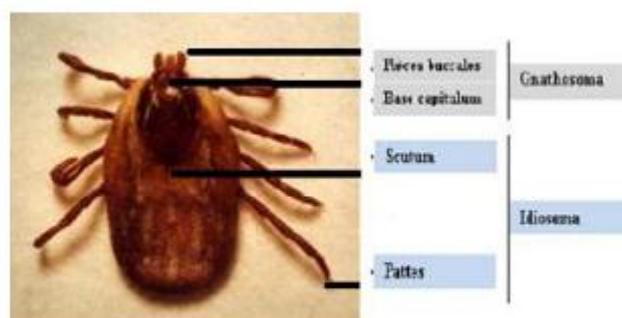
**Figure 5 : *Rhipicephalus sanguineus*, nymphe de Dakar.**



**Figure 6 : Rhipicephalus sanguineus, larve de Dakar.**



**Figure 8 : la patte d'une tique.**



**Figure 7 : morphologie d'une Rhipicephalus sanguineus (vue dorsale).**

### 3. Cycle biologique des tiques :

#### Cycle de développement :

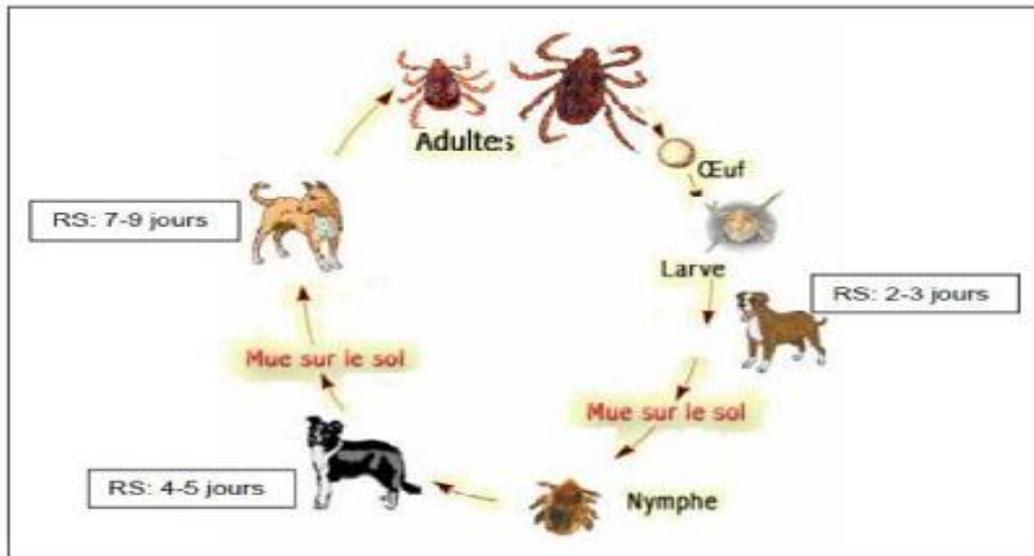
Au cours de sa vie, la *Rhipicephalus sanguineus* passe par trois stades : larve, nymphe, et adulte. Elle est obligatoirement parasite au cours de ces trois stades. La tique, se plante essentiellement sur le chien, et à l'occasion sur le chat ou sur l'homme.

La tique guette le passage d'un hôte, du haut d'une branche ou d'une brindille.

Lorsqu'un chien passe en dessous d'elle, la tique le repère à sa chaleur et à son odeur (émission de CO<sub>2</sub> notamment), et se laisse tomber sur lui. Elle se déplace ensuite à la recherche d'une région à peau fine, où elle pourra manger tranquillement : oreille et notamment pli de l'oreille, aisselle ou région inguinale, scrotum, mamelle ou espace inter-digité.

La tique perce alors la peau grâce à ses pièces buccales élaborées, qui vont lui permettre de se fixer au chien, de sécréter en moins d'une demi-heure un ciment qui va renforcer cette fixation, d'injecter une salive anticoagulante qui provoque également la dilatation des vaisseaux sanguins du chien et un début de digestion, et c'est tout de même le but d'aspirer le sang. Il semble que certaines races de chiens (par exemple les cockers), et certains individus, attirent les tiques plus que d'autres. La larve de *Rhipicephalus sanguineus* se nourrit sur un chien pendant deux jours, puis se laisse tomber sur le sol, et y cherche une cachette. Elle y reste de quelques jours à plusieurs semaines (selon la température et l'humidité), avant de muer en nymphe et de repartir à la recherche d'un chien. Le même processus se répète pour la nymphe, avec des périodes de nutrition sur le chien et de vie sur le sol plus longues que pour la larve, jusqu'à la mue en tique adulte.

L'adulte femelle peut se nourrir sur un chien pendant plusieurs semaines, tandis que le mâle prend de multiples repas sanguins, parfois sur différents chiens de la même maison. Notons que la tique est capable de concentrer le sang qu'elle aspire, et que son volume final ne correspond en rien à la quantité de sang qu'elle a ingéré. Après l'accouplement, la femelle finit de se gorger, puis se laisse tomber sur le sol où, après un délai de quelques jours à quelques semaines, elle va pondre de façon ininterrompue 1500 à 4000 œufs, sur une durée de plusieurs semaines. Il faudra de six à plusieurs semaines avant l'éclosion des œufs, et la sortie de fragiles larves à six pattes (figure 9).



**Figure 9 : cycle de vie de *Rhipicephalus sanguineus*.**

Le cycle parasitaire :

Suivant le nombre de cycle de développement, on distingue 3 types de cycles parasitaires.

Les mono, di ou triphasiques.

Dans les cycles monophasiques, tous les stades se succèdent sur un unique et même hôte vertébré.

Dans les cycles diphasiques, les trois stades se déroulent sur deux hôtes : un premier hôte, où se développent la larve et la nympe et un second, parasité par les adultes.

La *Rhipicephalus sanguineus* a un cycle parasitaire triphasique. Dans les cycles triphasiques, les trois stades évolutifs parasitent trois hôtes différents.

On distingue des cycles triphasiques monotropes dans lesquels les trois hôtes font partie du même groupe zoologique. C'est le cas de la *R. sanguineus* tous les stades se nourrissent préférentiellement sur les chiens.

D'autres espèces de tiques ont des préférences de nutrition propres à chaque stade évolutif et la spécificité d'hôte varie entre les différentes stades dans la même espèce.

Dans les cycles triphasiques ditropes, les stades immatures parasitent des micromammifères, les adultes des carnivores ou des ongulés.

Enfin, certaines espèces ont une faible spécificité d'hôte. On parle alors de tiques télotropes.

#### IV.5. Mode de transmission

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 utilise un stylet tubulaire situé dans l'hypostome pour sucer le sang. De chaque côté de l'hypostome, 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, 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 qui rendent la piqûre indolore [17].

Il faut que la tique soit infectée par *R. conorii* et reste attachée un temps suffisant à l'homme (au moins 20 heures) pour permettre la transmission de larickettsie.

Ce sont les stades immatures, larves et nymphes, moins exigeants dans le choix de leur hôte, plus petits et donc moins remarqués, qui sont le plus souvent en cause dans la transmission de la maladie.

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.

La période de diapause, temps de repos de la tique entre deux repas sanguins, semble raccourcie par les températures élevées [15]. L'activité estivale des larves et nymphes dépend des variations météorologiques de l'année et du printemps précédent.

#### IV.6. Répartition géographique dans le monde :

La fièvre boutonneuse méditerranéenne est endémique dans les pays du pourtour méditerranéen, y compris dans le Sud-Est de la France où elle fait l'objet d'une surveillance à Marseille depuis 1981. On rencontre également la maladie en Afrique subsaharienne [18], en Inde, autour de la mer Noire [22] et même jusqu'à Vladivostok.

Jusqu'au 1960 la fièvre boutonneuse méditerranéenne n'était pas considérée comme d'importance médicale. Jusqu'au 1970 la littérature italienne, française et roumaine mettait l'accent sur les relations entre certaines maladies chroniques et les rickettsioses.

Cette spéculation sur l'intervention des rickettsioses dans la sclérose en plaque, les artériopathies chroniques et autres maladies, était rendu possible à l'extension possible de la microagglutination sur lame de Giroud, test très peu spécifique, avec par conséquent de nombreux faux positifs. Depuis ce temps l'apparition de tests

diagnostiques plus spécifiques a permis de dissiper ces malentendus.

En 1981, Scaffidi montre l'augmentation considérable de l'incidence de la maladie en Italie [19]. Cette augmentation est notée en Espagne [20] et en France [21].

Au même moment sont rapportés les premiers cas autochtones en Yougoslavie, en Suisse, en Belgique et en Allemagne [23,24].

Cette augmentation de la prévalence est due au moins en partie, à un regain d'intérêt pour la maladie, associé à l'apparition sur le marché de tests diagnostiques plus spécifiques et plus reproductibles. Ceci rend donc le diagnostic biologique plus simple et plus fiable.

La prévalence actuelle de la maladie en Corse l'été est estimée à 48/100 000 habitants/an [25] dans une enquête prospective récente. Cette prévalence est à peu près identique à celle rapportée dans une enquête rétrospective menée avec les médecins praticiens à Marseille. Ces résultats sont tout

à fait discordants avec les résultats d'études séroépidémiologiques menées dans les mêmes zones et qui rapportent une prévalence de 12 à 26 % d'anticorps. Les mêmes résultats ont été publiés en Italie [26] et en Espagne [27].

Le programme de surveillance de Marseille ne montre pas d'augmentation d'incidence depuis sa mise en place en 1981. Il semble en fait que l'augmentation de la prévalence ait eu lieu dans les années 70 et que, comme la fièvre Pourprée des Montagnes Rocheuses, elle se soit stabilisée depuis 1979.

La fièvre boutonneuse méditerranéenne est une maladie saisonnière, estivale, pouvant survenir de Mai à Octobre, principalement de Juillet à Septembre, ce qui correspond à la période d'activité des larves et des nymphes des tiques *hipicephalussanguineus* [35], alors que la période d'activité des adultes, mieux visibles, est au printemps.

Une des principales caractéristiques épidémiologiques de la maladie réside dans les rapports parasites-vecteurs [28]. Le seul vecteur et réservoir connu de *R. conorii*, est la tique *Rhipicephalus sanguineus*.

Par conséquent, l'épidémiologie de la maladie est étroitement liée aux comportements et au ratio d'infection de ces tiques. La répartition de *Rhipicephalus sanguineus* est particulièrement liée au climat, cette espèce n'étant retrouvée que dans les zones de climat méditerranéen et subméditerranéen.

Néanmoins, cette tique est particulièrement apte à s'implanter dans des zones d'habitat artificiel, principalement en milieu urbain, y compris dans certains biotopes artificiels extraméditerranéens, lorsque les conditions sont suffisantes pour effectuer le cycle [29].

Ceci a pour conséquences le rapprochement homme-tique et l'émergence de cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne en dehors des zones habituelles, comme en Suisse ou en Belgique [30]. Ce rapprochement homme-tique se fait par l'intermédiaire du chien. C'est là la seule étape du cycle éventuellement contrôlable par l'homme : diminution du nombre de chiens ou déparasitage systématique.

L'incidence des cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne dépend tout d'abord des possibilités de piqûre de l'homme par la tique. *Rhipicephalus sanguineus*, dont l'hôte principal est le chien, a très peu d'affinité pour l'homme. Les facteurs favorisant le parasitisme humain sont mal connus.

Anecdotiquement, la mort ou le déplacement d'un chien parasité ont été associés à des piqûres d'homme par des tiques *Rhipicephalus sanguineus* qui avaient perdu leur hôte habituel.

La répartition actuelle de la FBM en Europe se fait selon une zone de haute endémie (pourtour méditerranéen) associée à quelques cas sporadiques dans le Nord et l'Est.

L'épidémiologie africaine est peu connue. Bien que cette maladie fût originellement décrite en Tunisie, il n'existe pas actuellement d'étude qui montre sa prévalence en Afrique du Nord. Celle-ci semble être la même que dans le Sud de la France [31] au moins pour la Tunisie, le Maroc, et l'Algérie.

En Afrique noire le problème est encore plus complexe. La prévalence des anticorps spécifiques a été étudiée en Centre Afrique [32] mais la maladie semble présente dans tous les états africains.

En Afrique du Sud le problème est mieux cerné. La South-African Tick Bite Fever est transmise par des espèces de tiques différentes de *Rhipicephalus sanguineus*.

En Asie, l'épidémiologie de la maladie est en pleine évolution. Celle-ci a été décrite en Inde et au Pakistan, et récemment au Japon et en Chine par Walker. La maladie a été très bien étudiée en Israël où l'évolution de la prévalence et les autres variations épidémiologiques sont très proches de celles décrites en Europe.

En Asie, le problème reste complexe, en relation avec les différentes souches de rickettsies responsables de la maladie (*R. conorii*, *R. siberica*, *Rickettsia* du Thai Tick Typhus).

En Océanie, la maladie est présente en Australie où elle est connue sous le nom de fièvre du Queensland (ce qui peut prêter à confusion avec la fièvre Q) : La rickettsie responsable est différente des autres rickettsies du groupe boutonneux pourpré, et se rapproche plus de *Rickettsia akari* responsable de la rickettsiose vésiculeuse [33].

Enfin, sur le continent américain la fièvre pourprée des montagnes rocheuses (FPMR) est une rickettsiose proche de la fièvre boutonneuse méditerranéenne avec une sévérité toutefois supérieure. L'organisme *R. rickettsii* est très proche (même espèce, même sérovar) de *R. conorii*.

## V. Physiopathologie et réponse immunitaire

### 1. Physiopathologie :

La *Rickettsia conorii conorii* pénètre la circulation sanguine par voie cutanée ou conjonctivale.

L'infection débute au site d'inoculation. Elle va ensuite s'attacher et pénétrer dans les cellules cibles, les cellules endothéliales dans la circulation par l'intermédiaire de protéines de surface et d'une activité phospholipase.

Après pénétration par phagocytose induite, la bactérie s'échappe du phagosome pour se multiplier par scissiparité dans le cytoplasme. Elle peut également envahir le noyau cellulaire.

La présence de grandes quantités de rickettsies dans les cellules endommagées est en faveur de l'hypothèse de lésions directes des rickettsies pour la cellule comme la présence de grandes plages de lyse en culture cellulaire [36].

La bactérie est ensuite expulsée des cellules infectées par des projections cellulaires. Les mouvements de la rickettsie dans la cellule et lors de ces projections, sont permis par la possibilité de propulsion par polymérisation de l'actine cellulaire [37].

In vivo, chez l'homme infecté par la bactérie, on a pu montrer la présence de cellules endothéliales circulantes (endothéliémie), contenant des rickettsies, ainsi qu'une augmentation du taux de deux protéines : le facteur de Von Willebrand, libéré par les cellules endothéliales stimulées et/ou endommagées, et la thrombomoduline, libérée de la surface en cas de dommages cellulaires [38]. Ces marqueurs diminuent avec la guérison.

Les mécanismes de la désquamation des cellules endothéliales ne sont pas clairement établis : perte des propriétés d'adhésion conférées par les protéines membranaires (adhésines) due à l'infection, effet cytopathique direct, effet toxique, oxydation ou mécanisme immunologique [38]. Il n'existe à ce jour aucune donnée sur le rôle d'endotoxines ou d'exotoxines dans la pathogénicité bactérienne.

Par ailleurs, l'adhérence des plaquettes aux cellules endothéliales est augmentée. Ces mécanismes associés à une réaction lymphoplasmocytaire sont à l'origine d'une vascularite.

Dans l'escarre, la progression des rickettsies dans les cellules endothéliales entraîne une ischémie, liée en partie à la réaction lymphoplasmocytaire périvasculaire, et responsable de nécrose

cutanée. À partir de ce foyer, une rickettsiémie va se produire et les bactéries vont atteindre et se multiplier dans leurs cellules cibles, les cellules endothéliales, créant ainsi une vascularite qui va déterminer les manifestations cliniques.

Au niveau de la peau, on note une vascularite avec nécrose et occlusion vasculaire par un thrombus de fibrine.

L'atteinte cutanée se traduit alors par une éruption maculopapuleuse, ou dans certains cas plus sévères, purpurique.

L'atteinte ganglionnaire peut se traduire par une adénopathie isolée dans le territoire de drainage de l'escarre.

Dans les formes graves de la fièvre boutonneuse méditerranéenne [39], on notera des atteintes : hépatiques [40], pulmonaires [41], cérébrales, intestinales, myocardiques [42] ou rénales [43]. Des atteintes vésiculaires [44], appendiculaires [44], pancréatiques et gastriques [45] ont également été rapportées.

Il existe également souvent une hyponatrémie vraisemblablement due à la sécrétion d'ADH (antidiuretic hormone) en réponse à l'hypovolémie.

Si la thrombopénie est habituelle, les phénomènes hémorragiques ou les coagulopathies de consommation restent rares.

➤ Oedème, hypovolemie, et séquelle :

L'altération de la physiologie normale du corps associée à la fièvre boutonneuse méditerranéenne résulte de plusieurs lésions de la microcirculation, et éventuellement, des effets systémiques des cytokines.

Une augmentation de la perméabilité microvasculaire, conduit à un œdème, une hypovolémie et une hypotension [10]. Dans des cas graves, on peut avoir un choc hypovolémique.

Au stade précoce de l'hypovolémie, la perfusion du cerveau est maintenue par diminution de la perfusion d'autres organes. Cette diminution entraîne au niveau du rein une réduction du taux de filtration glomérulaire (l'oligurie) et une augmentation de la concentration de l'urée dans le sang [47].

Cette azotémie pré-rénale peut être corrigée par remplissage vasculaire qui restaure le volume de sang et le débit sanguin rénal. Sans traitement de la maladie sous-jacente, une lésion endothéliale microvasculaire continue.

Si l'état du patient évolue vers le développement de choc hypovolémique, une ischémie rénale sévère, peut provoquer une nécrose tubulaire aiguë, une insuffisance rénale aiguë et une anurie.

Une autre séquelle de l'hypovolémie est l'hyponatrémie : la réponse de l'hypophyse antérieure au faible volume de sang et la sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH), provoque une augmentation de la résorption rénale de l'eau [48]. L'eau résorbée dilue le sodium intravasculaire. Une concentration à moins de 132 mEq/l dans 56% des patients atteints de fièvre boutonneuse méditerranéenne [49,50].

➤ La dynamic cardio pulmonaire :

La microcirculation pulmonaire est fortement infectée par les rickettsies chez les patients gravement malades. L'effet est un œdème pulmonaire non cardiogénique.

La pneumonie interstitielle, l'œdème alvéolaire et le syndrome de détresse respiratoire sont les manifestations les plus graves [51].

Malgré la présence des lymphocytes et des macrophages périvasculaires dans le tissu interstitiel du myocarde, les myocytes cardiaques semblent être normales, et l'échocardiographie révèle une fonction myocardique normale.

La principale manifestation physiopathologique de R. Conorii dans le cœur est l'arythmie, qui est observée dans 7% à 16% des patients, probablement secondaire à des lésions vasculaires adjacentes au système de conduction cardiaque [49,50].

Les atteintes neurologiques dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne :

Au cours de la maladie, la stupeur, le délire, la convulsion et le coma représentent selon Raoult et al. 11 % des atteintes nerveuses [53].

L'implication des vaisseaux sanguins contigus au liquide céphalo-rachidien conduit à la pléiocytose, dans 34% à 38% des patients, généralement de 10 à 100 cellules/l avec prédominance de lymphocytes et de macrophages.

L'importance relative des divers états pathologiques, y compris l'hypoxémie, l'ischémie, l'œdème cérébrale, et l'inflammation dans la physiopathologie cérébrale, n'a pas été déterminée.

En raison de l'importance de la méningo-encéphalite dans les rickettsioses, la neuropathogénèse et la neuropathophysiologie des rickettsioses méritent une investigation poussée.

➤ Les atteintes hépatiques dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne :

Les atteintes hépatiques se produisent dans les rickettsioses mortelles.

La nécrose hépatocellulaire résulte de l'augmentation légère à modérée des concentrations sériques d'alanine aminotransférase et d'aspartate aminotransférase [49,50].

Des lésions et des infections vasculaires focales sont observées dans les espaces portes.

➤ Coagulation et saignement :

Les patients atteints de fièvre boutonneuse méditerranéenne développent un état procoagulant associé à une lésion endothéliale, avec libération de facteurs de procoagulation.

L'activation de la cascade de coagulation résultant dans la formation de la thrombine, l'activation plaquettaire, l'augmentation des facteurs fibrinolytiques, et la consommation d'anticoagulants naturels [54,55].

Une thrombocytopénie se développe dans 35% des cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne, elle est du probablement à l'adhésion plaquettaire aux cellules endothéliales infectées et à la consommation dans les bouchons hémostatiques sur les lésions endothéliales.

L'augmentation des niveaux plasmatiques de la thromboglobuline et la diminution du facteur plaquettaire 4 suggèrent que l'activation des plaquettes se produit chez les patients présentant une fièvre boutonneuse méditerranéenne [55].

Cependant, l'augmentation plasmatique de la fibrinopéptide A et des fragments 1+2 de la prothrombine induit à la formation de la thrombine, mais des niveaux élevés de fibrinogène plasmatique indiquent que la dissémination intravasculaire de la coagulation se produit rarement.

L'activation du système fibrinolytique dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne est démontrée par l'augmentation des concentrations de fibrine et de produit de dégradation du fibrinogène.

La diminution des taux plasmatiques de plasminogène et  $\alpha$  2-antiplasmine, l'augmentation du c - antiplasmine- ctivateur tissulaire du plasminogène suggèrent également l'activation du système fibrinolytique.

Ainsi, la diminution de l'antithrombine III et l'activation de la voie de la protéine C reflètent probablement les mécanismes homéostatiques qui empêchent localement la pathologie thrombotique [56].

Des données sur les infections humaines indiquent que les systèmes de coagulation et de fibrinolyse maintiennent une homéostasie, cependant Le rôle de certains sous-produits du système coagulation/fibrinolytiques tels que la protéine C activée et de la thrombine dans la perméabilité microvasculaire méritent plus d'investigation .

## 2. Réponse immunitaire :

Il est généralement admis que l'immunité contre les bactéries intracellulaires dépend essentiellement des cellules T [57].

Ces cellules spécifiques de l'antigène peuvent être séparées phénotypiquement en deux groupes distincts : les cellules T auxiliaires et les cellules T cytotoxiques.

Le premier groupe exprime la molécule CD4 à leur surface, et le deuxième exprime la molécule CD8. Les deux molécules CD4 et CD8 participent à l'interaction entre la cellule T et les cellules présentatrices d'antigène, ce qui détermine la nature moléculaire des épitopes reconnus par chacun de ces types de cellules.

Une étude récente a montré que les réponses immunitaires des lymphocytes T chez les rongeurs et pour la plupart des êtres humains qui sont médiées par la cellule T CD4 + peuvent être séparés biologiquement dans au moins deux cellules effectrices sur la base de leur caractéristique de production de cytokines [58,59].

Brièvement, la cellule Th1 CD4 + produit de interleukine 2, l'interféron gamma (IFN- $\gamma$ ) et du TNF  $\alpha$ .

Il s'agit de la cellule T auxiliaire qui joue un rôle important dans la réponse d'hypersensibilité retardée.

Cette réponse dépend absolument sur la production de IFN-  $\gamma$  et donc de la cellule TH1 CD4 + [60].

Ces cellules modulent la production et la fonction de la cellule Th2 CD4+ grâce à la production d'IFN- $\gamma$  par des mécanismes inconnus [59].

Il est à noter que la cellule tueuse naturelle produit également IFN- $\gamma$ , et il est très probable que cette cellule est d'une importance critique dans le développement d'une réponse immunitaire TH1CD4+ à rickettsies.

Il est intéressant de savoir dans la découverte récente que le développement de la réaction antigène-spécifique Th1 CD4+ à partir des cellules auxiliaires T naïfs dépend de la production de l'interleukine 12, qui est produite par les macrophages.

Cette cytokine interagit également avec les cellules tueuses naturelles pour induire la production d'IFN- $\gamma$ , agit comme un facteur de croissance pour activer les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles, renforce l'activité lytique des cellules tueuses naturelles et facilite la réponse des cellules T cytotoxiques spécifiques d'antigène [61,62].

Il est logique et convaincant de suggérer que l'interleukine12 serait d'une importance pour l'immunité dans les rickettsies, mais y a pas de données qui existent pour étayer cette conclusion.

Contrairement au profil de cytokines de la cellule T Th1, la cellule T Th2 produit de l'interleukine 4, 5, 10, et 13 et intervient dans la production des IgE et d' IgA [63,59].

L'activation du système immunitaire par les antigènes de bactéries à multiplication intracellulaire comme les rickettsies, induit à un moindre degré une réponse Th2. Cette réponse Th2 peut diminuer les manifestations inflammatoires potentiellement délétères liées aux sécrétions des Th1, et en contrepartie la protection conférée par les Th1.

Les cellules Th1 et Th2 T auxiliaires sont limités à la reconnaissance d'antigène, par le complexe d'histocompatibilité majeur de classe II (MHC) sur les cellules présentatrices d'antigènes.

En fonction du stade de la réponse, la fonction de présentation de l'antigène peut être effectuée par la cellule dendritique ou macrophage (réponse primaire), la cellule dendritique folliculaire dans les ganglions lymphatiques (également une réponse immunitaire primaire), ou de la cellule B (réponse immunitaire secondaire).

Il est important de noter que l'expression d'une réponse immunitaire secondaire se produit de façon optimale lorsque l'antigène est présenté au lymphocyte T par des cellules B spécifique d'antigène.

Les anticorps n'interviennent pas directement dans l'infection à rickettsie, mais d'après une étude faite chez les souris en administrant des sérums immunitaires ou des anticorps monoclonaux, on peut présumer le rôle important des anticorps dans la réponse immunitaire secondaire, en réduisant, ou en empêchant la pénétration des rickettsies dans la cellule hôte [64,65]. Mais plusieurs études sont nécessaires pour confirmer ces idées.

Les premiers travaux Rollwagen et al. [66] ont montré un rôle pour les lymphocytes T CD8 + dans l'immunité à rickettsies, mais aucun mécanisme de l'action de cette cellule n'est prouvé.

Les lymphocytes T CD8 + est d'une importance cruciale dans l'immunité des bactéries intracellulaires telles que *Rickettsia Conorii Conorii* [67].

Le mécanisme d'immunité qui est médié par ces cellules est celui de la production d'IFN- ainsi peut-être par l'intermédiaire d'autres cytokines telles que le facteur de nécrose tumorale (TNF). Pour cette raison, il peut être conclu que cette cellule est d'une importance primordiale dans l'immunité des rickettsies.

D'autre part les lymphocytes T n'exprimant ni CD4, ni CD8 (double -négatifs) et exprimant un récepteur T de type jouent un rôle probablement plus important que les lymphocytes T CD8+ dans l'éradication des bactéries à multiplication intracellulaire. Contrairement aux lymphocytes T exprimant un récepteur de type .. ces lymphocytes ne reconnaissent pas un peptide bactérien en association avec des molécules CMH classiques. Le type .. de reconnaissance de ces lymphocytes suggère que leur fonctionnement les rapproche de celui des cellules de l'immunité innée [68,69].

## VI. Clinique

### **TDD : Forme typique de la FBM(forme Eruptive)**

#### A. Incubation et début

Après une incubation silencieuse en moyenne de 6jr (3 à 16jours) [70], la maladie se manifeste brutalement par une fièvre atteignant souvent 39 à 40°C, des frissons, des myalgies et des céphalées.

Malgré le manque de spécificité de ces signes, le diagnostic doit être évoqué en zone endémique l'été et peut être orienté par la découverte du chancre d'inoculation, la «tâche noire».

Celle-ci, présente dans 50 à 75 % des cas, et doit être recherchée attentivement.

Elle se présente parfois typiquement : lésion croûteuse noirâtre, indolente, de 0.5 à 2 cm de diamètre, cernée d'un halo érythémateux . Elle est souvent atypique : aspect de furoncle simple, croûte grisâtre de petit diamètre.

Il faut la rechercher attentivement dans les plis (aine, aisselle, pli fessier) au niveau de l'extrémité céphalique surtout chez l'enfant[71]. L'examen permet parfois de retrouver la tique encore située sur cette zone. L'escarre d'inoculation peut être remplacée par une conjonctivite unilatérale traduisant une contamination après manipulation de tiques infectées [72].

Celui-ci va évoluer lentement, se décruster, mais peut laisser une lésion séquellaire qui disparaîtra en quelques semaines.

Une adénopathie régionale est rarement perçue. Selon les séries, elle est retrouvée dans 20% à 87% des cas. Son absence ne doit donc pas écarter le diagnostic.



Tache noire chez la femme



Tache noire chez l'homme



Tache noire chez l'homme







Conjonctivite dans FBM



Conjonctivite dans FBM





photo4:Éruption purpurique au cours d'une rickettsiose. Collection Pr Bricaire.



## B. Période d'état

Elle associe les 2 éléments de la phase de début, la fièvre et l'escarre d'incubation à l'éruption cutanée [73].

### 1. Signes clinique :

#### 1.1. Signes généraux

##### La fièvre :

La fièvre de 39 à 40°C le plus souvent en plateau qui dure 10 à 20 jours.

Elle s'accompagne d'une asthénie extrême, d'une anorexie, d'une myalgie, des céphalées intenses et d'une oligurie. Le pouls est le plus souvent légèrement dissocié [74], une hypotension relative est notée, parfois associée à des oedèmes des membres inférieurs [75].

#### 1.2. Signes cutanéomuqueux

##### L'éruption :

L'éruption retrouvée dans 97 à 99% des cas, celle-ci débute en tous points du corps 4 jours en moyenne après le début de la maladie (1 à 7 jours). Elle se généralise en 1 à 3 jours. Elle est maculeuse puis maculopapuleuse. Elle peut prendre un relief net et est alors typique.

Le nombre d'éléments varie considérablement de quelques unités à plus de 100.

Elle est de couleur rosée ou cuivrée mais peut prendre un caractère purpurique, témoignant d'une forme grave quand elle est généralisée.

L'exanthème s'étend en règle aux paumes des mains et à la plante des pieds mais épargne en général la face. L'éruption devient polymorphe. Les papules s'aplanissent, s'entourent d'une fine desquamation, se pigmentent, pouvant donner un aspect en peau de léopard.

### 1.3. Manifestations extra-cutanées

Les manifestations extracutanées ont une intensité variable et conditionnent le pronostic de la maladie. L'atteinte digestive peut consister en des lésions gastroduodénales, une pancréatite aiguë [76], ou une diarrhée. L'hépatite de la fièvre boutonneuse méditerranéenne est en général modérée. La biopsie hépatique (quand elle est faite) montre une hépatite modérée prédominante au niveau des espaces portes et comprenant une infiltration lymphoplasmocytaire [78].

Une hépatomégalie est fréquemment rencontrée chez l'enfant [71], plus rarement chez l'adulte.

La splénomégalie est rare chez l'adulte (7 %) mais plus fréquente chez l'enfant (28 % des cas) [71].

Les atteintes neurologiques allant d'une simple stupeur, des céphalées à une encéphalite dans les formes sévères [77].

Sur le plan cardiovasculaire [78], un collapsus initial peut être noté et l'hypotension est banale. Les modifications de l'électrocardiogramme sont notées dans 11 % des cas (allongement du PR, négativation de T, bloc de branche).

La toux est fréquente (10 % des cas), de même que la dyspnée [80].

Une perte de poids importante peut survenir en quelques jours.

### 2. Signes 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%
Élévation des TGO	39%
Élévation des PAL	75%
Hyperazotémie	6%

### Anomalies biologiques au cours de la FBM

## VII. Formes cliniques

### 1. Forme bénigne :

C'est la forme habituelle, elle associe la triade clinique : fièvre, escarre inoculation, et l'éruption cutanée [73].

L'évolution est le plus souvent favorable avec une antibiothérapie précoce.

### 2. Forme compliquée :

La fièvre boutonneuse méditerranéenne peut se présenter sous des formes cliniques graves dans 5% à 16% des cas. L'évolution peut être fatale par une défaillance polyviscérale avec une mortalité évaluée par Raoult à 2.5% [3,80].

Certains facteurs prédisposent à ces formes graves : l'âge avancé du sujet, et l'existence d'unetare (diabète, éthylisme, déficit en G6PD et insuffisance cardiaque)

[80].

#### 2.1 Les complications neurologiques :

Les atteintes neurologiques sont les plus fréquentes avec 28 % dans la série de Raoult [81]. Elles comportent un syndrome méningé avec méningite à liquide clair lymphocytaire, une hyperalbuminorachie modérée.

Cette méningite peut être isolée ou intégrée dans un tableau de méningoradiculite ou de méningomyéloradiculite ou encore méningoencéphalite [80, 82, 83] . L'atteinte encéphalique, surtout aiguë, n'est pas rare et représente selon Raoult et al. 11 % des atteintes nerveuses [84].

Le tableau clinique est caractérisé par des troubles de vigilance et des états confusionnels délirants ou comitiaux régressifs, sans séquelle [82].

D'autres manifestations encéphaliques ont été décrites : une cérébellite, un syndrome extrapyramidal et des crises épileptiques.

L'EEG peut objectiver : une souffrance cérébrale, des anomalies irritatives et des signes d'hypertension intracrânienne.

L'atteinte des noyaux gris centraux réalise une forme pseudo-parkinsonnienne de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. Des contractions fugaces et rythmiques des muscles de la face et un

hoquet intermittent ont été décrit [85]. Des lésions thalamiques peuvent rendre compte des douleurs spontanées et provoquées par la pression des masses musculaires, sans signe de polynévrite. Les lésions bulbaires sont responsables de troubles de la déglutition et de trouble cardio-respiratoire.

L'atteinte périphérique est plus rare [86, 71, 82] à type de polyradiculonévrites de Guillain-Barré avec dissociation albuminocytologique ou polyradiculonévrites avec pléiocytose [87].

Toutes les névrites peuvent être observées avec atteintes des nerfs crâniens surtout le nerf VIII engendrant souvent une hypoacousie réversible. Les myélites à type de myélites aiguës transverses ou de syndrome cordonal postérieur semblent encore plus rares [88].

### 1.2 Les complications cardiovasculaires :

Au cours de la fièvre boutonneuse méditerranéenne elles sont rarement décrites.

Dans la majorité des cas, il n'y a pas de manifestations cliniques en dehors d'un collapsus initial avec hypotension banale qui peut être observée.

Une myocardite, révélée uniquement par des modifications électrocardiographiques, a été rapportée dans 11% des cas [89]. D'autres troubles électriques peuvent être notés : il s'agit de bradycardie sinusale, de bloc de branche régressif et d'extrasystoles [90]. Cliniquement l'insuffisance cardiaque est rare et peut entraîner un collapsus mortel.

Les complications vasculaires ne sont pas rares, elles comprennent des thromboses artérielles [91] et veineuses [91,92].

### 1.3 Les complications pleuropulmonaires :

L'atteinte pleuropulmonaire peut conduire à une insuffisance respiratoire aigue dont le déterminisme n'est pas univoque : pneumopathie interstielle secondaire du à une vascularite des vaisceaux de la microcirculation pulmonaire avec des foyers hémorragique, et un oedème cardiogénique et/ou lésionnel. Le recours à l'échocardiographie et/ou au cathétérisme cardiaque droit est alors nécessaire [93, 94,95].

Radiologiquement, on peut observer des images réticulonodulaires, hilifuges, voire un oedème en « ailes de papillon » dans les formes sévères.

L'évolution vers un syndrome de détresse respiratoire est rare.

#### 1.4 Les complications rénales :

L'insuffisance rénale au cours de la maladie peut être de différents mécanismes.

Au cours de la majorité des rickettsioses sévères, les patients présentent une déshydratation précoce avec une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle modérée qui disparaît après une réhydratation précoce.

Toutefois, si le diagnostic est tardif, l'évolution se fait vers la nécrose tubulaire aiguë [96,97].

Les atteintes rénales sévères où l'altération de la fonction rénale fait partie d'un tableau de défaillance multiviscérale sont rarement décrites [98,99].

Elles sont souvent dues à l'association de fièvre, vomissements et déshydratation chez des patients souvent en état hémodynamique critique.

En effet, dans les exceptionnels cas rapportés avec étude histologique du parenchyme rénal, seules les lésions tubulo-interstitielles ont été décrites.

#### 2.5 Autres complications :

La fièvre boutonneuse méditerranéenne s'aggrave également par une éruption cutanée purpurique généralisée, un ictère mixte et une arthrite sérique.

Des atteintes ophtalmologiques rarement décrites : œdème maculaire cystoïde, chorioretinite, décollement séreux sous-rétinien, uvéite et la conjonctivite [100].

### 3. Particularités pédiatriques de la fièvre boutonneuse méditerranéenne :

L'hépatosplénomégalie est plus fréquente chez l'enfant. Il existe des formes fébriles pures ambulatoires, des méningites à liquide clair sans exanthème.

La tache noire est plus fréquemment en situation céphalique chez l'enfant. De même, la conjonctivite est une porte d'entrée plus souvent retrouvée chez l'enfant.

L'évolution de la maladie est marquée par la bénignité en pédiatrie [101,102].

Les formes graves sont exceptionnelles : elles représentent moins de 1 % et peu de publications rapportent de telles formes [103].

La mortalité est exceptionnelle en pédiatrie [104,105] comparée à celle de L'adulte qui est de l'ordre de 2 % [106].



## VIII. Diagnostic positif

### 1. Diagnostic clinique :

Le diagnostic de la fièvre boutonneuse méditerranéenne est essentiellement clinique et repose sur un faisceau d'arguments épidémiocliniques. Toute fièvre éruptive estivale avec escarre après séjour en zone d'endémie doit être considérée et traitée comme une fièvre boutonneuse méditerranéenne jusqu'à preuve du contraire.

### 2. Diagnostic biologique :

Le diagnostic biologique est important pour confirmer le diagnostic.

Il repose sur les méthodes séro-immunologiques, les techniques de biologie moléculaire, la culture cellulaire et l'immunohistochimie. Les résultats de ces examens ne doivent pas être attendus afin de débiter le traitement spécifique en raison des risques d'évolution rapide de la maladie vers des formes compliquées.

Il existe un score pour aider au diagnostic de la maladie [107].

#### 1. Les éléments aspécifiques :

Les modifications biologiques sont fréquentes. Cependant, de nombreuses études rapportaient les anomalies biologiques constatées au moment du diagnostic sans étudier la cinétique de ces modifications. Cette cinétique a pu être analysée par le suivi biologique de 412 patients atteints de fièvre boutonneuse méditerranéenne de 1981 à 1988 [108].

Une anémie (hémoglobine  $< 14$  g/dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme) était notée dans 33 % des cas et une anémie importante (hémoglobine  $< 10$  g/dL) dans 11 % des cas. L'anémie est normochrome et normosidérémique ou hypochrome et hyposidérémique. L'hémodilution par augmentation de la perméabilité vasculaire contribue vraisemblablement à la diminution du taux d'hémoglobine. Une hémorragie ou une hémolyse peuvent parfois être en cause dans l'anémie.

Une leucopénie (globules blancs  $< 5$  g/L) est notée dans 18 % des cas et une hyperleucocytose (globules blancs  $> 10$  g/L) dans 27,5 % des cas. Des taux comparables avaient été rapportés précédemment.

Cependant, si on considère la cinétique de la moyenne du taux de globules blancs de l'ensemble des 412 patients étudiés, on note une diminution du taux de leucocytes de l'admission au 5<sup>ème</sup> jour puis un rebond vers le 15<sup>ème</sup> jour (fig 10) expliquant ainsi que des leucopénies ou au contraire des hyperleucocytoses aient été rapportées précédemment selon le moment où avait été fait le prélèvement. La cinétique des polynucléaires est identique tandis que celle des lymphocytes varie peu.

L'étude de la moyenne des taux de plaquettes des 412 patients étudiés montre une diminution des taux du jour de l'admission au 5<sup>ème</sup> jour (240 à 170 g/L) puis un rebond au 15<sup>ème</sup> jour (325 g/L) et un retour ensuite à des valeurs normales. Si la diminution du taux de plaquettes a lieu dans tous les cas, elle n'aboutit à une thrombopénie inférieure à 100 g/L que chez 12,5 % des patients.

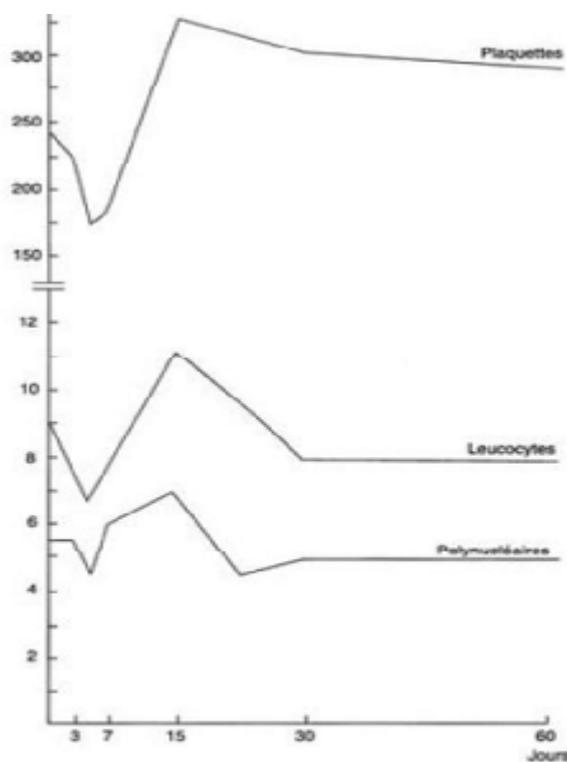
Les autres manifestations hématologiques que l'on peut noter sont une élévation du fibrinogène, une diminution de la protéine C réactive, une augmentation des facteurs II et III de la coagulation, et du facteur de von Willebrand [109]. Enfin, dans les formes graves, des stigmates de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) peuvent se rencontrer [110]. En cas de syndrome méningé, la ponction lombaire retrouve un liquide hypertendu, acellulaire ou contenant quelques lymphocytes. Parfois, la réaction est plus franche [111], 50 % des cas [112] ou plus marquée ( $< 130$  mmol/L) dans 25 % des cas [119]. L'hypokaliémie est plus rare (26 % des cas) [108]. Une hypocalcémie franche est notée dans les cas sévères, 83 % des formes sévères [110]. Une hypoprotidémie inférieure à 30 g/L est retrouvée dans 23 % des cas et la cinétique de la protidémie montre une diminution du 1<sup>er</sup> au 10<sup>ème</sup> jour [108]. L'albumine diminue également, moins rapidement, au cours des 2 premières semaines. De nombreux auteurs attribuent l'hypoprotidémie à l'augmentation de la perméabilité capillaire. Une élévation de la créatininémie ( $> 130 \mu\text{mol/L}$ ) est notée dans 17 % des cas.

Dans les formes sévères, l'insuffisance rénale réagit en général bien au remplissage. Une augmentation de la lactico-déshydrogénase (LDH) (44 % des cas) et des créatines phosphokinases (CPK) (18 % des cas) est notée avec un pic au 7<sup>ème</sup> jour suivi d'une diminution en 7 jours pour les CPK et plus progressive pour la LDH.

Les SGOT (sérum glutamique oxalo-acétique-acide transaminase) (39 % des cas) et les SGPT (sérum glutamique pyruvique transaminase) (37 % des cas) augmentent du 1er au 10ème jour et se normalisent ensuite au 15ème jour [113].

Une hyperbilirubinémie totale supérieure à 20  $\mu\text{mol/L}$  est notée dans 9 % des cas mais reste inférieure à 99  $\mu\text{mol/L}$ . L'élévation des SGOT et des SGPT est probablement due à l'atteinte de la cellule endothéliale plutôt qu'à une atteinte hépatique [108]. L'étude histologique hépatique a rarement été réalisée mais montre en effet des modifications mineures non spécifiques, et plus rarement des lésions granulomateuses [114].

Le syndrome inflammatoire est banal et se traduit par une accélération de la vitesse de sédimentation (VS) et une augmentation des alpha-1- et alpha-2-globulines et des gammaglobulines pendant le 1er mois. Des taux élevés de gammaglobulines peuvent persister plus de 1 mois [108].



**Figure 11 : Cinétique du taux de leucocytes et de plaquettes au cours de la fièvre boutonneuse méditerranéenne (d'après Drancourt et Raoult [115]).**

## 2. Sérologie :

### Sérologie de Weil et Felix :

Le diagnostic sérologique de Weil et Felix a été mis au point en 1916 en utilisant la communauté antigénique des rickettsies avec trois souches de Proteus : OX2, OX19 et OXK. Cette méthode d'agglutination permettrait de dépister (théoriquement) les fièvres boutonneuses par OX2 [116].

Cette technique peu spécifique et peu sensible reste utilisée dans plusieurs pays.

### Réaction de fixation de complément :

Elle a une bonne spécificité pour un seuil de positivité à 1/16 ; cependant une faible sensibilité a été décrite au cours de la fièvre boutonneuse méditerranéenne [117]. Ce test peut être intéressant pour des études séroépidémiologiques.

### Le test d'héماغglutination :

Sensible et spécifique, il permet de détecter précocement les anticorps dirigés contre les rickettsies du groupe boutonneux. Il est intéressant en phase aiguë, mais n'est plus utilisable pour des enquêtes épidémiologiques car il ne détecte pas les faibles taux d'anticorps sur des sérums tardifs [117].

### Le test d'agglutination au latex :

Le test d'agglutination au latex a été utilisé pour le diagnostic de la fièvre boutonneuse méditerranéenne [117]. Il est aussi sensible que l'immunofluorescence indirecte et permet un diagnostic spécifique de groupe. Sa réalisation est simple et ne nécessite pas un matériel sophistiqué ; le coût des réactifs est en revanche élevé.

### Le test de microagglutination :

Son utilisation est limitée par la nécessité d'utiliser un grand nombre d'antigènes purifiés. Ce test est moins sensible que l'héماغglutination ou l'immunofluorescence indirecte et il est comparable au test de fixation du complément pour la fièvre boutonneuse méditerranéenne [117].

Le test ELISA :

A été également utilisé pour le diagnostic de la fièvre boutonneuse méditerranéenne [117]. Il permet de détecter les IgG et les IgM. Le problème avec l'ELISA est la difficulté de standardisation du test.

La méthode par immunopéroxydase :

Cette méthode a été utilisée pour le diagnostic de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, sa sensibilité et sa spécificité sont comparables à celles de l'immunofluorescence [117].

Immunofluorescence indirecte :

Actuellement, le test sérologique de référence est l'immunofluorescence indirecte. Ce test sensible permet de détecter simultanément des anticorps, IgM et IgG, dirigés contre un grand nombre d'anticorps. Dans une étude incluant patients atteints de fièvre boutonneuse méditerranéenne et témoins, pour un seuil de 1/40, la sensibilité augmente avec le délai séparant le test et le début des symptômes : 46 % seulement entre le 5<sup>ème</sup> et le 9<sup>ème</sup> jour, 90 % entre le 20<sup>ème</sup> et le 29<sup>ème</sup> jour et 100 % au-delà [119].

L'immunofluorescence ne permet cependant pas de différencier les espèces de rickettsies à l'intérieur du groupe boutonneux [118].

NB : à côté des réactions croisées au sein du groupe boutonneux, des réactions croisées existent également entre groupe boutonneux et typhus et entre rickettsies, légionelles et les espèces de Proteus .

Western blot :

Le western blot permet un diagnostic plus précoce (environ 5 jours) et peut permettre de préciser l'espèce de rickettsie [120]. Ce test dépiste deux types d'antigènes pour les rickettsies du groupe boutonneux : les antigènes lipopolysaccharidiques (LPS) et deux protéines externes, de haut poids moléculaire, rOmpA et rOmpB. Ces deux protéines sont spécifiques d'espèce et sont le support du sérotypage des rickettsies [121].

Le western blot peut également s'avérer être un outil intéressant lors d'enquêtes séroépidémiologiques [122]. En effet, on peut arriver à déterminer si des anticorps ne sont pas dirigés spécifiquement contre une souche rickettsienne (si la réaction ne se fait qu'avec la fraction LPS de l'antigène et pas contre les antigènes spécifiques d'espèce).

En 1993, une enquête séroépidémiologique sur la fièvre boutonneuse méditerranéenne a été réalisée dans la région de Clermont-Ferrand, où cette rickettsiose n'est pas endémique [122]. Curieusement, 20 % des sérums testés en immunofluorescence étaient positifs. Dans une des communes (Loubeyrat), le western blot a confirmé une forte prévalence d'anticorps spécifiques contre *R. conorii* et une enquête prospective a permis d'isoler *R. conorii* effectivement de patients et des tiques [123].

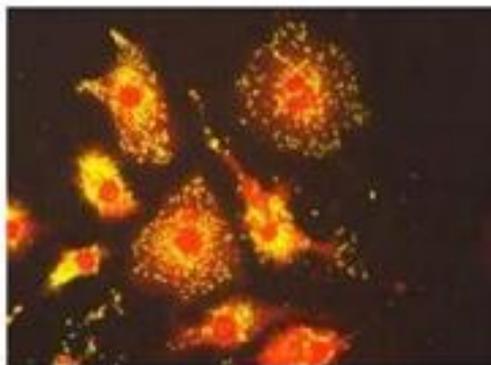
En revanche, dans la région de Virlet, le western blot n'a montré qu'une forte prévalence d'anticorps dirigés contre les LPS [122]. L'hypothèse d'une réaction croisée avec une autre souche de rickettsie a été évoquée. Le western blot ne permet pas toujours de préciser l'espèce de rickettsie du groupe boutonneux en cause. En effet bien que les souris inoculées produisent une majorité d'anticorps contre les antigènes spécifiques, ce n'est pas le cas chez l'homme. Les réactions croisées sont possibles et il est difficile dans ce cas de préciser avec certitude l'espèce responsable d'une infection [124], particulièrement avec des sérums tardifs.

Des techniques d'adsorption croisée ont été utilisées associées à l'immunofluorescence indirecte et au western blot [125]. Cependant, bien qu'efficaces dans le diagnostic d'espèce, ces techniques sont longues et coûteuses.

### 3 Isolement de *Rickettsia conorii conorii* :

Les isollements de souches de rickettsies se sont faits initialement par inoculation de prélèvements sanguins ou de broyats de tiques au cobaye. Les rickettsies ont ensuite été cultivées sur oeufs embryonnés et enfin sur tapis cellulaire (cellules L929, cellules endothéliales humaines, fibroblastes, cellules Vero). Ces cultures se font en atmosphère confinée, dans des laboratoires de microbiologie de type P3. L'isolement est en effet dangereux pour les laboratoires non spécialisés. La méthode utilisée actuellement au centre national de référence à Marseille est l'isolement par centrifugation sur tubes « bijoux » [126,127]. Au fond d'un tube stérile est déposée une lamelle de verre de 1cm<sup>2</sup>, support d'un tapis cellulaire. Les prélèvements peuvent être du sang (couche leucocytaire obtenue après une heure de décantation à température ambiante d'un prélèvement sanguin hépariné ; il faut prélever 10 cc de sang sur tube hépariné, le congeler à -80 °C pour le faire parvenir congelé dans la carboglace aux laboratoires de référence), un prélèvement de peau (escarre d'inoculation de préférence) ou broyat de l'arthropode. Les prélèvements sont déposés dans le tube bijoux puis centrifugés 1 heure afin de faciliter l'adhésion et la pénétration des bactéries aux cellules. L'inoculum est ensuite retiré et remplacé par du milieu frais de culture. Les cellules utilisées sont les fibroblastes pulmonaires embryonnaires (HEL). La détection des rickettsies à l'intérieur des

cellules peut être ensuite effectuée au moyen d'une coloration de Gimenez, une immunofluorescence indirecte ou une amplification génique par PCR. Les tubes sont gardés 3 semaines et examinés une fois par semaine. Après 20 jours de culture, si l'immunofluorescence est toujours négative, la culture est considérée comme négative. En cas de positivité de l'immunofluorescence, le surnageant du tube détecte et d'un tube provenant du même prélèvement sont inoculé dans les boîtes de culture cellulaire pour isoler la souche. L'identification sera réalisée par PCR suivie de séquençage.



**Figure 12 : Culture de R. conorii subsp. conorii en cellules Endothéliales.**

#### 4. Détection immunologique :

Cette technique permet un diagnostic précoce [126]. La technique utilise des billes magnétiques couplées à un anticorps anti-cellules endothéliales humaines, ce qui permet de séparer ces cellules du sang. Le comptage est effectué après coloration à l'acridine orange et la détection est ensuite réalisée par immunofluorescence après centrifugation. La sensibilité de cette méthode est estimée à 50 % pour des patients en phase aiguë. De plus, le nombre de cellules détectées est corrélé à la sévérité de la maladie. Les biopsies de peau ont été utilisées pour le diagnostic de fièvre boutonneuse méditerranéenne [128].

Les prélèvements peuvent être traités à l'état frais ou après fixation en paraffine.

#### 5. Diagnostic moléculaire :

Plusieurs types d'échantillon peuvent être utilisés pour détecter les rickettsies par amplification génique (PCR). Le sang doit être collecté sur tube EDTA (éthylène-diaminetétra-acétique) (l'héparine inhibe la réaction de PCR et la neutralisation de l'héparine est délicate) et conservé à température ambiante jusqu'à décantation.

Les rickettsies se trouvent dans la couche leucocytaire. La « tâche noire » est le meilleur site de prélèvement pour amplification génique [129]. L'extraction de l'ADN reste possible à partir de tissus

fixés en paraffine [130]. L'ADN de rickettsies peut également être détecté après extraction de l'ADN de spécimens de tiques. La détection de l'ADN de rickettsies du groupe boutonneux utilise la reconnaissance de séquences du gène codant pour le 16S ARN ribosomique, et des gènes codant pour une protéine de 17 kDa [131], pour la citrate synthase [132] et pour les protéines rOmpA [133] et rOmpB.

Cependant, ces réactions de PCR ne sont pas spécifiques d'espèce et les produits de PCR doivent être analysés pour permettre une identification précise.

La « nested-PCR » qui est une variante de la PCR augmente le seuil de détection de la PCR par l'utilisation d'étapes de ré-amplifications. Elle a cependant un inconvénient majeur, le risque élevé de contamination par des amplicons des précédentes analyses avec les mêmes amorces et par transfert d'ADN entre les deux étapes d'amplification. Pour améliorer la sensibilité de la détection des rickettsies par PCR et éviter les faux positifs, une technique de nested-PCR appelée « PCR-suicide » est basée sur un usage unique des amorces ainsi que de la cible ADN à amplifier a été développée [126]. Cependant l'efficacité de la PCR-suicide est réduite par l'usage d'antibiotiques.

**Tableau 3 : Amorces de PCR utilisées pour la détection de *R. conorii conorii*.**

Gène	Nom de l'amorce	Séquence (5'-3')	Longueur du fragment (nt)	Ref
16S rRNA	fD1 rp2	AGAGTTTGATCCTGGCTCAG ACGGCTACCTTGTTACGACTT	1450	[1]
Citrate synthase (gltA)	Rp877 Rp1258	GGGGACCTGCTCACGGCGG ATTGCAAAAAGTACAGTGAACA	381	[2]
rOmpA (ompA)	190-70 190-701	ATGGCGAATATTTCTCCAAA GTTCCGTTAATGGCAGCATCT	590	[3]
rOmpB (ompB)	120-M59 120-807	CCGCAGGGTTGGTAACTGC CCTTTTAGATTACCGCCTAA	730	[4]

## 6. L'immunohistochimie :

Dans quelques laboratoires spécialisés la biopsie de la tâche noire ou de l'éruption cutanée peut conduire à un diagnostic définitif en montrant des lésions de vascularite et la présence de *R. conorii conorii* dans les tissus en utilisant des anticorps fluorescents [126].

**Tableau 4 : Score pour l'aide au diagnostic de la fièvre boutonneuse Méditerranéenne. Un total de points, correspondant au critère du patient, égal ou supérieur à 25 est compatible avec un diagnostic présomptif de FBM.**

Critères	Points
<b>Critères épidémiologiques</b>	
Vie ou séjour en zone endémique	2
Survenue entre Mai et Octobre	2
Contact certain ou probable avec des tiques de chien	2
<b>Critères cliniques</b>	
Fièvre supérieure à 39°	5
Escarre	5
Eruption maculopapuleuse ou purpurique	5
Deux des critères précédents	3
Les trois critères précédents	5
<b>Critères biologiques non spécifiques</b>	
Plaquettes < 150 GL-1	1
SGOT ou SGTP > 50 UI L-1	1
<b>Critères bactériologiques</b>	
Isolement de <i>R. conorii</i> du sang	25
Détection de <i>R. conorii</i> sur une biopsie cutanée	25
<b>Critères sérologiques</b>	
Sérum unique et IgG > 1 /128	5
Sérum unique, IgG >1/128 et IgM >1/64	10
Variation de 4 dilutions du titre entre 2 sérums	25

## 2. Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel de la fièvre boutonneuse méditerranéenne se pose avec de nombreuses infections (rougeole, infections à méningocoque, dengue, infections à virus Epstein-Barr, à cytomégalovirus, à entérovirus, septicémies à gonocoque, à staphylocoque doré...) ou avec d'autres étiologies non infectieuses :

une toxidermie médicamenteuse lorsque le prurit est le symptôme principal, une vascularite (lupus érythémateux disséminé, syndrome de Behçet, syndrome de Still ...) que l'on peut différencier de la FBM par la notion de séjour en zone d'endémie et la découverte d'une éscarre d'inoculation (tâche noire)

En revanche, les recherches immunologiques (anticorps antinucléaires, anti-ANA, facteurs antinucléaires, ANCA, complément sérique) sont négatives. Les exanthèmes infectieux étaient souvent combinés avec des céphalées et des conjonctives, tandis que les formes non infectieuses relevaient plutôt d'arthrites.

Dans les formes graves de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec la leptospirose ictère- hémorragique ou syndrome de Weil associant fièvre, ictère, insuffisance rénale et signes hémorragiques diffus.

## IX. Evolution et pronostic

1. **Sous traitement** : Elle est généralement favorable, autant plus que le traitement est instauré précocement. L'évolution sous traitement se fait vers la guérison en 8 à 10 jours sans séquelles.

2. **Sans traitement** :

Les complications sont rares, surtout si retard au diagnostic et au traitement, ou terrain immunodéprimé. (Insuffisance rénale, Hémorragies digestives sur ulcérations gastriques. Méningite, encéphalite, Myocardite, Pneumopathie atypique). La forme maligne comporte une atteinte poly viscérale avec coma, détresse respiratoire et insuffisance rénale.

Le pronostic dépend du terrain de l'hôte, et du délai thérapeutique.

La FBM a une fausse réputation de bénignité, sa létalité pour les patients hospitalisés est de 2,5%. Les formes malignes surviennent chez les sujets âgés, les alcooliques, et les patients porteurs de déficit en G6PD, et comportent une atteinte poly viscérale avec coma, détresse respiratoire et atteinte rénale ; mortelle dans 50% des cas, le traitement précoce empêche cette évolution défavorable, la prévention des phlébites s'impose.

Les formes graves ressemblent à la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses et se rencontrent dans 5 à 6 % des cas. Elles comportent une éruption purpurique, une atteinte viscérale, des troubles ioniques et des troubles de la coagulation. Ces formes sont mortelles une fois sur deux .

Elles surviennent en général sur un terrain particulier : patient âgé de plus de 60 ans, éthylique chronique, diabétique, atteint d'insuffisance cardiaque ou immunodéprimé [[199], [206]]. Dans ces formes graves, l'apyrexie sous traitement est plus longue (7 jours en moyenne).

Dans les formes moins sévères, l'évolution est rapidement favorable en 2 à 3 jours sous antibiothérapie efficace. Avant l'ère des antibiotiques, ces formes se prolongeaient 3 semaines. Les

enfants sont apyrétiques plus rapidement et ont une convalescence courte [ 189 ]. Les adultes perdent en règle 3 à 8 kg pendant leur maladie et ont une convalescence souvent longue et marquée par une asthénie. Il existe des variations de la fréquence des formes sévères dans les différentes zones endémiques.

## X. Traitement

### 1. Curatif

#### I Traitement antibiotique :

Le traitement curatif de la fièvre boutonneuse méditerranéenne est une urgence. Il doit être institué précocement si le contexte épidémiologique et les signes cliniques sont fortement évocateurs sans attendre les résultats des prélèvements bactériologiques.

Les rickettsies sont des bactéries strictement intracellulaires et les techniques microbiologiques conventionnelles ne peuvent pas être utilisées pour évaluer l'efficacité des antibiotiques. Si les modèles animaux ou la culture sur oeufs embryonnés sont actuellement peu utilisés, la maîtrise des techniques de culture sur tapis cellulaires (cellules L, fibroblastes, cellules Vero) permet de tester in vitro la sensibilité des rickettsies aux antibiotiques en déterminant les concentrations minimales inhibitrices (CMI).

Deux techniques sont utilisées. La formation de plaques induites par les rickettsies sur le tapis de culture cellulaire a été décrite pour les rickettsies du groupe boutonneux [134], pour laquelle elles sont cependant petites et irrégulières. La formation de plaques en culture cellulaire permet de tester l'activité bactériostatique des antibiotiques en mesurant la diminution du nombre de plaques formées à des temps donnés et à des concentrations d'antibiotiques différentes. La CMI correspond à la plus petite concentration d'antibiotique dans le milieu de culture des cellules infectées inhibant la formation des plaques [135].

Une méthode colorimétrique est également utilisée : les cellules infectées sont colorées avec le rouge neutre et des concentrations différentes d'antibiotique à des temps donnés sont ajoutées au milieu de culture. Le colorant est retenu dans les cellules intactes et on compare avec un spectrophotomètre la densité optique à 492 nm du milieu cellulaire infecté, sans et avec un antibiotique à différentes concentrations. *R. conorii* et *R. rickettsii* ont été longtemps les seules rickettsies du groupe boutonneux testées in vitro.

Les antibiotiques efficaces sont les tétracyclines, notamment la doxycycline, le chloramphénicol, la rifampicine, les fluoroquinolones, et certains macrolides comme la josamycine, la roxithromycine et la pristinamycine.

#### 1 La doxycycline :

Des études cliniques confirment que la doxycycline est actuellement la molécule de référence. Chez les adultes, le traitement repose sur la doxycycline à raison de 200 mg /jour pendant 7 jours, ou 2 jours après l'apyrexie [136 ].

Il n'y a pas de « gold standard » thérapeutique chez l'enfant.

Chez l'enfant âgé de plus de huit ans, la doxycycline est recommandée. La doxycycline n'est généralement pas utilisée chez l'enfant de moins de 8 ans ni chez la femme enceinte du fait de ses effets secondaires principaux : la dyschromie dentaire et l'hypoplasie de l'émail . Cependant il a été établi qu'une utilisation courte et très rare de cet antibiotique (5 jours) n'entraîne pas ces effets indésirables chez l'enfant. Elle peut donc être utilisée dans cette indication [138]. Dans les formes sévères de la fièvre boutonneuse méditerranéenne on procède à l'administration de la doxycycline par voie parentérale jusqu'à 24 heures après l'obtention de l'apyrexie. L'apyrexie est généralement obtenue en 48 heures, sauf dans les formes graves où l'évolution reste défavorable malgré une thérapeutique adaptée

## 2 Chloramphénicol :

Le chloramphénicol, molécule classiquement utilisée, son utilisation est toujours redoutée devant le risque d'aplasie médullaire. Mais il peut être utilisé comme une alternative en cas d'hypersensibilité aux tétracyclines.

Dans les régions du monde où les équipements diagnostiques sont non disponibles ou inaccessibles, le chloramphénicol est largement utilisé comme traitement empirique, à la dose de

## 3 Rifampicine :

La rifampicine présente des concentrations minimales inhibitrices (CMI) très proches de celles de la doxycycline. Cependant son utilisation in vivo est plus décevante.

Elle a été comparée en traitement de 5 jours à 10 mg/kg 2 fois/jour à la doxycycline en traitement de deux doses de 200 mg en 24 heures.

Dans le groupe rifampicine, les symptômes se sont améliorés plus lentement et des cas d'échecs ont été notés [139].

## 4 Macrolides :

Parmi les macrolides qui ont l'avantage de pouvoir être utilisés chez l'enfant et les femmes enceintes, la josamycine (1g toutes les 8h chez l'adulte et 25 mg/kg 2fois/jour chez l'enfant.durant 5jours) a montré une efficacité équivalente à la doxycycline en traitement de 24 heures dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne.

Elle constitue le traitement de choix chez la femme enceinte et chez l'enfant. La clarithromycine et l'azithromycine semblent avoir une efficacité satisfaisante (la clarithromycine est de 15 mg/kg/jour en deux prises pendant 7 jours, et 10 mg/kg/jour en une prise quotidienne pendant 3 jours pour l'azithromycine [140,141]).

Récemment, ces deux drogues ont été comparées dans le traitement des enfants atteints de fièvre boutonneuse méditerranéenne en Italie, chez tous les malades la fièvre a disparu en moins de 7 jours et les deux produits ont été bien tolérés [142,143].

### 5 Fluoroquinolones :

Certaines fluoroquinolones sont efficaces *in vitro* contre les rickettsioses du groupe boutonneux. Des essais cliniques ont été menés, notamment dans le traitement de la FBM [144, 145,146], une évaluation clinique plus approfondie reste cependant nécessaire.

Un travail récent semble cependant montrer que le traitement par fluoroquinolones est associé à une évolution vers la forme sévère de la fièvre boutonneuse méditerranéenne [147,148].

L'ofloxacin : 200mg x 2/jour, pefloxacin : 400 mg x 2/jour et ciprofloxacine : 750 mg x 2/jour, administrées pendant une durée 7 à 10 jours représentent une bonne alternative aux cyclines notamment dans le traitement de la forme sévère de la maladie [149].

Beaucoup d'antibiotiques à large spectre comme les pénicillines, les céphalosporines et les aminosides sont inefficaces contre les rickettsioses. Les études *in vitro* sur cobaye ainsi que des observations cliniques suggèrent que des antimicrobiens à base de sulfamides sont non seulement inefficaces, mais peuvent aggraver les rickettsioses [150].

### 2. Traitement symptomatique :

Le traitement symptomatique repose sur :

L'emploi d'antipyrétiques , d'antalgiques, d'antiémétiques et d'antidiarrhéiques.

- Réanimation intensive pour lutter contre le collapsus circulatoire, le syndrome hémorragique et l'insuffisance rénale.
- Apport protéino-calorique adéquat, afin de maintenir l'équilibre azoté.
- Les soins de nursing pour la prévention des escarres.

### 3. Traitement chirurgical :

L'amputation chirurgicale peut être rendue indispensable lors de la survenue d'une nécrose des extrémités dans les manifestations vasculaires sévères de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, mais c'est exceptionnelle.

## 2. Préventif

### 1. Protection contre les morsures de tiques :

#### Prévention individuelle dans la nature :

Afin d'éviter les morsures de tique, la quête des tiques étant passive, la meilleure prévention reste encore d'adopter une conduite d'évitement, surtout lors des pics d'activité des tiques. Si la sortie ne peut être différée, il convient de se munir de vêtements couvrants et clairs (afin de repérer rapidement les tiques), serrés au cou, aux poignets et aux chevilles, de chaussures fermées, et de gants de couleur claire si l'on doit travailler manuellement.

Les tiques ne tombent pas des arbres, mais les cheveux ne devant pas flotter au vent, il est préférable de se munir d'un chapeau.

Un répulsif peut être utilisé sur les vêtements ou sur la peau.

Actuellement 2 moyens physico-chimiques de protection contre les tiques sont utilisés :

Application de topiques insectifuges ou répulsifs : DEET (diéthylméthylbenzamide) [153]. L'utilisation de vêtements imprégnés d'insecticides en l'occurrence la perméthrine qui est le produit le mieux toléré. Ce moyen qui confère une protection avoisinant les 100%, protège également contre les piqûres de mites, de puces et des moustiques. Cette méthode de lutte contre les piqûres de tiques est utilisée par l'armée des Etats-Unis et de nombreuses autres armées à travers le monde [153,154]. Il faut marcher de préférence au milieu des chemins, éviter le contact des branches basses. L'efficacité des mesures de prévention a été évaluée à 40% pour ce qui est du port de vêtements adaptés, et à 20% pour les répulsifs.

#### Prévention domestique :

##### 1 Contrôle des tiques en milieu extérieur :

*Rhipicephalus sanguineus* est une tique parfaitement adaptée à l'habitat du chien : on la trouve dans et autour des niches, dans les maisons, autour des greniers, fissures murales, murs, couchage du chien. Dans les chenils, on la trouve dans la nurserie, les poubelles.

Pour réduire leurs nombre, il faudra traiter l'hôte et son habitat : utilisation de fumigations pour traiter les greniers, cimenter le sol, crépir les murs, boucher les fissures, changer régulièrement les couchages, ramasser les débris et nettoyer les jardins des mauvaises herbes, les tas de feuilles mortes, débroussailler et enfin élaguer les arbres.

L'objectif étant de réduire l'habitat des chiens, hôtes sauvages potentiels de *R. sanguineus* et de limiter l'habitat propre de la tique. Pour le traitement spécifique des surfaces, on utilise des insecticides (chlorpyrifos). Le rythme nécessaire au contrôle de la population des tiques est trisannuel : Avril-Mai, Juin-Juillet, Octobre-Novembre [155].

## 2 Contrôle des tiques sur l'hôte :

Les présentations d'acaricides applicables directement sur les chiens sont les colliers à amitraz ou aux pyréthriinoïdes (trame de résine ou plastique relarguant progressivement le produit actif), les sprays et le spot-on à base de fipronil ou de pyréthriinoïdes.

En milieu infecté, on préconise des bains d'acaricides (amitraz) pour les chiens toutes les 2 à 4 semaines et traitements des chenils toutes les 4 semaines car les méthodes citées ci-dessus ne seront pas suffisantes.

Après exposition au risque (promenade dans les taillis et bois), il est possible après un brossage et un examen minutieux du pelage, d'éliminer les tiques. Si l'infestation est minime, une extraction manuelle peut suffire.

Si l'infestation est massive, on pourra utiliser des sprays, des spot-on, des shampoings (perméthrine) ou des bains acaricides (lindane, diazinon).

On peut également tenter de traiter les animaux sauvages : rongeurs et petits mammifères. Ce sont malheureusement des méthodes contraignantes et de bénéfices réduits [155].

## 2. Comment dégager une tique fixée sur un homme ? :

L'extraction de la tique à l'aide des doigts, l'application d'alcool, d'éther, de pétrole, d'acétone, d'huile, de mousses à raser, approche d'une cigarette sont déconseillés car ces moyens augmentent le risque de régurgitation par la tique et par conséquent de transmission de pathogènes.

Les seules méthodes valables sont celles qui aboutissent à dégager la tique le plus rapidement et le plus complètement possible en utilisant des pinces spéciales pour tiques : l'arrachage doit être suivi d'une désinfection de la peau.

La tique prélevée doit être congelée à -20°C, ce qui permettra de l'analyser si le sujet piqué développe une maladie.

L'efficacité de l'antibioprophylaxie après piqure de tiques n'a pas été démontrée [156,157].

Le traitement antibiotique est envisagé en cas d'apparition de symptômes évocateurs.

Enfin, il n'existe pas de vaccin contre la fièvre boutonneuse méditerranéenne.



**Figure 13 : Une tique est dégagée en utilisant un pincespéciale pour tiques.**

## XI. Conclusion

La survenue de formes sévères, potentiellement mortelles, de la fièvre boutonneuse méditerranéenne ainsi que l'extension des aires de distribution constituent les événements les plus marquants de l'épidémiologie de la FBM 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* l'augmentation du nombre des chiens errants et leur migration, ainsi que l'absence de plan d'action dans ce sens de la part des autorités concernés

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 FBM.

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 FBM dans la ville de Meknès. En effet, le nombre des cas diagnostiqués ne reflète pas la situation nationale mais le profil clinico-épidémiologique révèle certaines particularités épidémiologiques telles que la prédominance des adultes atteints par la FBM, en sachant que les enfants et adultes peuvent être exposés au même risques notamment au niveau des espaces verts et que souvent les enfants les plus fréquemment que les adultes.

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

La présence de chien dans notre série est estimée à 100% 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.

Les médecins urgentistes doivent être sensibilisés à évoquer le diagnostic de FBM devant toute fièvre éruptive, à examiner le patient en entier à la recherche d'éventuelle tache noire et à utiliser les cyclines comme test diagnostique thérapeutique.

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.

Intérêt de mener des études pluricentriques dans l'optique de rassembler toutes les données nécessaires concernant la FBM en Algérie : la prévalence et l'incidence, les facteurs de risques, les différents protocoles thérapeutiques utilisés....

.

# ETUDE PRATIQUE

## I. INTRODUCTION

La fièvre boutonneuse méditerranéenne est une maladie urbaine et péri urbaine, endémique dans le pourtour Méditerranéen et en Afrique [1]. Tous les âges sont atteints avec une prédominance masculine [166]. Maladie saisonnière à « caractère estivale », avec des pics épidémiques dans certaines régions du monde [35]

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. Publier la première fois en 1927, souvent méconnue. Elle n'est reconnue « publique » (INSP) que par les relevés épidémiologiques mensuels.

En Algérie, la fièvre boutonneuse est présente dans tout le littoral Algérien, avec une faible fréquence dans les régions intérieures ou les hauts plateaux [166].

Dans les régions d'Ouest, 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 [166].

Notons dans ce contexte, qu'il y a eu une enquête réalisée par le SEMEP de Ghazaouet en 1997 suite à la déclaration du secteur sanitaire de Ghazaouet (SEMEP), de quatre décès survenus à la suite d'une fièvre éruptive exanthématique apparue chez 220 cas habitant la commune de Ghazaouet, chez lesquels la sérologie est Revenue positive pour *Rickettsia conorii* [160].

## II. OBJECTIF DU TRAVAIL

Dans notre pays, très peu d'études épidémiologiques ont été menées sur la fièvre boutonneuse Méditerranéenne.

Le but de notre travail est d'étudier le profil épidémio-clinique, thérapeutique et évolutif de cette maladie à Tlemcen.

## III. POPULATION ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive des cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne, ayant été hospitalisés dans le service des maladies infectieuses.

Nous avons ainsi procédé au niveau du service, à l'analyse des dossiers cliniques des patients hospitalisés, durant une période de cinq ans, entre Janvier 2011 et Décembre 2015. Ainsi, en se basant sur des données anamnestiques, cliniques, biologiques, radiologiques et réponse thérapeutique.

Le diagnostic est évoqué devant un faisceau d'arguments anamnestiques (antécédents personnels, l'adresse, le séjour ou non dans une région d'endémie, la présence de réservoir type « chien » dans l'entourage) et cliniques ( fièvre, frissons, syndrome algique type céphalée, arthro-myalgie, présence d'escarre , éruption cutanée, la durée d'évolution avant l'admission à l'hôpital, la durée d'obtention d'apyrexie sous traitement ,la durée de traitement sous doxycycline et surtout la durée de séjour hospitalier)

-Les données sont recueillies, saisies puis analysées dans le logiciel Epi INFO, version 6 (annexe 1)

- **Critères d'inclusion :**

Tous les patients originaires et demeurant à Tlemcen,

Consultant au niveau du service des maladies infectieuses, et pavillon des urgences,

- **Critères d'exclusion :**

Les patients provenant hors Wilaya de Tlemcen

Enfants âgés moins de 15 ans

## IV. RESULTATS

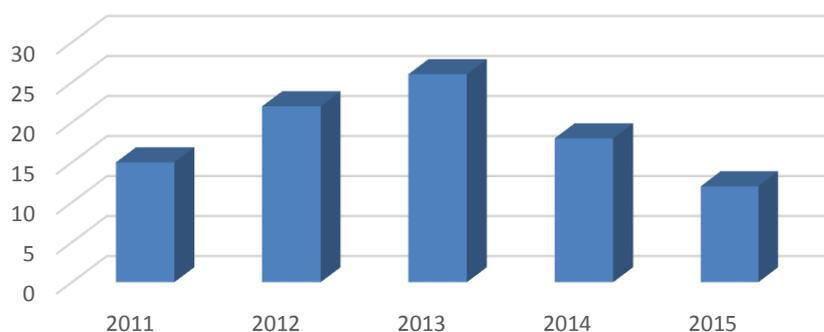
Nous avons colligé 93 cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne, durant la période d'étude.

### IV.1. Profil épidémiologique

#### IV.1.1. Incidence annuelle

Le nombre des cas varie de 12 cas jusqu'à 22 cas par an, avec un pic en 2013.

Année	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Effectif</b>	15	22	26	18	12



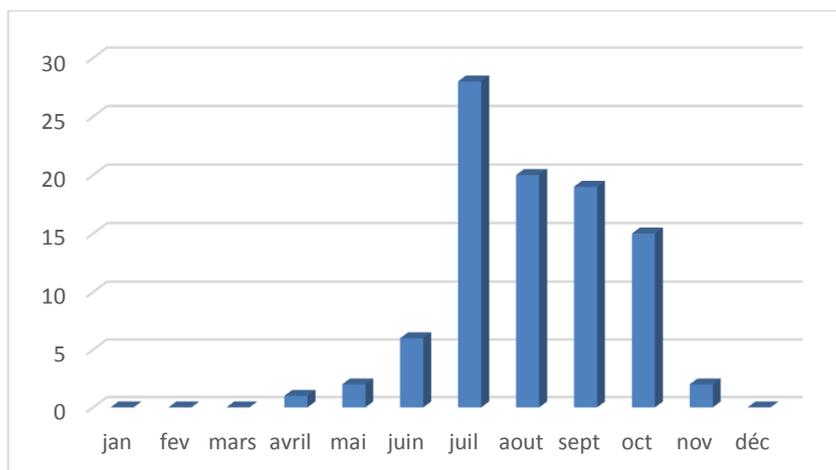
**Graphique 1 :** Répartition des cas selon les années.

#### IV.1.2. Répartition des cas selon la saison

La fièvre boutonneuse méditerranéenne sévit durant la période chaude entre les mois de Mai à Octobre, avec dans notre série un pic entre Mai et Aout c'est-à-dire pendant la période estivale.

Mois	jan	Fev	mars	avril	Mai	juin	juill.	aout	sept	Oct	nov	déc
------	-----	-----	------	-------	-----	------	--------	------	------	-----	-----	-----

<b>Effectif</b>	0	0	0	1	2	6	28	20	19	15	2	0
-----------------	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	---	---

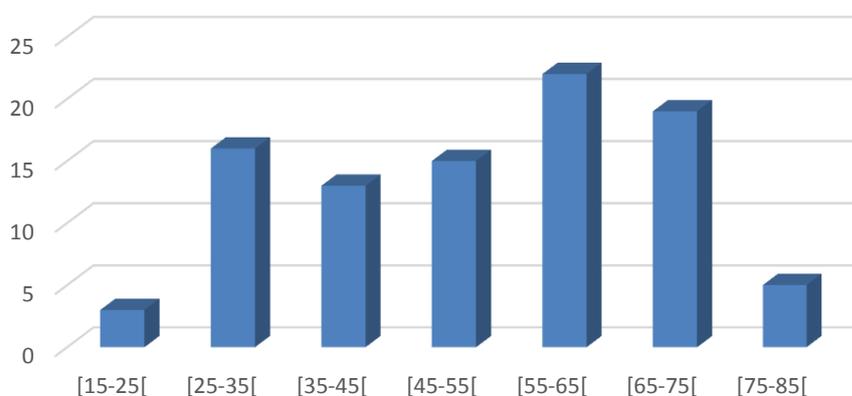


**Graphique 2** : Répartition des patients selon la saison

#### IV.1.3. Répartition des cas selon l'âge

L'âge moyen de nos malades était de 47,5 ans, avec des extrêmes allant de 15 ans à 85 ans, et la tranche d'âge la plus touchée était comprise entre 55 et 65 ans.

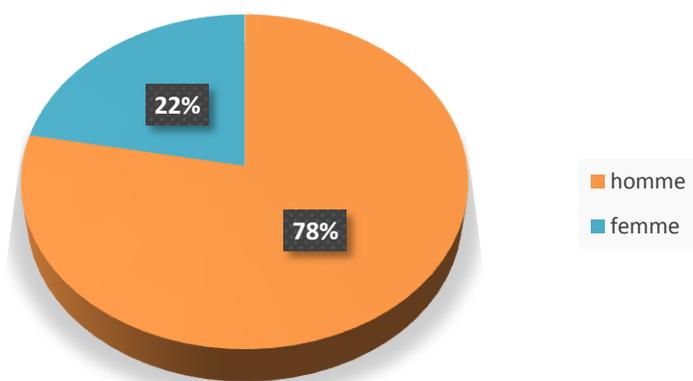
Age (ans)	[15-25[	[25-35[	[35-45[	[45-55[	[55-65[	[65-75[	[75-85[
<b>Effectif</b>	3	16	13	15	22	19	5



**Graphique 3** : Répartition des patients selon l'âge

#### IV.1.4. Répartition selon le sexe

Notre série regroupe 73 hommes (78%) et 20 femmes (22%). On note une prédominance masculine, avec un Sex Ratio H/F= 3,6

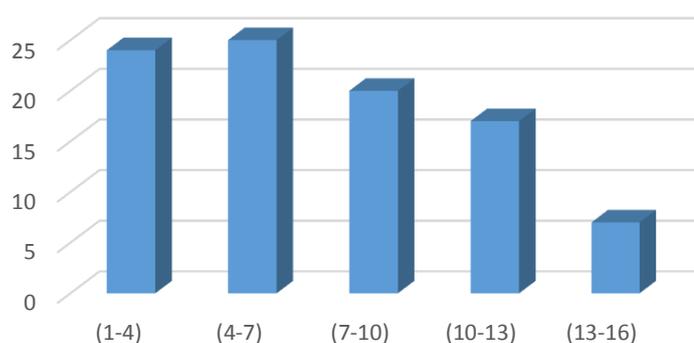


**Graphique 4** : Répartition des patients selon le sexe.

#### IV.1.5. Délai de consultation

Le délai de consultation est de 5,7 jours avec des extrêmes de 2 et 10 jours.

Le délai de consultation	1-4	4-7	7-10	10-13	13-16
Effectif	24	25	20	17	7



**Graphique 5** : Répartition des patients selon le délai de consultation

#### IV.1.6. Répartition des cas selon le contexte épidémiologique

Le chien reste le principal réservoir chez tous les patients de notre série.

Nous entendons par le contexte épidémiologique, la présence des facteurs suivants : piqure de tique, chien dans l'entourage, milieu urbain ou semi urbain, profession exposée (éleveur, agriculteur, jardinier, pêcheur, gardien de forêt,...etc.).

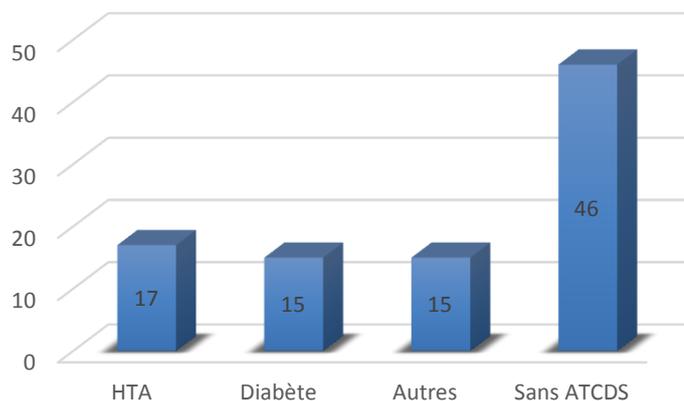
Ceci peut être expliqué par l'exposition des patients par leur profession(Fellah, agriculture, jardinage. Femme au foyer).

**Tableau 1** : Répartition des cas selon le contexte épidémiologique.

Facteurs épidémiologiques	Chiens dans l'entourage	Présence de tiques dans l'entourage	Notion de piqure par les tiques	Milieu urbain	Milieu semi urbain
Effectif	67	48	5	37	55

## IV.2. Caractéristiques cliniques

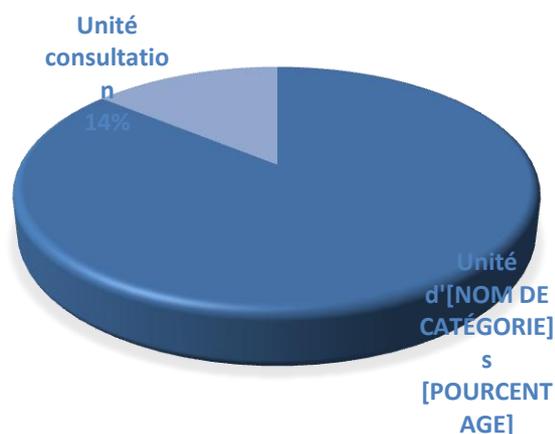
### IV.2.1. Antécédents personnels



**Graphique 6** : Répartition des cas selon les antécédents personnels

### IV.2.2. Type de consultation

La majorité des patients sont admis au niveau du pavillon des urgences.



**Graphique 7:** Répartition des cas selon le type de consultation

#### IV.2.3. Signes cliniques

##### a. Signes pré-éruptifs

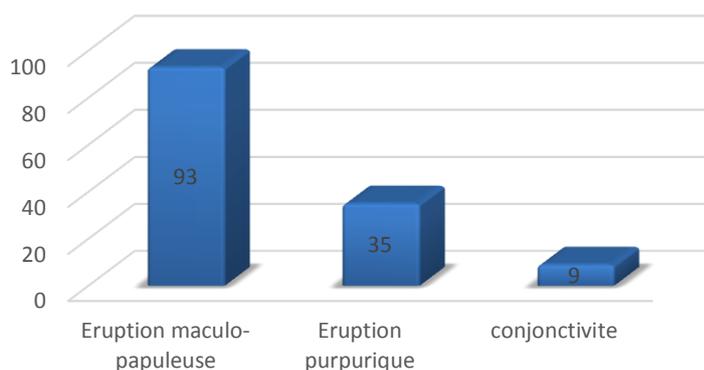
**Tableau 2:** Répartition des cas selon les signes prodromiques

Signes généraux	Fièvre	Frissons	Sueurs	Etat déshydratation	Asthénie	Arthralgie/myalgies
<b>Nombres des cas</b>	92	89	86	20	82	84

##### b. Eruption cutanée

Dans notre série, l'éruption cutanée est prédominante (100% des cas), sous forme maculo papuleuse généralisée et non prurigineuse, touchant les membres, le tronc, les paumes des mains et plantes des pieds, survenant vers le 5<sup>ème</sup> jour après le début de la fièvre.

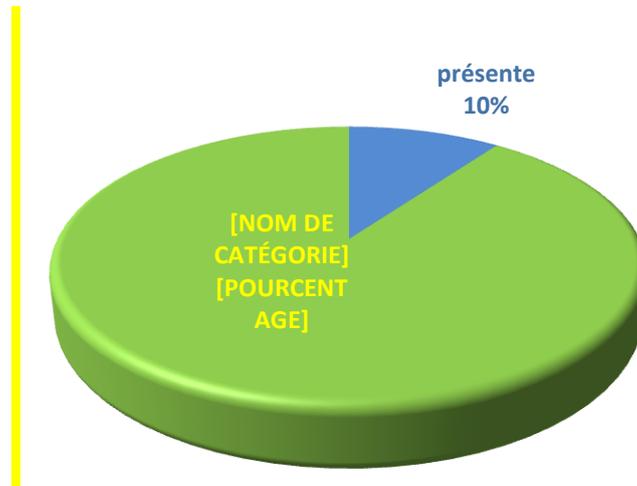
La présence de lésions purpuriques a été notée dans 37,6% des cas.



**Graphique 8** : Répartition des patients selon l'éruption cutanée

**c. Conjonctivite**

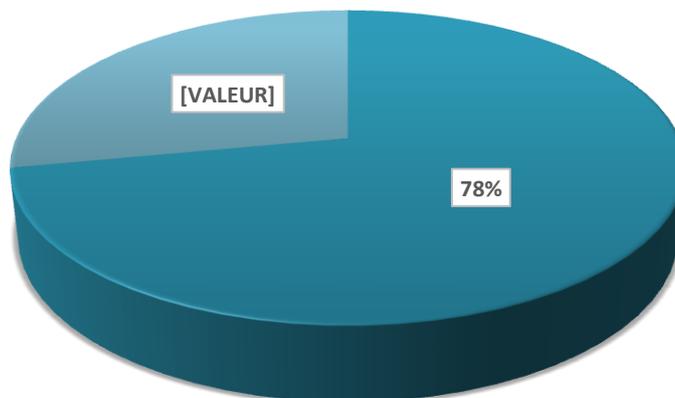
Elle est présente chez 10 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'une conjonctivite érythémateuse bilatérale sans écoulement.



**Graphique 9** : Répartition des cas selon la porte d'entrée (conjonctivite)

**d. Escarre d'inoculation**

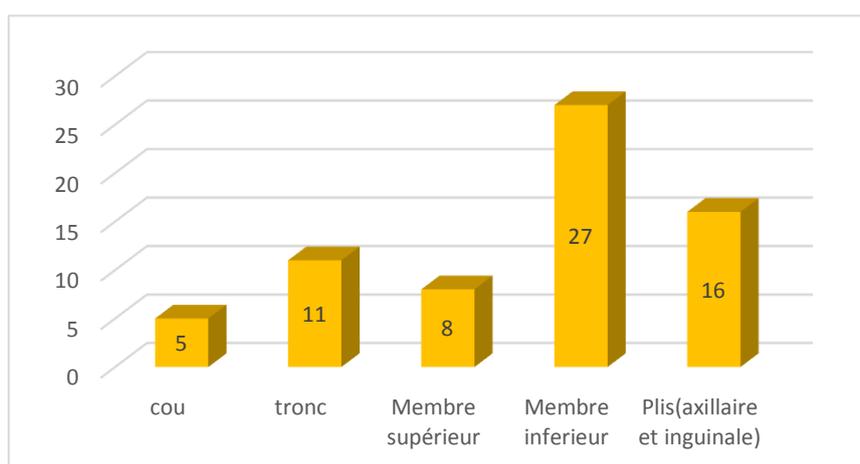
L'escarre qui représente la porte d'entrée principale, est présente chez 72% des patients et absent dans 28 % des cas. Le plus souvent unique mais peut être bilatérale.



**Graphique 10** : Répartitions des cas selon l'escarre d'inoculation

**e. Siège de l'escarre**

Siège de l'escarre	La nuque	Tronc (dos, ombilic, fesses)	Membre supérieur	Membre inférieur	Plis (axillaire, inguinale et interfessier)
Fréquence	5,37	11,82	8,60	29	17,20



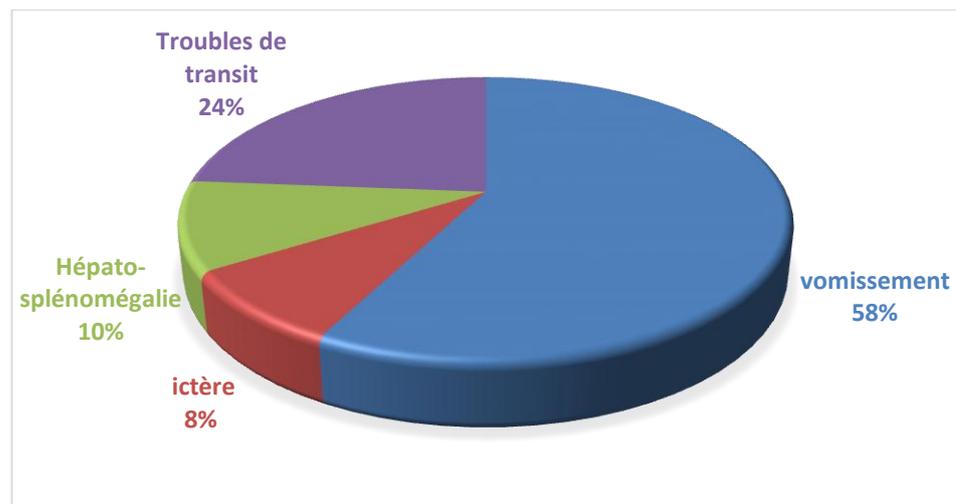
**Graphique 11 : Répartition des cas le siège d'escarre**

**f. Autres symptômes**

Dans notre série, les signes neurologiques : (stupeur, céphalées) sont présents dans 68 % des cas, soit 63 cas. Alors les autres signes (trouble de conscience, convulsion, syndrome confusionnel, syndrome cérébelleux) sont présents dans 2 % des cas, soit 2cas, les signes ORL type vertiges, sont présents chez 14 % des cas soit 13 cas, la symptomatologie digestive (nausées, vomissements et troubles de transit) représente 62 % des cas, et l'ictère est présent dans 5 % des cas.

➤ **Manifestations digestives :**

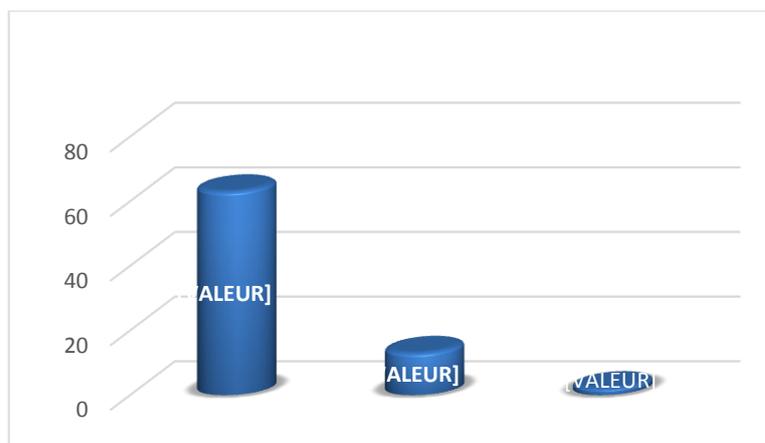
Manifestations digestives	vomissements	Ictère	Hépto-splénomégalie	Troubles de transit
<b>Nombre des cas</b>	34	5	6	14



**Graphique 12 :** Répartitions des cas selon les manifestations digestives

➤ **Manifestations neurologiques**

Signes neurologiques	céphalées	vertiges	Troubles de conscience
<b>Nombre des cas</b>	63	13	2



**Graphique 13 :** Répartition des cas selon les signes neurologiques

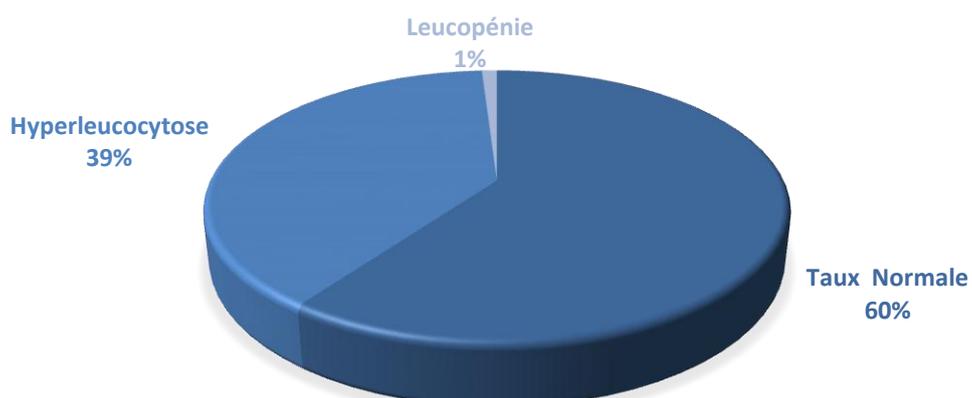
### IV.3. Examens complémentaires

Aucun de nos patients n'avait bénéficié de technique d'immuno sérologie ou d'une technique de biologie moléculaire (PCR) pour l'identification de l'espèce *Rickettsia conorii*.

#### IV.3.1. Numération Formule Sanguine (NFS)

Dans notre série, le taux de leucocytes est généralement normale ( $4000E/mm^3$  -  $10000E/mm^3$ ) chez 60 % des cas, 39% des cas ont présenté une hyperleucocytose et dans 1% des cas ont une leucopénie ( $< 2000 E/ mm^3$ ).

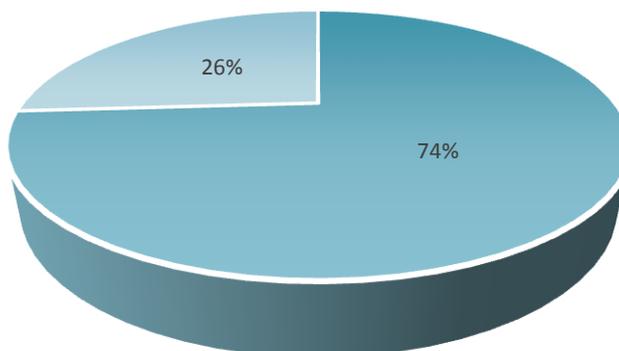
<i>leucocytes</i>	<i>Leucocytose N</i>	<i>Hyperleucocytose</i>	<i>Leucopénie</i>
<b>Fréquence %</b>	60 %	39%	1%



**Graphique 14 :** Répartition

n des cas selon le taux de leucocytes

La thrombopénie est présente dans 26% des cas (40000/mm<sup>3</sup> à 150000/mm<sup>3</sup>), thrombocytose normale chez 74% des cas.



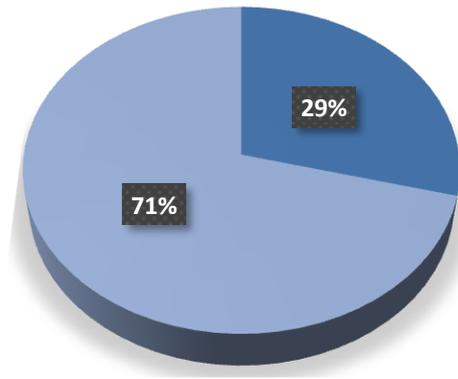
**Graphique 15** : Répartition des cas selon le taux de plaquettes

#### IV.3.2. Bilan rénal

Le bilan rénal était normale dans 71% des cas, et perturbé dans 29% des cas avec une créatininémie entre 07mg/l et 93 mg/l.

Le taux de l'urée est fonction de la perturbation rénale, rapporté lors des cas de fièvres boutonneuse méditerranéenne compliqués, et sa perturbation est en parallèle avec l'élévation du taux de la créatinine (0.15g /l à 0.75g/l)

Taux de créatinine	élevé	Normale
<b>Fréquence</b>	29 %	71 %



**Graphique 16 :** Répartition des cas selon le taux de créatinine.

#### **IV.4. Traitement**

Tous les patients de notre série ont été traités par les cyclines :

La doxycycline à la dose de 200 mg par jour soit une seule prise le soir, pendant une durée de 4 à 10 jours, et cela en fonction de l'obtention de l'apyrexie et les complications de la maladie.

#### **IV.5. Evolution**

L'évolution est favorable chez la majorité de nos patients, et cela est dû probablement à une prise en charge thérapeutique précoce.

La fièvre disparaît généralement entre 24 heures et 48 heures suivant le début du traitement, mais parfois on a noté une prolongation de la durée d'obtention de l'apyrexie, allant jusqu'à 10 jours d'évolution.

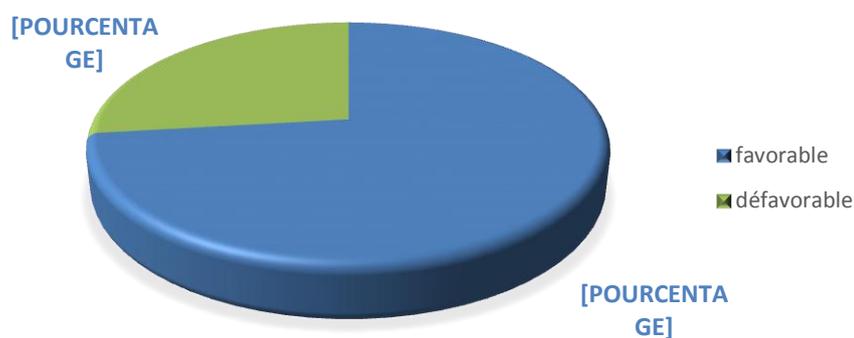
Les céphalées et l'asthénie sont disparues en 24-48 heures suivant l'initiation du traitement.

L'éruption cutanée a régressé progressivement, laissant place à des macules roses avant sa disparition au bout de 8 jours en moyenne.

Néanmoins, parmi les 25 cas compliqués de FBM, on a noté une insuffisance rénale chez 16 malades avec fonction rénale perturbée (créatinine > 16 mg /l, urée > 0,6g/l), et 9 malades ont bénéficiés d'hémodialyse, une atteinte hépatique (insuffisance hépatocellulaire, cytolyse importante) chez 5 malades, et 5 patients ont une thrombopénie profonde (< 45 000<sup>E</sup> /mm<sup>3</sup>).

**Tableau 3** : Répartition des cas selon les complications

<i>Complications</i>	<i>Insuffisance rénale</i>	<i>Atteinte hépatique</i>	<i>Thrombopénie</i>
<i>Fréquence</i>	16,13%	5,37%	5,37%



**Graphique 17** : Répartition des cas selon l'évolution

## V. DISCUSSION

### V.1. Caractéristiques épidémiologiques

#### V.1.1. Incidence de la maladie

L'incidence exacte de la fièvre boutonneuse méditerranéenne est difficile à estimer car le nombre de patients colligés dans notre série 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.

Actuellement, l'épidémiologie de la FBM en Algérie et plus précisément à Tlemcen, est peu connue, de même qu'en grand Maghreb et en Afrique du nord, bien que cette maladie fût originellement décrite en Tunisie.

La revue des cas notifiés sur les dix dernières années montre que de plus en plus des wilayas côtières, particulièrement au centre de l'ouest, enregistrent 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 depuis 1997.

La fièvre boutonneuse 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, la multiplication des constructions des jardins; au regain l'incidence exacte de la FBM restera difficile à estimer. En plus, nous pensons que plusieurs cas sont traités au niveau des cabinets privés ou traités comme fièvres éruptives non déclarées.

Selon l'étude de Benachenhou N et coll. [166], l'incidence est passée de 25 pour 100.000 habitants en 1992 à 209,6 pour 100 000 habitants en 1997 dans le seul secteur sanitaire de Ghazaouet, où la maladie sévit à l'état endémo-épidémique. L'incidence annuelle moyenne dans la wilaya de Tlemcen est de 11,9 cas pour 100 000 habitants. (IC=9,9-14,4).

A Oran, durant la période 2001-2003, le taux d'incidence selon les données du service des maladies infectieuses CHU d'Oran, est de 11 cas pour 100 000 habitants [165].

La fièvre boutonneuse méditerranéenne à Tlemcen

Selon l'étude réalisée 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 [166].

Au Maroc, une étude chez 300 donneurs de sang à Casablanca et 126 sérums obtenus d'un laboratoire à Fès en 1995, la séroprévalence pour *Rickettsia conorii* a été respectivement 5% et 5.6%, soit 21 cas et 7 cas. [159]

En Tunisie, Kennou et Edlinger ont testé 149 sérums de patients fébriles entre 1983 et 1984 une sérologie positive pour *Rickettsia conorii* est retrouvée dans 16% des cas. [161].

Une autre étude réalisée par Letaief, a estimé la prévalence pour *R. Conorii* chez les 500 donneurs de sang et chez les 300 patients fébriles dans un service de maladies infectieuses à 8% ; alors chez les patients qui ont présenté une éruption fébrile, cette séroprévalence a été de 40%. [162 .163.164].

En Europe, il a été noté une augmentation de l'incidence de la maladie en 1972 comme la France, l'Italie, l'Espagne et le Portugal parallèlement à celle de la fièvre pourprée des montagnes rocheuses [169] aux USA, peut-être due à des facteurs climatiques. [167-168].

En 1988, Brouqui. [170] a précisé que l'augmentation de la prévalence en Europe est liée à un regain d'intérêt pour les rickettsies et la fièvre boutonneuse.

Gillot [171] suggère que le bouleversement écologique de la périphérie des grandes métropoles joue un rôle important dans l'augmentation mondiale de l'incidence des rickettsioses à tiques et dans les déplacements de ses foyers traditionnels ruraux vers les zones urbaines.

La prévalence de *Repicéphalus sanguinus* avait augmenté en zone suburbaine à cause de l'augmentation du nombre des habitations avec jardin ainsi que le nombre de chiens.

Selon Raoult. la prévalence de la FBM en Corse [172] est estimée à 48/100000 habitants, l'incidence au sud de la France est de 50 pour 100 000 habitants [173].

En Italie, Piras [174] et Tinelli [175] ont remarqué un pic de l'incidence en 1982-1984 d'après une étude de 1977 à 1986.

Font-Creus et coll.[176] En Espagne ont constaté une recrudescence des cas et l'incidence de la maladie a été de 23 à 45 cas pour 100000 habitants entre 1983 à 1985.

De Sousa [177] au Portugal, selon une étude de 1989 à 2000 sur 105 cas de fièvres éruptives hospitalisés en été, et Bacellar [178] de 1995 à 2000, l'incidence a été estimée à 9,8/100000 habitants où elle est considérée comme la plus importante des pays endémiques de FBM des années 1990, plus particulièrement à Bragança où l'incidence est la plus haute de 56,5 cas/100000 habitants

En Palestine, une incidence de 13.5 pour 100 000 habitants a été rapportée en 1992[179].

### **V.1.2. La relation climat –maladie**

A travers l'étude que nous avons réalisé en collaboration avec le service de météorologie de Tlemcen, on remarque le rôle probable de la sécheresse, l'humidité et la chaleur dans la survenue de la FBM.

Dès les mois de mai et juin, la maladie est principalement estivale avec un pic d'incidence en juillet et aout, cependant on ne note pas des cas en hiver dans notre série.

Les variations pluviométriques et de température montrent une périodicité estivale de la maladie, les pics épidémiques de la FBM sont notés durant la période juillet- aout, ce qui survient pendant les élévations moyennes de la température.

En Tunisie [182], 94% des cas sont vus entre Juillet et Octobre. [182].

L'existence d'une corrélation entre l'augmentation de l'incidence et la chaleur avait déjà été montrée en Espagne par Martin Fanfan [181] en 1985 sur une série de 164 cas puis en 1986 par Arenas. Cette variation d'incidence pourrait être liée à des modifications de la reproduction et de l'activité des tiques sous l'influence de la température et de l'humidité.

Tringali [183], selon une étude sur des cas italiens et français insiste sur le fait que la FBM n'est pas exclusivement une maladie saisonnière et que 87% des cas sont diagnostiqués entre les mois de Juillet et Septembre et 99% des cas, du 1er Mars au 31 Octobre. Il rapporte 4 observations qui ont sévit respectivement le 1er

La fièvre boutonneuse méditerranéenne à Tlemcen

Décembre 1982, le 7 Novembre 1983, le 4 Janvier 1984, et le 2 Novembre 1984. Il ajoute que ceci est lié à la tique *R. sanguineus* pouvant rester en hibernation et vivant toute l'année.

Pour nous, la FBM reste une maladie estivale comme cela a été démontré depuis sa première description [184]. Notre étude montre bien l'aspect saisonnier de la maladie.

### **V.1.3. Age-sexe**

Dans notre étude, la prédominance masculine est nette avec un sexe ratio 3.6 et l'adulte âgé plus de 50 ans est le plus touché.

En France [186], les tranches d'âge de la population à Marseille les plus touchées sont celles de moins de 10 ans et les plus de 50 ans avec une moyenne d'âge de 43.4 ans. Le sexe ratio est de 1,35 pour une série de 449 cas,

En Tunisie [185], le sexe ratio est de 2,37 et toutes les tranches d'âges sont touchées.

Au Maroc [185], toutes les tranches d'âge sont touchées avec une moyenne de 37,5 ans. Le sexe ratio est de 2,1.

La raison de cette différence entre les sexes, peut être liée à l'exposition professionnelle, ou peut être une susceptibilité spécifique masculine.

### **V.1.4. Modalités de contamination**

Dans notre étude, l'existence de chiens dans l'entourage est retrouvée dans 72% des cas, liée surtout aux chiens errants, en plus des chiens domestiques.

Raoult et coll. en 1986 [190] retrouvent, dans une étude portant sur 199 cas de FBM, la notion de présence de chien dans l'entourage immédiat des malades dans 79%-82% des cas.

Sur une autre étude portant sur 154 cas [191], dans le sud de la France, 37% des patients rapportent un contact avec un chien, et dans 9,7% des cas, le patient ou le médecin a retrouvé une tique sur la peau. D'après son étude, seuls 37% des cas surviennent en zone rurale, alors qu'en Sicile [192], ce taux est très élevé de 65%.

En Espagne [181], il n'y a pas de différence entre les deux zones.

Chez nous, on constate que la majorité des patients, vivent et travaillent en zone urbaine ou périurbaine. Et serait très intéressant de comparer la prévalence avec les zones rurales (compagnes) où les chiens ne manquent pas, et surtout vivants avec des tiques en quasi-permanence, ainsi la présence des jardins multiples dans les casernes militaires.

La notion de chiens dans l'entourage immédiat comme cause directe, doit être tiré au clair, car dans la plus part des jardins, on ne trouve pas des chiens, donc il importe de signaler la présence des chiens qui rodent dans l'extérieur des murs et notamment les chiens errants.

On peut facilement déduire que les tiques qui tombent des chiens pourrait franchir librement (dans des conditions optimales) les clôtures des établissements pour se retrouver dans les jardins voir les habitats.

## **V.2. Caractéristiques cliniques**

Dans notre série, on retrouve un début brutal de la maladie (74% des cas), et le délai entre le début des symptômes et la consultation est en moyenne de 4 à 7 jours, avec des extrêmes de 2 et 10 jours.

Le diagnostic de la maladie est très souvent méconnu par les praticiens en phase pré-éruptive. Les patients de notre série avaient consulté avant leur hospitalisation, et ont reçu un traitement antibiotique, particulièrement à base de pénicilline, d'anti-inflammatoires stéroïdiens et/ou non stéroïdiens et antipyrétiques, soit ayant reçu le paracétamol associé ou non à une antibiothérapie empirique en automédication, soit admis aux urgences dans un tableau de fièvre prolongée avec ou sans éruption cutanée.

D'autre part, il importe de signaler que les médecins urgentistes ont acquis un certains réflexe devant une éruption fébrile, de chercher une éventuelle tache noire, ou guetter la survenue d'un rash cutané.

D'autres praticiens ont même eu le courage d'utiliser les cyclines comme test thérapeutique.

D'après des observations espagnoles[181-188] et françaises[191], le début est volontiers brutal. Le délai entre le début des symptômes et la consultation spécialisée

est estimé à environ 10,5 jours selon Raoult [191] et plus de 10 jours selon Font-Creus [181-188].

Dans notre série, la symptomatologie est dominée par une des arthro-myalgies et des céphalées à la phase d'invasion puis éruption fébrile.

La fièvre est constante (99% des cas) aux alentours de 38.5-40°C, les arthro-myalgies (90% des cas) sont parfois invalidantes, en particuliers chez les sujets plus âgés, elles sont moins prononcées chez les enfants.

Les céphalées sont retrouvées dans 68% des cas. L'asthénie (88% des cas) parfois profonde, est présente en particulier chez l'adulte, avec une perte de poids en moyenne de 2 kg dans quelque cas. Le diagnostic est quasiment méconnu à ce stade.

Selon les auteurs français [191], espagnols [181-188] et italiens [197], la fièvre est présente dans 100% des cas et est très souvent très 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%. L'amaigrissement décrit dans la littérature [191] et représente environ 10% du poids corporel.

Dans notre travail, la porte d'entrée (escarre) est présente dans 72%, elle est reconnue par la tâche noire de Pieri et Burgas. Elle a été double dans 4.5%, elle siège au niveau du tronc (12%) et les membres inférieurs (29%) membre supérieur (9%) face et le cou 5% et les plis de corps 17%.

Selon les auteurs français [191], espagnoles [195-196], et italiens [197], la tâche noire est présente respectivement dans 72%, 73%, et 74% des cas, ces taux ne diffèrent pas beaucoup de celui de notre série.

Selon Raoult [191], la tâche noire est retrouvée surtout au niveau des plis 35%, du tronc (17%), des membres inférieurs aux membres supérieurs 14%, à la face et le cou 14%, cuir chevelu 6%, les organes génitaux externes 2%.

Depuis les premiers travaux en Tunisie[194] à Marseille[193] et en Algérie 1911 [198], on a rapporté le caractère unique de la tache noire dans la FBM mais on a rapporté également des cas où elle est double ou multiple.

D.Olmer et J. Olmer [199] mentionnent que la tache noire, peut siéger sur tout le corps en particulier les membres inférieurs. Ces mêmes auteurs pensent que c'est dû à ce que l'homme récolte plus fréquemment les tiques, mais aucune région n'étant indemne (les plis fessiers, les mamelons, épigastre, le thorax, le cou, la verge, la racine des cheveux, sillon de l'oreille et l'angle interne de la paupière). Ils rapportent également que l'escarre est unique le plus souvent mais ils ont observé plusieurs à la fois.

Chez nous, le cuir chevelu constitue également une porte d'entrée potentielle car il a été constaté que la plus part des patients s'allongent sur le gazon pour prendre un bain de soleil.

Depuis quelques années, la littérature [200] insiste sur le caractère unique de la tâche noire dans la FBM contrairement aux autres Rickettsioses à Rickettsia. Africae et R. mongolotimonae.

Dans des travaux récents en Espagne [201-181-196-202], des escarres multiples ont été décrites en particulier chez l'enfant, qui représentent 3% dans l'étude de Lopez [201], 7,6% dans celle de Martin Farfan [181], 6,5% de Font Creus [196], et 11,5% de Font Creus et Bella [202].

La conjonctivite est quasi constamment bilatérale, notée dans 9% des cas ; survient souvent avec l'éruption, ne constitue pas une porte d'entrée mais fait partie du rash.

Dans notre série, l'éruption cutanée est présente dans 100 % des cas ; à type de rash maculo-papuleux érythémateux, variable en intensité, étendue, touchant les membres, le tronc, les paumes et plantes et survenant environ le 5<sup>ème</sup> jour après le début de la fièvre dans 50% des cas, l'éruption prend un aspect purpurique des zones déclives, notamment les jambes, il n'y a pas de prurit, et le visage est touché dans 20% des cas. Raoult [191] rapporte la présence de l'éruption dans 97% à 99% des cas, elle est maculopapuleuse avec parfois un relief marqué « aspect boutonneux », variable en intensité, généralisée, respectant en général la face mais n'épargnant pas la région palmo-plantaire.

La fièvre boutonneuse méditerranéenne à Tlemcen

L'éruption peut être purpurique aux membres inférieurs et le purpura généralisé est retrouvé dans les formes sévères. Raoult [204 -205] cite dans d'autres séries, l'absence de l'éruption dans 3% des cas (décapitée par une antibiothérapie).

Selon Font-Creus [55-56], l'éruption est maculeuse (7%), maculopapuleuse (76%), purpurique (16%) et parfois absente (0,8%).

Dans les traités anciens[198-206], l'éruption, même quand elle est discrète, elle prenait une importance particulière à la face, au cuir chevelu et aux faces palmo-plantaires.

Alors que D. Olmer et J Olmer [207] ont signalé des cas où l'éruption fait totalement défaut, notamment chez l'enfant, qu'ils nommèrent formes abortives ou atténuées.

Des faits semblables ont été rapportés par Blanc et Caminopétros [208] à Athènes, Certains auteurs[209] ont rapporté une éruption de type papulo-vésiculeuse dans la FBM.

Kemper [210] a décrit une forme atypique de FBM en Californie (USA) avec une éruption vésiculeuse chez un patient venant d'Afrique du sud. Dans ces études, le *Rickettsia pox* et *R sibirica mongolotimonae* n'ont pu être exclus car dans ce type de rickettsiose, l'éruption peut être vésiculeuse ; ces souches de *Rickettsia* sont décrites comme co-endémiques avec *R. conorii* dans ces régions.

Les caractéristiques de l'éruption de notre série sont semblables à celles de la littérature.

### **V.2.1. Formes compliquées**

L'atteinte oculaire est possible dans la FBM. Elle peut se manifester par une kératite, des hémorragies conjonctivales, des abcès cornéens, une uvéite, un œdème papillaire, des hémorragies rétinienne et une endophtalmie. Les complications oculaires peuvent avoir comme conséquence la perte visuelle significative.

Les manifestations oculaires peuvent précéder d'autres signes et symptômes systémiques et aider au diagnostic clinique.

Dans notre série, en dehors de la conjonctivite classique et bénigne, nous n'avons pas objectivé d'atteinte oculaire tel la chorio-rétinite, l'uvéite et l'hémorragie rétinienne.

L'atteinte neurologique est fréquente, dans notre étude (68%). Les troubles de la conscience notés dans 2%, et sont variables, de la simple obnubilation au coma profond avec hypotonie. Des délires ; hallucinatoires ; l'agitation et les convulsions ont été notées dans les formes graves.

Les complications neurologiques sont décrites dans les formes sévères de la FBM, depuis les premières descriptions.

Lemaire [198] parle de torpeur voire d'un véritable taphos, et a décrit dans certaines formes sévères, de l'agitation et la tendance à la fugue. Raoult [211] décrit un syndrome méningé (11%) avec méningite à liquide clair lymphocytaire (5,2%), une atteinte centrale notée (taphos 10%, confusion 3,9%, convulsions 3,2% surtout chez l'enfant de moins de 5 ans dans 80% des cas). L'atteinte cérébelleuse est notée deux fois, la polyradiculonévrite dans 2 cas, la paralysie réversible des nerfs oculomoteurs dans un cas et l'atteinte bilatérale et définitive des nerfs acoustiques dans un cas.

Le liquide céphalo rachidien dans certains cas de méningo-encéphalite rickettsienne peut être trouble avec un nombre d'éléments élevé, cela a été décrit dans une forme mortelle par Houveneghel [212] en 1984.

Dans l'étude tunisienne, Chakroun [213] en 1999 rapporte les complications neurologiques dans 2,2%.

Alioua [214] en 2003, également en Tunisie, a rapporté quatre cas de complications neurologiques dans le cadre des formes sévères de FBM dont deux cas à type de méningo-encéphalite, âgés respectivement de 56 ans et 62 ans et d'atteinte cérébelleuse chez deux autres patients âgés respectivement de 43 ans et 56 ans. L'évolution a été favorable sous Quinolone.

Dans les séries espagnoles [215], on a rapporté un cas d'encéphalite à *Rickettsia conorii* sans exanthème chez une patiente de 27 ans qui a évolué favorablement sans séquelles sous Doxycycline. Parra-Martinez [215] pense que dans une zone d'endémie de FBM, le traitement par doxycycline est envisageable en cas d'encéphalite sans étiologie évidente.

Popivanova [216] rapporte un syndrome de Guillain-Barre associé à la FBM.

L'atteinte neurologique dans la FBM est décrite dans notre travail comme chez nos confrères maghrébins et européens et signe la gravité de la maladie.

Dans notre série, l'atteinte digestive est fréquente, les vomissements (37%), les douleurs abdominales (16%), les troubles de transit surtout des diarrhées plus que constipations 15% et l'anorexie, ainsi qu'une langue saburrale et parfois une candidose orale en particulier chez les diabétiques ont été observés. L'hépto-splénomégalie est rapportée dans 6% des cas, soit 6 cas. L'atteinte hépatique, révélée par l'hypertransaminasémie a été notée dans 30% des cas. Elle a été accompagnée d'ictère dans deux formes sévères.

Les signes fonctionnels comme l'anorexie, les nausées, vomissements et les troubles de transit sont décrits depuis les premières publications à ce jour où ils représentent 30% des cas [195, 196, 198,191] .

Les signes digestifs, selon Raoult [203-191] sont l'apanage de l'enfant (23%), comme la diarrhée (3%) et les douleurs abdominales (6%). Les vomissements sont plus fréquents dans les formes graves.

Dans les séries espagnoles [195,196], les signes digestifs représentent 89% des cas, fort probablement à cause de la modification du régime.

En effet, en présence d'une fièvre, d'asthénie et de céphalées, la majorité des patients ne s'alimentent pas bien correctement au profit des médicaments et aliments liquides.

Raoult et Font-Creus [203 -191-195-196] rapportent dans leurs travaux, une hépatomégalie respectivement à 13% et 29%, l'ictère à 2% et 3% à bilirubine mixte et la splénomégalie à 6% et 9%, essentiellement chez l'enfant. Plus rares et plus graves, aggravées par la thrombopénie parfois sévère et un TP bas. Les hémorragies digestives sont liées à des ulcérations gastriques. Quant à l'augmentation des transaminases, Raoult [203-191] l'a retrouvée chez 39% des cas ; il la rattache à l'atteinte de la cellule endothéliale plutôt qu'à une atteinte hépatique.

L'atteinte cardiaque dans notre série est marqué par l'hypotension artérielle dans 16 % soit 16 cas.

Le pouls a été dissocié et parfois accéléré (15%). Une bradycardie légère a été notée 13% des cas, elle a été rarement extrême inférieure à 55 battements par minute (3%). La tachycardie a été notée dans les formes graves.

Dans notre série il n'a pas été noté de troubles électriques (séquelles d'infarctus de myocarde (IDM), une bradycardie sinusale, des extrasystoles, un bloc de branche, et des signes de myocardite).

Selon les séries françaises [191] espagnoles [195-196], italiennes [217] et portugaises [218], l'atteinte cardiovasculaire peut être patente cliniquement (collapsus) ou plus souvent électrique (11%) avec des troubles du rythme dont la bradycardie et les extrasystoles. Des cas de péricardite ont été signalés ainsi que des phlébites. Les mêmes complications ont été rapportées dans la fièvre pourprée des montagnes rocheuses.

Mekhloufi [220] en Tunisie, a rapporté un cas de myocardite et péricardite chez un patient de 53 ans, qui a été hospitalisé pour décompensation cardio-respiratoire brutale, l'éruption est apparue 48h plus tard. L'échocardiographie a objectivé un épanchement péricardique et une insuffisance mitrale. L'évolution était favorable sous doxycycline. Drancourt [221] a rapporté un cas de péricardite dans la FBM chez une patiente de 52 ans. L'évolution était favorable sous doxycycline.

Bellissima [222] rapporte des complications dans la FBM dans 12,7% des cas sur une série de 525 patients dont 11% de myocardite. L'atteinte cardio-vasculaire dans la littérature reste fréquente dans la FBM, et signe parfois la gravité de la maladie.

L'atteinte rénale dans notre travail, est biologique chez 29% marqué surtout par une élévation de taux de créatinine sanguin dépassant 16 mg/l et allant jusqu' au 97 mg /l avec des extrêmes entre 20mg/l et 75mg/l, réalisant ainsi un tableau aigue d'insuffisance rénale avec ou sans oligo-anurie, menaçant aussi le pronostic fonctionnel chez 6% des patients qui ont malheureusement passés à l'hémodialyse.

Raoult [211-191] rapporte dans sa série, une insuffisance rénale dans 6 à 17%, soit 18 cas. Elle est modérée et lorsqu'elle est manifeste dans les formes graves, elle a un impact pronostique. Il ajoute qu'elle réagit bien au remplissage. La complication ressemble à son homologue la fièvre pourprée des montagnes rocheuses.

Skhiri [225] en Tunisie, a publié trois observations d'insuffisance rénale aiguë de mécanismes physiopathologiques différents : une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, une nécrose tubulaire aiguë et une glomérulonéphrite extra capillaire. 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 parfois compromettre le pronostic vital.

L'atteinte respiratoire, chez nos patients, est représentée par la toux (15.15% des cas), avec une légère expectoration dans presque la moitié des cas. La dyspnée sévère avec insuffisance respiratoire aiguë, n' a pas été trouvée dans notre série. Cette atteinte respiratoire reste modérée sans retentissement important. La radiographie pulmonaire avait montré des images réticulo- nodulaires dans un seul cas.

Raoult [191] rapporte des signes pulmonaires dans 8%, sur une série de 154 cas, une toux, des râles bronchiques et parfois une détresse respiratoire dans les formes graves. La radiographie pulmonaire a objectivé des images réticulo-nodulaires (12%), des traînées hilifuges (7,2%).

En Grèce [227], un cas de pleurésie due à *R. conorii* est rapporté en 2003, il s'agit d'un fermier, qui a présenté des signes cliniques et radiologiques de pleurésie.

L'atteinte respiratoire est fréquente dans la FBM, associée aux signes généraux, elle peut évoquer le diagnostic de grippe d'été et égarer le diagnostic. La détresse respiratoire est un signe de gravité.

L'atteinte articulaire est citée dans la littérature comme les deux cas d'arthrite séreuse que Raoult [203-158] a rapporté, pouvant en imposer pour une arthrite streptococcique. Nous n'avons pas noté d'arthrite dans notre série.

Selon les formes cliniques, les traités anciens donnaient une idée assez complète de la maladie où toutes les formes ont été rapportées : de la forme asymptomatique à la forme gravissime, en passant par une simple fièvre spontanément résolutive, la forme commune et la forme très grave appelée à l'époque, selon D. Olmer[206], la forme « hyper toxique de la FBM ».

#### **a. Forme maligne**

La forme maligne met en jeu le pronostic vital du patient puisque la mortalité atteint 33% [3,80] parmi les 6-7% de patients présentant cette forme maligne.

Il est aujourd'hui admis que le développement de cette forme est dépendant du terrain, sur lequel survient l'infection rickettsienne, ceci a été déjà étudié par Walker aux Etats- unis [200].

-L' âge supérieur à 60 ans.

-Le tabagisme

- Le diabète.

-L'hypertension artérielle.

- Le déficit en G6PD.

Ces caractéristiques constituent des facteurs de risque pour le développement de cette forme.

- Trouble neurologique (signes méningés, syndrome confusionnel, parfois coma, crises convulsives, déficit moteur et atteinte de la VIII<sup>ème</sup> paire crânienne). Collapsus cardiovasculaire, hypoxémie, hémorragies digestives, ictère et hépatomégalie, purpura généralisé, Infiltration pulmonaire, insuffisance rénale. (Les signes cliniques de la forme maligne)

Cette forme représente 32 % des cas, soit 30 cas dans notre série ; le sex ratio est de 6.5 (26H/4F). Cette forme grave a touché une moyenne d'âge de 55 ans alors que la moyenne d'âge globale est 37 ans.

- les manifestations cardio-circulatoires (collapsus, choc hypovolémique, péricardite ou myocardite), étaient absentes dans notre série Les facteurs de risque de malignité ainsi identifiés sont :

Le tabagisme important et le diabète non insulino-dépendant souvent associé à l'hypertension artérielle.

- Le sexe masculin constitue un marqueur de risque (les hommes sont 5 fois plus atteints).

- La prise d'antibiothérapie inappropriée, chose fréquente sous nos tropiques en grande partie, liée à l'automédication ou parfois à l'incompétence des praticiens non avertis, retarde le diagnostic de la maladie et favorise la forme maligne.

- D'autre part, nous avons constaté que l'utilisation d'anti inflammatoires stéroïdiens et/ou non stéroïdiens, y compris l'aspirine, contribue à la survenue de forme maligne.

-Le délai moyen entre le début des troubles et la mise en route du traitement, est différent de celui de l'ensemble de la série, et pourrait être identifié comme facteur de risque de survenue de forme maligne, comme c'est rapporté par D. Raoult [191].

Raoult rapporte 6% à 7% de la forme maligne, équivalente à la fièvre pourprée des montagnes rocheuses (FPMR) [229]. Dans la moitié des cas, l'évolution était fatale. Il a rapporté six observations sur une série de 250 malades atteints de FBM en 8 ans entre 1975 et 1982. Parmi les traits communs à cette forme maligne, il a trouvé un terrain particulier : le sexe masculin, l'âge mûr (51 à 66 ans : 5 fois sur 6), une comorbidité (1 sur 2, diabétiques et éthyliques), la fièvre très élevée, une éruption purpurique (100%).

L'escarre d'inoculation a été présente dans 50% des cas et dans un cas une conjonctivite intense pouvant remplacer la tache noire.

L'atteinte viscérale était présente : l'atteinte hépatique clinique (66%) et biologique (83%), une diarrhée (33%), une cytolyse musculaire (100%), et une atteinte pulmonaire clinique (33%) et radiologique (83%). Le LCR est perturbé (16%), les troubles de la conscience étaient constants, avec coma profond (33%), des convulsions (33%), un syndrome pyramidal (16%), une quadriplégie (16%), et une atteinte de la VIII<sup>ème</sup> paire crânienne (16%).

L'hyperleucocytose à polynucléaire est constante dans cette forme, de même que la thrombopénie (89000/mm<sup>3</sup>), une baisse du taux de prothrombine (33%), et une coagulation intravasculaire disséminée (50%).

L'insuffisance rénale est habituelle mais fonctionnelle. L'hyponatrémie, l'hypokaliémie, l'hypochlorémie et l'hypocalcémie sont fréquentes.

L'évolution était favorable chez deux sujets traités par doxycycline et 4 décès (66%) ont été constatés (un traité par érythromycine, un autre par tétracycline, et un par

doxycycline, le quatrième n'a pas reçu d'antibiotique vu que le diagnostic de FBM n'a pas été évoqué).

- Sur une autre étude prospective de 1982 à 1984, Raoult [211] a estimé la létalité à 2,5%, en identifiant des facteurs de risque de ces formes graves, sur 17 patients (13 hommes et 4 femmes) : le diabète, les antécédents d'hépatopathie chronique en particulier alcoolique, l'âge >60 ans, (3 patients avaient moins de 50 ans. Parmi ces 3 patients, un était toxicomane et présentait une infection à VIH, le second avait un déficit en enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), et le troisième avait été présenté tardivement comme encéphalite morbilleuse). La mortalité d'après Raoult par FBM est estimée à 0,2/100000 par an, ce qui est plus élevé que la mortalité de la fièvre pourprée des montagnes rocheuses dans n'importe quel état américain. Par ailleurs, il précise que le retard diagnostique et thérapeutique >10 jours est associés à la survenue de décès. Alors que la virulence propre des souches n'intervient pas dans le déterminisme de la gravité de la maladie.

Au Portugal où l'incidence de la maladie paraît la plus grande [209], les formes malignes ont été rapportées dans 26% des cas dont un taux de mortalité de 2,5% des cas diagnostiqués en 1997 [209]. Dans d'autres séries portugaises le taux de mortalité est de 1,2 à 10% [232-233].

Les facteurs de risque sont l'âge avancé, l'alcoolisme, le déficit en G6PD, une antibiothérapie inappropriée et le délai entre le début des symptômes et la mise en route du traitement, l'escarre n'a été retrouvée que dans 20% des cas.

D'après De Sousa [233], cette sévérité est variable d'une région à l'autre au Portugal. Elle pense que ceci est lié peut être à la sensibilité de l'hôte à l'infection mais également à la virulence de la souche puisque dans cette région géographique, on a isolé *R. conorii* israéliensis, souche réputée très pathogène entraînant des formes graves et dont l'escarre d'inoculation est rare. Cette souche a été isolée la première fois à Haïfa en Palestine à partir de tiques chiens en 1946 [234] et chez un patient en 1971 [235].

Des formes sévères ont été décrites spécialement chez l'enfant (contrairement à *R. conorii* dont les formes sévères sont l'apanage du sujet âgé) et en cas de déficit en G6PD. En 1999, 3 souches de *R. israéliensis*, sont isolées de patients au Portugal [236] sans qu'ils n'aient jamais quitté le territoire national (cas autochtones). L'escarre était

absente avec fréquence non négligeable des formes sévères et des décès par choc et atteinte poly-viscérale[236].

De Sousa et BaceUar [236] ont rapporté 44 cas de cette infection entre 1994 et 2004 confirmés par l'isolement de *R. conorii* israéliensis de sang ou par PCR sur les biopsies de peau. Elles ont noté l'absence d'escarre dans 54% des cas, et ont déploré 10 décès. Elles parlent également d'émergence de formes malignes ces dernières années pouvant être due à l'existence de cette souche de *R. conorii* israéliensis, particulièrement à Beja (province du Portugal) où le taux de mortalité a atteint 32.3% chez les patients hospitalisés pour FBM en 1997.

De Sousa [233] a étudié les facteurs de risque de ces formes gravissimes sur 105 patients hospitalisés entre 1994 et 1998. L'auteur a conclu que dans cette étude, où les patients présentant une forme maligne étaient plus jeunes par rapport à ceux des années précédentes, les facteurs de risque étaient le diabète, les vomissements, la déshydratation et l'hyper uricémie, en revanche le délai entre le début des symptômes et l'instauration d'une thérapeutique antirickettsienne était le même pour tous les patients. Amaro [237] avait rapporté 8 cas de FBM sévère et mortelle en 2003, à Garcia au Portugal. Les patients étaient âgés entre 39 et 71 ans (moyenne de 60 ans). Il parle également d'une émergence de forme maligne, il décrit des signes cliniques atypiques avec importance des signes neurologiques et l'atteinte multi viscérale.

Les espagnoles [55-56] pensent que la sévérité de la maladie, est différente selon les régions. La maladie est bénigne en Catalogne au nord du pays et aucun cas mortel n'a été rapporté sur une série de 227 cas de FBM.

A Barcelone [55-56], parmi les 78 admissions à l'hôpital entre 1986- a eu que 5 patients qui ont présenté des complications. Cette différence de sévérité selon les régions n'est pas due seulement à la susceptibilité de l'hôte mais aussi à la virulence de la souche de *R. conorii*.

Dans notre étude, les formes compliquées d'insuffisance cardiaque et les formes ictériques étaient les plus graves.

S'ajoute également le purpura diffus et extensif, les troubles neurologiques et la thrombopénie profonde avec TP très bas.

B. Charra [238], en CHU Ibn-Rochd, Casablanca, Maroc a rapporté un cas fatal d FBM en 2005, il s'agit d'un homme de 57 ans sans antécédents pathologiques particuliers, qui a présenté dix jours avant son hospitalisation une éruption cutanée généralisée dans un contexte fébrile. Devant l'aggravation de son état en particulier l'installation de troubles neurologiques, le malade fut transféré en réanimation. L'examen à l'admission a montré un malade comateux avec score de Glasgow à 7/15 et des convulsions tonico cloniques généralisées avec présence d'un signe de Babinski. L'état hémodynamique était instable avec PA à 70/50 mm Hg et une tachycardie à 135 batt/min. Le malade était encombré, polypnéique à 31 cycles /min et SPO2 à 92% à l'air libre, il était fébrile à 40°C. Le malade a été traité par ciprofloxacine 400 mg/jour par voie parentérale (dose ajustée en fonction de clairance de créatinine). Le patient a nécessité une séance d'hémodialyse. L'évolution était rapidement défavorable avec installation d'une défaillance multi viscérale et décès.

Devriendt [239] en Belgique a rapporté une forme maligne de FBM en 1985, il s'agit d'un homme âgé de 77 ans hospitalisé pour une éruption cutanée, une diarrhée et confusion mentale. Il a présenté une déshydratation, un herpès labial, un purpura, une conjonctivite bilatérale, une hépatomégalie, une insuffisance rénale, une hyponatrémie, une hypokaliémie, une cytolyse hépatique, une hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile, et une thrombopénie sévère. Le patient a été traité en réanimation, intubé et dialysé. L'évolution a été satisfaisante sous traitement.

P. Messlin [241] en France a rapporté en 2014, une observation d'un nourrisson de deux mois avait été hospitalisée pour une fièvre, associée à une éruption maculopapuleuse, atteignant les paumes et les plantes, associée à une escarre suite à une piqure de tique. L'apyrexie et la disparition de l'éruption cutanée étaient obtenues après 3 jours de traitement par clarithromycine prolongé pendant 7 jours.

Le taux de formes malignes et mortelles est plus important chez les portugais, peut être en rapport avec la présence de la souche de *R. conorii israelensis* Les européens ont rapporté les mêmes facteurs de risque de gravité : âge avancé, tabac, diabète, le déficit en G6PD, un facteur fréquent en Algérie que nous n'avons pas pu le rechercher par faute de moyen dans notre étude.

Cette possibilité (déficit en G6PD) fut évoquée par Piras[242] puis repris par Walker [243] dans la FPMR, et confirmée également par Raoult [244] à travers la mise en

place d'une surveillance de la FBM à partir de 1982, en dosant systématiquement les G6PD érythrocytaires afin de dépister les patients déficitaires.

### **b. FBM et infection à VIH**

Dans notre série, nous avons eu deux cas infectés par le VIH, dont l'évolution était favorable sous traitement.

Ségura [246] en Espagne, a rapporté 4 cas de FBM sur infection à VIH. Il s'agit de deux femmes et deux hommes âgés entre 42 et 54 ans. Chez l'un des patients, le diagnostic de l'infection à VIH a été posé 10 jours auparavant, par contre chez les 3 autres patients, l'infection à VIH est révélée quelques années plutôt. Ségura pense qu'on peut confondre la FBM avec une primo-infection à VIH. L'évolution des 4 cas était satisfaisante.

En Italie [247], en Sicile, on a rapporté un cas de forme sévère de FBM sur une infection à VIH, chez un patient âgé de 35 ans et toxicomane intraveineux, qui était suivi pour une infection à VIH depuis 10 ans, il était sous traitement antirétroviral HAART depuis 3ans. Il a présenté des céphalées atroces, des nausées, des vomissements, une toux, une prostration, une éruption maculopapuleuse et un purpura nécrotique disséminé à tout le corps. Les examens para cliniques ont montré une accentuation de la trame vasculaire péri-hilaire à la radiographie pulmonaire, une hyper- transaminasémie (5 fois la normale), une hyper créatinémie (5 fois la normale), une hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile, une hyponatrémie, et le taux de CD4 était à 640 /mm<sup>3</sup>. Il est mis sous chloramphénicol pendant deux semaines, l'évolution était favorable.

### **V.3. Caractéristiques biologiques**

Dans notre étude, chez la plus part de nos patients, des bilans ont été réalisés à type d'hémogramme, ionogramme sanguin, bilan hépatique, bilan rénal et un bilan inflammatoire.

L'hémogramme a montré une anémie dans 22% des cas , un taux normal des leucocytes variant de 4000/mm<sup>3</sup> à 10000/mm<sup>3</sup> (60%) alors que l'hyperleucocytose à Polynucléaire neutrophile a été notée dans 39% des cas allant jusqu'à 31000 GB/mm<sup>3</sup> dans les formes

sévères, une leucopénie chez 1% des cas, une thrombopénie variant de 40000/mm<sup>3</sup> à 100000/mm<sup>3</sup> (26%), dont deux cas présentaient une thrombopénie sévère (le 1<sup>er</sup> cas 25400/mm<sup>3</sup>, et le 2<sup>ème</sup> cas 90000/mm<sup>3</sup>).

L'hypoprothrombinémie est trouvée chez 23% des cas de notre série, sont notés également hypo protidémie (20%), hypocalcémie (9%), hyponatrémie (19%), une insuffisance rénale biologique (29%), avec un taux de créatinine sanguin supérieur à 16 mg/l et urémie plus de 0.55 g/l.

Dans notre série, la fonction hépatique est perturbée avec une hypertransaminasémie dans 30% des cas. D'après M. Drancourt [248], selon une étude menée sur 412 patients atteints de FBM, de 1981 à 1988, l'anémie est retrouvée dans 33% des cas et parfois même importante (11%). Il précise que l'hémodilution par augmentation de la perméabilité vasculaire contribue à la diminution du taux d'hémoglobine, et une hémorragie ou une hémolyse peuvent parfois être en cause dans l'anémie. La leucopénie est notée dans 18% des cas et l'hyperleucocytose dans 27,5% des cas.

L'amélioration clinique incontestable est généralement obtenue 24 à 48 heures après l'instauration du traitement.

Drancourt[248] a également étudié la cinétique des paramètres, il a prouvé qu'au début de la maladie, il y a une leucopénie et ultérieurement elle est remplacée par une hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile. Quant aux plaquettes, elles sont diminuées au début, un rebond est constaté au 15<sup>ème</sup> jour puis un retour à la normale.

Les ASAT (aspartate-aminotransférase 39 % des cas) et les ALAT (alanine aminotransférase 37 % des cas) augmentent au début, et se normalisent ensuite au 15<sup>ème</sup> jour. L'ionogramme sanguin peut révéler une hyponatrémie, quasi constante dans les 15 premiers jours, maximale au 7<sup>ème</sup> jour, modérée dans 50 % des cas ou plus marquée (< à 130 mmole/l) dans 25 % des cas. L'hypokaliémie est plus rare (26 % des cas). Une hypocalcémie franche est notée dans les cas sévères (83 % des formes sévères). Une hypo protidémie inférieure à 30 g/l, est retrouvée dans 23 % des cas, et l'albumine diminue également, moins rapidement, au cours des 2 premières semaines. De nombreux auteurs attribuent l'hypo protidémie à l'augmentation de la perméabilité capillaire. L'élévation de la créatinine supérieur à 130 µmole /l est noté dans 17 % des cas, qui réagit en général bien au remplissage vasculaire.

Cependant, dans notre travail, le suivi de la cinétique de résultats biologiques n'a pas été pratiqué chez aucun de nos malades, durant leur séjour hospitalier.

Le diagnostic de certitude n'a été confirmé chez aucun de nos patients, et ceci par manque de techniques diagnostiques, car ces dernières sont très onéreuses, pour l'identification de l'espèce *R. conorii*.

Le diagnostic a été basé sur un fuseau d'arguments cliniques et anamnestiques ; notion de contact avec les animaux principalement les chiens, la profession, des cas similaires dans l'entourage, notion d'éruption fébrile avec ou sans escarre, la température ne cède pas sous antipyrétique durant la période entre Mai et Octobre, avec en fin un test thérapeutique sous cyclines ou ciprofloxacine.

L'immunofluorescence reste la méthode de référence pour le diagnostic des rickettsioses éruptives dans les 15 jours suivant le début des symptômes.

Le Western blot couplé à l'adsorption croisée est utilisé pour confirmer le type de rickettsiose quand l'immunofluorescence n'est pas concluante.

#### **V.4. Caractéristiques Thérapeutiques**

La doxycycline a été utilisée dans la majorité des cas (96%) à la dose de 200mg/ jour pendant 7 à 10 jours, et en association à la ciprofloxacine à la dose de 500 mg X2/jour pendant 7 à 10 jours, surtout dans les formes graves.

Les antibiotiques par voie parentérale comme la ciprofloxacine a été utilisée dans les formes graves, et à chaque fois où la voie orale n'était pas possible. Nos patients ont bien évolué sous les différents traitements.

Les traitements de référence de la FBM sont soit les tétracyclines et leurs dérivés, soit le chloramphénicol à la dose de 50 à 75mg/kg/ jour. Des rechutes ont été signalées en Palestine après un traitement au chloramphénicol[254].

Aux Etats-Unis, on a montré que dans la fièvre pourprée des montagnes rocheuses(FPMR), les patients ont un meilleur pronostic lorsqu'ils sont traités par la doxycycline que ceux recevant du chloramphénicol[252].

La Ciprofloxacine a été testée en France [255] et dans deux études espagnoles[195]. Raoult a traité 5 patients par la Ciprofloxacine intraveineuse à la dose de 500 mg/ jour.

Une étude randomisée testant l'efficacité de la ciprofloxacine contre celle de la doxycycline, a montré que les patients ont tous été guéris avec la ciprofloxacine, cependant l'apyrexie est plus rapide avec la Doxycycline.

Un travail récent semble montrer cependant, que le traitement par les Fluoroquinolones, est associé à une évolution vers la forme sévère de la maladie[209.210].

A Marseille, grâce à un programme de surveillance de la FBM, des données thérapeutiques ont été collectées chez 455 patients[254]. Parmi ces patients, 435 avaient reçu un traitement antibiotique : l'érythromycine a donné 17,1% d'échec et le cotrimoxazole 75%.

Bella et Coll. [257] ont fait une étude randomisée comparant la josamycine à la doxycycline chez l'enfant et ont conclu à l'efficacité de la josamycine.

## **VI. LIMITES ET PERSPECTIVES**

Au cours de notre étude rétrospective, plusieurs difficultés ont entravé ce travail comme pour les études rétrospectives : Le recueil des données, du fait que les dossiers ne sont pas toujours complets.

-La population d'étude n'englobe pas tous les cas de la région, car ne sont pas toujours admis aux urgences.

- Le manque des publications et surtout des études sur ce sujet aussi bien en Algérie qu'à ailleurs a été l'une des difficultés majeurs, auxquelles nous avons eu à faire face. Ceci est peut être le résultat de la situation épidémiologique mal déterminé en Algérie.

-Très peu de publications à l'échelon national dans un pays où l'extension urbaine continue à se progresser souvent anarchiquement, sans tenir compte de l'environnement locale et sans parler de l'omniprésence des chiens errants.

-La non-disponibilité des moyens de diagnostic biologique surtout la PCR, à fin d'identifier les espèces de rickettsie en cause utile pour l'étude épidémiologique et la prévention.

-Nous n'avons pas recherché déficit en G6PDH, facteur fréquent en Algérie.

Vu ces limites, nous considérons les résultats de notre travail comme étant des résultats préliminaires, nécessitant d'être étayé par des larges études à venir, ceci ne pourrait se

La fièvre boutonneuse méditerranéenne à Tlemcen

faire qu'à avec un échantillonnage important émanent d'études multicentriques, qui restent rudimentaires, pour ne pas dire quasi inexistantes jusqu'à ce jour.

Le présent travail nous a permis de répondre à nos objectifs, cependant il reste d'autres interrogations pour mieux comprendre la fièvre boutonneuse méditerranéenne dans notre région voire dans notre pays.

**Pour cela, nous devons dans un avenir proche :**

- Mieux connaître les tendances de l'épidémiologie de la FBM, pour appliquer les mesures de prévention et de dépistage les plus appropriées.
- Etude des souches, notamment dans les formes malignes.
- Etudier le comportement des tiques dans notre région et leurs hôtes habituels (chiens).
- Etudier de façon plus approfondie les variations climatiques pour prévoir l'apparition de la FBM et prendre les dispositions contre elle.

## VII. CONCLUSION

La survenue de formes sévères, potentiellement mortelles, de la fièvre boutonneuse méditerranéenne ainsi que l'extension des aires de distribution constituent les événements les plus marquants de l'épidémiologie de la FBM 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*, l'augmentation du nombre des chiens errants et leur migration, ainsi qu'une analyse spécifique et rationnelle des cas cliniques ainsi que l'absence de l'identification des bactéries, permet de faire le point sur la situation épidémiologique actuelle des différentes formes de FBM.

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 FBM dans la ville de Tlemcen. En effet, le nombre des cas diagnostiqués ne reflète pas la situation nationale mais le profil clinico-épidémiologique révèle certaines particularités épidémiologiques telles que la prédominance des adultes atteints par la FBM, en sachant que les enfants et adultes peuvent être exposés au même risques notamment au niveau des espaces verts et que souvent les enfants les plus fréquemment que les adultes.

La fièvre boutonneuse méditerranéenne à Tlemcen

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

La présence de chiens dans notre série, est estimée à 72% des cas, preuve d'un important portage asymptomatique chez les chiens représentant ainsi le réservoir pour la bactérie *Rickettsia conorii* et un danger pour l'homme.

Les médecins urgentistes doivent être sensibilisés à évoquer le diagnostic de FBM devant toute fièvre éruptive, à examiner le patient en entier, à la recherche d'éventuelle tache noire, et à utiliser les cyclines comme test diagnostique thérapeutique.

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 éthyologues, 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.

Intérêt de mener des études pluri centriques dans l'optique de rassembler toutes les données nécessaires concernant la FBM en Algérie:

La prévalence, l'incidence, les facteurs de risque, les différents protocoles thérapeutiques utilisés.



## VIII. Références bibliographiques

- [1] **Raoult D, Weiller PJ, Chaudet H, Gallais H, Casanova P.**  
1986. Mediterranean spotted fever: clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases. *Am J Trop Med Hyg* 35: 845- 850.
- [2] **Rovero C, Raoult D.**  
Mediterranean spotted fever. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22:515-30,ix.
- [3] **Botelho-Nevers E, Rovero C, Richet H, Raoult D.**  
Analysis of risk factors for malignant Mediterranean spotted fever indicates that fluoroquinolone treatment has deleterious effect. *J Antimicrob Chemother* 2011 ; 66 : 1821\_30.
- [4] **Raoult D, Brouqui P.**  
Paris  
Elsevier, 1998 : 77.
- [5] **Parola P, Paddock CD, Raoult D.**  
Tick-borne rickettsioses around the world: Emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 719-56.
- [6] **ANDERSEN G.W.V.**  
1925. Note from several cases of pseudo- paratyphus, kenya *Med. J.* 2 pp. 42-48.
- [7] **Zhu Y, Fournier PE, Ereemeeva M, Raoult D.**  
Proposal to create subspecies 230 of *Rickettsia conorii* based on multi-locus sequence typing and emended description of *Rickettsia conorii*. *BMC Microbiol* 2005 ; 5: 11.
- [8] **Raoult D, Brouqui P.**  
Paris  
Elsevier, 1998:
- [9] **Raoult D.**  
Rickettsioses and ehrlichioses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice in Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier, ChurchillLivingstone. 2005: 2284-2287.
- [10] **Ngwamidiba M, Raoult D, Fournier PE.**  
Les Rickettsies : caractères microbiologiques, identification, relations avec les arthropodes, pathogénie des infections. *Antibiotiques* 2006; 8: 166-74.
- [11] **Anderson SG, Zomorodi A, Anderson JO, Sicheritz-Ponten T, Alsmark UC, et al.**  
The genome sequence of *Rickettsia conorii* and the origin of mitochondria. *Nature* 1998 ; 396: 133-40.
- [12] **Ogata H, Audic S, Renesto-Audiffren P, Fournier PE, et al.**  
Mechanisms of evolution in *Rickettsia conorii* and *R. prowazekii*. *Science* 200; 293: 2093-98.
- [13] **Socolovschi et al., 2008.**
- [14] **Camicas et al., 1998.**
- [15] **Raoult D, Brouqui P.**  
*Médecine*. Paris  
Elsevier, 1998: 77.
- [16] **Halos.**  
2005 ; Pérez-Eid, 2007.
- [17] **Parola et Raoult, 2001 ; Estrada pena et al.**  
2004. *Médecine chirurgicale*. Paris Elsevier, 1998 :77.

- [18] Tissot-Dupont H, Brouqui P, Faugere B, Raoult D.**  
Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii*, *Rickettsia conorii*, and *Rickettsia typhi* in Seven African countries. *Clin Infect Dis* 1994; 2: 1126-1133.
- [19] SCAFFIDI V.**  
Attuale espansione endemo-epidémica delle febbre bottonosa in Italia. *Minerva Med.*, 1981 72, 2053-2062.
- [20] Mediterranean spotted fever. Lancet, 1982, 8307,1107.**
- [21] RAOULT D., LEPEU G., GUIBOUT M., SAN MARCO J.L, CHAUDET H., CHARREL C., et al.** Recrudescence de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. *J.Méd.Marseille*, 1984, 3, 47-48.
- [22] Eremeeva ME, Balayeva NM, Ignatovich VF, Raoult D.**  
Proteinic and genomic identification of spotted fever group rickettsiae isolated in the former USSR. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2625-2633.
- [23] PETER O., BURGDORFER W., AESHLIMANN A., et al.**  
*Rhipicephalus sanguineus* introduced in Switzerland on a pet dog. *z.Parasitenkd*, 1984, 70, 265-270.
- [24] PUNDA V., MILAS I., BRADDARIL N., et al.**  
Mediterranska pjegave groznica u jugoslaviji. *Lij.Vjes.*, 1984, 106, 286-288.
- [25] RAOULT D., NICOLAS D., DE MICOO Ph., et al.**  
Aspect épidémiologique de la fièvre boutonneuse méditerranéenne en Corse du Sud. *Bull.Soc.Path.Exot.*, 1985, 78, 439-445.
- [26] MANSUETO S., VITALE G., MICELI M.**  
Seroepidemiological survey of asymptomatic cases of boutonneuse fever in western Sicily. *Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg.*, 1984, 78, 16-18.
- LA FIEVRE BOUTONNEUSE MEDITERRANEENNE Thèse N° 062 /15  
Mr. BELGHALI HOUSSAM 150
- [27] Estudio epidemiológico de las rickettsiosis en la provincia de Sevilla, basado en la reaccion serológica de inmunofluorescencia indirecta. Rev. San. Hyg. Pub., 1984, 58, 529 -538.**
- [28] Tissot-Dupont H, Raoult D.**  
Epidémiologie de la fièvre boutonneuse méditerranéenne en France. *Med Mal Infect* 1993 ; 23 : 485-490.
- [29] Gilot B, Pautou G.**  
L'évolution des populations de tiques (*Ixodidae* et *Argasidae*) en relation avec l'artificialisation des milieux dans les Alpes françaises. *Acta Trop* 1982 ; 39 : 337-354.
- [30] Lambert M, Dugernier T, Bigaignon G, Rahier J, Piot P.**  
Mediterranean spotted fever in Belgium [letter]. *Lancet* 1984 ; 2 : 1038.
- [31] D. Ait Khaled non publié.**
- [32] GONZALEZ J.P., Fiset P., GEORGES A.J., SALUZZU J.F., WISSEMAN C.L. Jr.**  
Approche sérologique sur l'incidence des rickettsioses en République Centrafricaine. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1985, 78, 153-156.
- [33] D. Raoult, Ga Dash non publié.
- [34] INSTITUT Pasteur du maroc. *Infect Dis Clin N Am* 2004 ; 18: 127-140.
- [35] Gilot B, Laforge ML, Pichot J, Raoult D.**  
Relationships between the *Rhipicephalus sanguineus*. complex ecology and Mediterranean spotted fever epidemiology in France. *Eur J. Epidemiol* 1990; 6: 357-362.

**[36] Walker DH, Firth WT, Edgell CJ.**

Human endothelial cell culture plaques induced by *Rickettsia rickettsii*. *Infect Immun* 1982; 37: 301-306.

**[37] Teysseire N, Chiche-Portiche C, Raoult D.**

Intracellular movements of *Rickettsia conorii* and *R typhi* based on actin polymerization. *Res Microbiol* 1992 ; 143 : 821-829.

**[38] George F, Brouqui P, Boffa MC, Mutin M, Drancourt M, Brisson C, et al.**

Demonstration of *Rickettsia conorii*-induced endothelial injury in vivo by measuring circulating endothelial cells, thrombomodulin and Von Willebrand factor in patients with mediterranean spotted fever. *Blood* 1993; 82 : 2109-2116.

**[39] Raoult D, Zuchelli P, Weiller PJ, Charrel C, Marco San, Gallais H , et al.**

Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseilles 1983-1984. *J Infect* 1986; 12: 111-116.

**[40] Adams JS, Walker DH.**

The liver in Rocky Mountain spotted fever. *Am J Clin.*

**[41] Walker DH, Crawford CG, Cain BG.**

Rickettsial infection of the pulmonary microcirculation: the basis for interstitial pneumonitis in Rocky Mountain spotted fever. *Hum Pathol* 1980; 11: 263-272 *Pathol* 1981; 75 : 156-161.

**[42] Walker DH, Paletta CE, Cain BG.**

Pathogenesis of myocarditis in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104: 171-174.

**[43] Walker DH, Mattern WD.**

Acute renal failure in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med* 1979 ; 139 : 443-448.

**[44] Walker DH, Lesesne HR, Varma VA.**

Thacker WC Rocky Mountain spotted fever mimicking acute cholecystitis. *Arch Intern Med* 1985; 145: 2194-2196.

**[45] Randall MB, Walker DH.**

Rocky Mountain spotted fever. Gastrointestinal and pancreatic lesions and rickettsial infection. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 963-967.

**[46] Harrell GT, Aikawa JF.**

Pathogenesis of circulatory failure in Rocky Mountain spotted fever: alterations in the blood volume and the thiocyanate space at various stages of the disease. *Arch Intern Med* 1949; 83:331 347.

**[47] Walker DH, Mattern WD.**

Acute renal failure in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med* 1980; 139: 443 448.

**[48] Kaplowitz LG, Robertson GL.**

Hyponatremia in Rocky Mountain spotted fever: role of antidiuretic hormone. *Ann Intern Med* 1983; 98: 334 335.

**[49] Kaplowitz LG, Fischer JJ, Sparling PF.**

Rocky Mountain spotted fever: a clinical dilemma. In: Remington JS, Swartz MN, eds. *Current Clinical Topics in Infectious Disease*. Vol. 2. New York: McGraw-Hill, 1981: 89 108.

**[50] Walker DH, Crawford CG, Cain BG.**

Rickettsial infection of the pulmonary microcirculation: the basis for interstitial pneumonitis in Rocky Mountain spotted fever. *Hum Pathol* 1980; 11: 263 272.

**[51] Holman RC, Paddock CD, Curns AT, et al.**

Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J Infect Dis* 2001 ; 184: 1437-1444.

**[52] Raoult D, Jean-Pastor M-J, Xeridat B, Garnier J-M, Weiller P-J, Garcin G, et**

al. La fièvre boutonneuse méditerranéenne : à propos de 154 cas récents. *Ann Dermatol Venerol* 1983 ; 110: 909-14.

**[53] Raoult D, Gallais H, Ottomani A, Resch JP, Tichadou D, De Micco P, et al.** Formes malignes de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. À propos de six cas. *Presse Méd* 1983; 12:2375-8.

**[54] Elghetany TM, Walker DH.**

Hemostatic changes in Rocky Mountain spotted fever and Mediterranean spotted fever. *Am J Clin Pathol* 1999; 112:159-168.

**[55] Rao AK, Schapira M, Clements ML, et al.**

A prospective study of platelets and plasma proteolytic systems during the early stages of Rocky Mountain spotted fever. *N Engl J Med* 1988; 318: 1021-1028.

**[56] Schmaier AH, Srikanth S, Elghetany MT, et al.**

Hemostatic/fibrinolytic protein changes in C3H/HeN mice infected with *Rickettsia conorii* a model for Rocky Mountain spotted fever. *Thromb Haemost* 2001; 86: 871-879.

**[57] Jerrells, T. R.**

1988. Mechanisms of immunity to *Rickettsia* species and *Coxiella burnetii*, in: *Biology of Rickettsial Diseases, Volume II* (D. H. Walker, ed.), CRC Press, Boca Raton, pp. 79-100.

**[58] Mosmann, T. R., and Coffman, R. L.**

1989. Heterogeneity of cytokine secretion patterns and functions of helper T cells, *Adv. Immunol.* 46 : 111-147.

**[59] Mosmann, T. R., and Coffman, R. L.**

1989. TH1 and TH2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties, *Annu. Rev. Immunol.* 7 :145-173.

**[60] Cher, D. J., and Mosmann, T. R.**

1987. Two types of murine helper T-cell clone. II. Delayed type hypersensitivity is mediated by TH1 clones, *J. Immunol.* 138: 3688-3694.

**[61] Hsieh, C.-, and**

Murphy, K. M. 1993. Development of TH1 CD4+T cells through IL-12 produced by *Listeria*-infected macrophages, *Science* 260: 547-549.

**[62] Hendrzak, J. A., and Brunda, M. J.**

1995. Interleukin-12: Biologic activity, therapeutic utility, and role in disease, *Lab. Invest.* 72 : 619-637.

**[63] Mosmann, T. R., Cherwinski, H., Bond, M. W., Giedlin, M. A., and Coffman, R. L.**

1986. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins, *J. Immunol.* 136 : 2348-2357.

**[64] Murata, M., and Kawamura, A., Jr.**

1977. Restoration of the infectivity of *Rickettsia tsutsugamushi* to susceptible animals by passage in athymic nude mice, *Jpn. J. Exp. Med.* 47: 385-391.

155

**[65] Kokorin, I. N., Kabanova, E. A., Shirokova, E. M., Abrosimova, G. E., Rybkina,**

N, N., and Pushkareva, V. I.

1982. Role of T lymphocytes in Rickettsia conorii infection, Acta Virol. 26 : 91-97.

**[66] Rollwagen, F. M., Dasch, G. A., and Jerrells, T. R.**

1986. Mechanisms of immunity to rickettsial infection: Characterization of a cytotoxic effector cell, J. Immunol. 136: 1418-1421.

**[67] Sasaki, T., Mieno, M., Udono, H., Yamaguchi, K., Usui, T., Hara, K., Shiku, H.,**

and Nakayama, E. 1990. Roles of CD4+ and CD8+ cells, and the effect of administration of recombinant murine interferon-  
Exp. Med. 171: 1141-1154.

**[68] Ohga, S., Yoshikai, Y., Takeda, Y., Hiromatsu, K., and Nomoto, K.**

1990. -bearing T cells in the  
peritoneal cavity during an intraperitoneal infection with Listeria  
monocytogenes, Eur. J. Immunol. 20 : 533-538.

**[69] Emoto, M., Naito, T., Nakamura, R.**

salmonellosis between and mice, J. Immunol. 150 : 3411-3420.

**[70] Bourgeade A, Jean-Pastor MJ, Raoult D.**

Mediterranean boutonneuse fever (a propos of 40 recent cases in  
Marseille). Bull Soc Pathol Exot Filial 1979; 72: 308-314.

**[71] Raoult D, Arnolds M, Garnier JM, De Micco P, Giraud E.**

Fièvre boutonneuse méditerranéenne de l'enfant (à propos de 41  
observations). Med Hyg 1983 ; 41 : 1013-1016

**[72] Raoult D, Lepeu G, De Micco P, Marco San, Weiller PJ, Gallais H, et al.**

Recrudescence de la fièvre boutonneuse méditerranéenne dans le Sud de la  
France. Mediterranee Med 1984; 3: 102-103.

**[73] Raoult D, Weiller PJ, Chagnon A, Chaudet H, Gallais H, Casanova P**

Mediterranean spotted fever : clinical, laboratory and epidemiological  
features of 199 cases. Am J Trop Med Hyg 1986; 35: 845-850.

**[74] Raoult D, Jean-Pastor MJ, Xeridat B, Garnier JM, Weiller PJ, Garcin G , et  
al.**

Mediterranean boutonneuse fever. A propos of 154 recent cases. Ann  
Dermatol Venereol 1983; 110: 909-914.

**[75] Ruiz R, Herrero JI, Martin AM, Sanz F, Mateos A, Hernandez A , et al.  
Vascular**

permeability in boutonneuse fever [letter]. J Infec Dis 1984; 149: 1036.

**[76] Mansueto S, Di Leo R, Casandra F, Maniscalco M.**

Unusual pancreatic involvement in a case of Mediterranean Spotted Fever  
(fièvre boutonneuse). Trop Geogr Med 1982 ; 34 : 268-271.

**[77] Poinso R.**

L'encéphalite boutonneuse. Presse Med 1939 ; 59 : 1159-1161.

**[78] Scaffidi A, Furitano G, Scaffidi L.**

Cardiovascular compromise and complications in Mediterranean  
boutonneuse fever. Minerva Med 1981; 72: 2097-2108.

**[79] Raoult D, Zuchelli P, Weiller PJ, Charrel C, Marco San, Gallais H, et al.**

Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of  
Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in  
Marseilles 1983-1984. J Infect 1986 ; 12 : 111-116.

**[80] Raoult D, Weiller PJ, Chagnon A, Chaudet H, Gallais H, Casanova P.**

Mediterranean spotted fever: clinical, laboratory and epidemiological  
features of 199 cases. Am J Trop Med Hyg 1986;845: 50.

**[81] Raoult D, Jean-Pastor M-J, Xeridat B, Garnier J-M, Weiller P-J, Garcin G, et**

al. La fièvre boutonneuse méditerranéenne : à propos de 154 cas récents. *Ann Dermatol Vénereol* 1983 ; 110: 909-14. 82 Christmann D, Hansmann Y, Remy V, Lesens O. Manifestations neurologiques au cours des infections liées à des micro-organismes transmis par les tiques. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158 (10) : 993-7.

**[83] Struillou L, Raffi F.**

Méningo-encéphalites. *Rev Prat* 2001 ; 51: 608-13.

**[84] Raoult D, Gallais H, Ottomani A, Resch JP, Tichadou D, De Micco P, et al.**

Formes malignes de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. À propos de six cas. *Presse Méd* 1983 ; 12: 2375-8.

**[85] AUGIER P., COSSA P.**

Syndrome d'encéphalite avec rigidité pallidale au cours d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne. *Bull Soc Méd Hôp Paris*. 1935 ; 432.

**[86] Mossedaq R, Slassi I, El Alaoui-Faris, Alaoui-Rachidi F, Al Masmoudi**

M, Chkili T. Forme grave de fièvre boutonneuse méditerranéenne (à propos Maroc Méd 1992; 14: 47-9.

**[87] Popivanova N, Hristova D, Hadjipetrova E.**

Guillain-Barré polyneuropathy associated with Mediterranean spotted fever. Case-report. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27: 1549.

**[88] Larribaud J, Chevrel M, Colonna P, Pidoux A, Renouf P, Roux J,**

Lefebvre R-Y. primitives de rickettsioses (à propos de trois observations). *Presse Méd* 1962 ; 70: 527-30.

**[89] RAOULT D., WEILLER P.J., CHAGNON A. et coll.**

Mediterranean spotted fever. Clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases. *Am J Trop Med Hyg*. 1986 ; 35 : 845-50.

**[90] JEAN PASTOR M., XERIDAT B. et coll.**

La fièvre boutonneuse méditerranéenne. A propos de 154 cas récents. *Ann Dermatol Vénérol*. 1983 ; 110 : 909-14

**[91] ESTAVOYER J.M., PROST F., GUIDET S. et coll.**

La fièvre boutonneuse méditerranéenne avec atteinte oculaire et auditive. A propos d'une observation. *Sere Hôp Paris*. 2382-5.

**[92] LANDAU Z., FELD S., KUNICHEZKY S. et coll.**

Thrombosis of the mesenteric vein as a complication of mediterranean spotted fever. *Clin Infect Dis*. 1992 ; 15 : 1070-1.

**[93] Font-Creus B, Bella-Cueto F, Espejo- Arenas E et al.**

Mediterranean spotted fever: A cooperative study of 227 cases. *Rev Infect Dis* 198 ; 7: 635-642.

**[94] Raoult D, Zuchelli P, Weiller PJ et Al.**

Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseille 1983-1984. *J Infect* 1986 ; 12: 111-116.

**[95] Lemenager J, Morel C, Benard Y, Freymuth F.**

Rickettsioses pleuropulmonaires. A propos de 30 observations. *Nouv Presse Med* 1972 ; 1: 2622.

**[96] Scola LA, Raoult D.**

B. Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2715-27.

**[97] Walker DH, Gear JHS.**

Correlation of the distribution of *Rickettsia conorii*, microscopic lesions, and

clinical features in South African tick bite fever. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34: 361-71.

**[98] Walker DH, Parks FM.**

Histopathology and immuno-histologic demonstration of the distribution of rickettsia typhi in fatal murine typhus. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 720-4.

**[99] Shaked Y, Shpilberg O, Samra Y.**

Involvement of the kidneys in Mediterranean spotted fever and murine typhus. *Q J Med* 1994; 87: 103-7.

**[100] Houpikian P, Devin F, Brouqui P, Raoult D.**

Chorioretinitis with macular injury as complication of Mediterranean spotted fever: 3 cases (données non publiées). 1997.

**[101] Benabdellah A, Mouffok N, Bensaad M, et al.**

Mediterranean spotted fever: clinical and laboratory characteristics of 34 children in Oran. *Pathol Biol* 2007 ; 55 : 539-42.

**[102] Raoult D, Arnolds M, Garnier JM, et al.**

observations. *Med*

**[95] Lemenager J, Morel C, Benard Y, Freymuth F.**

Rickettsioses pleuropulmonaires. A propos de 30 observations. *Nouv Presse Med* 1972 ; 1: 2622.

**[96] Scola LA, Raoult D.**

B. Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2715-27.

**[97] Walker DH, Gear JHS.**

Correlation of the distribution of Rickettsia conorii, microscopic lesions, and clinical features in South African tick bite fever. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34: 361-71.

**[98] Walker DH, Parks FM.**

Histopathology and immuno-histologic demonstration of the distribution of rickettsia typhi in fatal murine typhus. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 720-4.

**[99] Shaked Y, Shpilberg O, Samra Y.**

Involvement of the kidneys in Mediterranean spotted fever and murine typhus. *Q J Med* 1994; 87: 103-7.

**[100] Houpikian P, Devin F, Brouqui P, Raoult D.**

Chorioretinitis with macular injury as complication of Mediterranean spotted fever: 3 cases (données non publiées). 1997.

**[101] Benabdellah A, Mouffok N, Bensaad M, et al.**

Mediterranean spotted fever: clinical and laboratory characteristics of 34 children in Oran. *Pathol Biol* 2007 ; 55 : 539-42.

**[102] Raoult D, Arnolds M, Garnier JM, et al.**

observations. *Med* 1983 ; 41:1013-6.

**[103] Benhammou B, Balafrej A, Mikou N.**

Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne révélée par une atteinte neurologique grave. *Arch Fr Pédiatr* 1991 ; 48 : 635-6.

**[104] Texier P, Rousselot JM, Quillerou D, et al.**

Fièvre boutonneuse méditerranéenne. À nouveau-né. *Arch Fr Pédiatr* 1984; 48:635-6.

**[105] Yagupsky P, Wolach B.**

Fatal Israeli spotted fever in children. *Clin Infect Dis* 1993 ; 17 : 850-3.

**[106] Charra B, Berrada J, Hachimi A, et al.**

Un cas fatal de fièvre boutonneuse méditerranéenne. *Med Mal Infect* 2005;

35: 374-5.

**[107] Rolain JM, Shpynov S, Raoult D.**

(2003) Spotted-fever-group rickettsioses in north Asia. *Lancet* 362: 1939.

**[108] Dash G, Bourgeois A.**

Antigens of the typhus group of rickettsiae: importance of species-specific surface protein antigens in eliciting immunity. In: Burgdorfer W, Anacker RL eds. *Rickettsiae and Rickettsial diseases*. New York: Academic Press, 1981: 61-70.

**[109] Vicente V, Alberca I, Ruiz R, Herrero I, Gonzales R.**

Portugal J Coagulation abnormalities in patients with Mediterranean spotted fever. *J Infect Dis* 1986; 153: 128-131.

**[110] Raoult D, Zuchelli P, Weiller PJ, Charrel C, Marco San, Gallais H , et al.**

Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseilles 1983-1984. *J Infect* 1986 ; 12 : 111-116.

**[111] Raybaud A, Tartaroli MA.**

La méningite de la fièvre boutonneuse méditerranéenne (typhus à *Rickettsia conorii*). *Marseille Med* 1965 ; 102 : 317-319.

**[112] Raoult D, Jean-Pastor MJ, Xeridat B, Garnier JM, Weiller PJ, Garcin G , et al.**

Mediterranean boutonuse fever. A propos of 154 recent cases. *Ann Dermatol Venereol* 1983; 110: 909- 914.

**[113] OMS groupe de travail Koch's postulates and the etiology of rickettsial diseases. Bull WHO 1982; 60: 693-701.**

**[114] Guardia J, Martinez-Vazquez JM, Moragas A, Rey C, Vilaseca J, Tornos J, et**

al. The liver in boutonuse fever. *Gut* 1974; 15 : 549-551

**[115] Drancourt M, Raoult D.**

Antimicrobial therapy of rickettsial spotted fever. In: Raoult D ed. *Antimicrobial agents and intracellular pathogens*. Boca Raton: CRC Press, 1993: 139-153.

**[116] Raoult D, Dasch GA.**

Immunoblot cross-reactions among *Rickettsia*, *Proteus* spp and *Legionella* spp in patients with Mediterranean spotted fever. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1995; 11: 13-18 [crossref].

**[117] La Scola B, Raoult D.**

Laboratory diagnosis of rickettsioses: Current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2715-27.

**[118] Hechemy KE, Raoult D, Fox J, Han Y, Elliott LB, Rawlings J.**

Cross-reaction of immune sera from patients with rickettsial diseases. *J Med Microbiol* 1989; 29: 199-202.

**[119] La Scola B, Raoult D.**

Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to the diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2715-2727.

**[120] Hughes LE, Clifford CM, Gresbrink R, Thomas LA, Keirans JE.**

Isolation of a spotted fever group rickettsia from the Pacific Coast tick, *Ixodes pacificus*, in Oregon. *Am J Trop Med Hyg* 1976; 25: 513-516.

**[121] Philip RN, Casper EA, Burgdorfer W, Gerloff RK, Hugues LE, Bell EJ. Serologic**

typing of rickettsiae of the spotted fever group by micro immunofluorescence. *J Immunol* 1978 ; 121 : 1961-1968.

**[122] Raoult D, Arzouni JP, Cambon M, Beytout J, Ramousse O.**

Western blot as a seroepidemiologic tool for detecting foci of Mediterranean spotted fever (MSF). *Eur J Epidemiol* 1994 ; 10 : 37- 40.

**[123] Beytout J, Cambon M, Beati L et al.**

Mise en évidence d'un foyer de fièvre boutonneuse en Auvergne (données non publiées). 1993.

**[124] Hechemy KE, Raoult D, Fox J, Han Y, Elliott LB.**

Rawlings J Cross-reaction of immune sera from patients with rickettsial diseases. *J Med Microbiol* 1989; 29: 199-202.

**[125] Brouqui P, Harle JR, Delmont J, Frances C, Weiller PJ, Raoult D.**

African Tick bite fever: an imported spotless rickettsiosis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 119-124.

**[126] Ngwamidiba M, Raoult D, Fournier PE.**

Les Rickettsies : épidémiologie mondiale, tableaux cliniques, thérapeutique Antibiotiques 2006 ; 8 : 221-31.

**[127] Raoult D, Brouqui P.**

Paris

Elsevier, 1998: 77.

**[128] Walker DH, Cain BG, Olmstead PM.**

Specific diagnosis of Rocky Mountain spotted fever by immunofluorescence demonstration of *Rickettsia rickettsii* in biopsy of skin. *Public Health Lab* 1978; 36 : 96-100.

**[129] Williams WJ, Radulovic S, Dasch GA, Lindstrom J, Kelly DJ, Oster CN , et al.**

Identification of *Rickettsia conorii* infection by polymerase chain reaction in a soldier returning from Somalia. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 93-99.

**[130] Stein A, Raoult D.**

A simple method for amplification of DNA from paraffin-embedded tissues. *Nucl Acids Res* 1992; 20: 5237-5238.

**[131] Anderson BE, Tzianabos T.**

Comparative sequence analysis of a genus-common rickettsial antigen gene. *J Bacteriol* 1989; 171: 5199-201.

**[132] Wood DO, Williamson LR, Winkler HH, Krause DC.**

Nucleotide sequence of the *Rickettsia prowazekii* citrate synthase gene. *J Bacteriol* 1987; 169: 3564-3572.

**[133] Roux V, Raoult D.**

Genotypic identification and phylogenetic analysis of the spotted fever group *Rickettsiae* by pulsed-field gel electrophoresis. *J Bacteriol* 1993; 175: 4895-4904.

**[134] Raoult D, Roussellier P, Vestris G, Tamalet J.**

In vitro antibiotic susceptibility of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia conorii* : plaque assay and microplaque colorimetric assay. *J Infect Dis* 1987; 155: 1059-1062.

**[135] Maurin M, Raoult D.**

Bacteriostatic and bactericidal activity of levofloxacin against *Rickettsia Coxiella burnetii*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39 : 725-730.

**[136] Walker DH, Raoult D.**

*Rickettsia rickettsii* and other spotted fever group rickettsiae (Rocky Mountain spotted fever and other spotted fevers). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1995: 1721- 1727.

**[137] Belle- Cueto, Font-Creus B, Lopez- Pares P, et al.**

Comparative, randomized trial of one day doxycycline versus 10-day tetracycline therapy for Mediterranean spotted fever. *J Infect Dis* 1987; 155: 1056-8.

**[138] Parola P, Paddock CD, Raoult D.**

Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 719-56.

**[139] Bella F, Espejo-Arenas E, Uriz S, Serrano JA, Alegre M, Tort.**

Randomized trial of five-day rifampin versus one-day doxycycline therapy for mediterranean spotted fever. *J Infect Dis* 1991; 164: 433-434.

**[140] Raoult D.**

Antibiotic treatment of rickettsiosis, recent advances and current concepts. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 276-81.

**[141] Bella F, Font B, Uriz S, Munoz Espin T, Espejo Arenas E, et al. Randomized**

trial of doxycycline versus josamycin for mediterranean spotted fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 937-38.

**[142] Casio A, Colomba C, Antinori S, et al.**

Clarithromycin versus azithromycin in the treatment of mediterranean spotted fever in children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 154-8.

**[143] Segura F, Anton E.**

Clarithromycin for the treatment of mediterranean spotted fever. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 560.

**[144] Raoult D.**

Antibiotic treatment of rickettsiosis, recent advances and current concepts. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 276-81.

**[145] Ruiz Beltran R, Herrero-Herrero JL.**

Evaluation of ciprofloxacin and doxycycline in the treatment of mediterranean spotted fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992 ; 11: 427-31.

**[146] Paddock CD, Brenner O, Vaid C, et al.**

Short report: concurrent Rocky Mountain spotted fever in a dog and its owner. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 197-9.

**[147] Botelho-Nevers E, Rovey C, Richet H, Raoult D.**

Analysis of risk factors for malignant Mediterranean spotted fever indicates that fluoroquinolone treatment has a deleterious effect. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1821-30.

**[148] Botelho-Nevers E, Edouard S, Leroy Q, Raoult D.**

Deleterious effect ciprofloxacin on *Rickettsia conorii*-infected cell is linked to toxin-antitoxin module up-regulation. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1677-82.

**[149] Brouqui P, Parola P, Fournier PE, Raoult D.**

Spotted fever rickettsioses in southern and eastern Europe. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 49: 2-6.

**[150] Ruiz Beltran, Herrero-Herrero JL.**

Deleterious effect of trimethoprim sulfamethoxazole in Mediterranean spotted fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 ; 36: 1342-4.

**[151] Hyvernat H, Roger PM, Brocq O, De Swardt P, Bernardin G, Mattei M.**

maligne. *Rev Med Interne* 2002; 23: 99-100.

**[152] McGinley-Smith DE, Tsao SS.**

Dermatose from ticks. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 363-92.

**[153] Parola P, Raoult D.**

Ticks and tick-borne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. Clin Infect Dis 2001; 32: 897-928.

**[154] Rey JL.**

Moyens actuels de protection contre les maladies transmises par les tiques. Protection contre les morsures de tiques. Méd Mal Infect 1998 ; 28: 393-5.

**[155] Thèse sous le nom de : les bactéries hémotropes :**

Aspect bactériologique, épidémiologique, clinique chez le chien et

**[156] Ticks and tick-borne bacterial diseases in humans: an emerging infectious**

[155] Thèse sous le nom de : les bactéries hémotropes :

Aspect bactériologique, épidémiologique, clinique chez le chien et threat. Clin Infect Dis 2001; 32: 897-928.

**[157] Donovan BJ, Weber DJ, Rublein JC, Raasch RH.**

2002. Treatment of tick-borne disease. Ann Pharmacother. Oct; 36(10): 15907.

**[158] Connor, A. and À. Brach.**

1910. Une fièvre éruptive observée en Tunisie. Bull Soc. Pathol Exot Filial 8:492-496.

**[159] Meskini M, Bead L, Benslimane A, Raoult D.**

1995. Seroepidemiology of rickettsial infections in Morocco. Eur J Epidemiol 1995; 1:655-660.

**[160]. K.Meghenni,K.Terki.S.Benchouk,M.Zerhouni,M.Brahimi:Rapport d'enquêtes épidémiologique\_Epidémie de FBM à GHAZAOUET 1997-non publié.**

**[161] Kennou M. F, Eglinger E.**

1984. Données actuelles sur les rickettsioses en Tunisie. Arch. Inst. Pasteur Tunis, 61, 4, pp. 111-121.

**[162] Letaief AO, Yacoub S, Dupont HT, Le Cam C, Ghachem L, Jemni**

Raoult D.1995. Séroépidémiologique survey of rickettsial infections among blood donors in central Tunisia. Trans R Soc Trop Med Hyg; 89: 266-268.

**[163] Letaief A.**

2006. Epidemiology of Rickettsiosis in nord Africa. NYAS. tome 2.

**[164] Omezzine-Letaief A, Tissot Dupont H, Bahri F, Ernez M, Raoult D, Jemni L.**

1997. Etude séro-épidémiologique chez 300 malades fébriles hospitalisés dans un service de médecine et maladies infectieuses. Méd Mal Infect ; 27, RICAL663-6.

**[165] 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.

**[166] Benachenhou N.**

2007. La fièvre boutonneuse méditerranéenne est elle en Réémergence dans

la wilaya de Tlemcen.35-40.

**[167] Parola, P. and D. Raoult.**

1998. Les Rickettsioses, In Elsevier (éd.), Du diagnostic à la thérapeutique. Editions Scientifiques et Médicales, Paris.

**[168] Parola. P, Christopher D, Paddock C.D, Raoult D, 2005** Tick-Borne Rickettsioses around the World: Emerging Diseases Challenging Old Concepts. Clinical Microbiology Review, Oct., p. 719-756 Vol. 18.

**[169]. 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: 258-26

**[170] Brouqui, Parola P, Matsumoto K, Rolain JM, Baziz B, Boubidi SC, Harrat**

Z, Belkaid M, Raoult D.

1988. First molecular detection of *R. conorii*, *R. aeschlimannii*, and *R.*

*massiliae* in ticks from Algeria. Ann N Y Acad Sci. Oct; 1 078: 368-72.

**[171] Gilot, B., M.L. Latorge, J. Pichot, and D. Raoult.**

1990. Relationships between the *Rhipicephalus sanguineus* complex ecology and Mediterranean spotted fever epidemiology in France. Eur. J. Epidemiol. 6: 357-362.

**[172] Raoult D, Nicolas D, De Micco P et coll.**

1986. Aspects épidémiologiques de la fièvre boutonneuse méditerranéenne en Corse du Sud. Bull. Soc. Pathol. Exot, 30, pp. 606-607.

**[173] Raoult D, Lepeu G, De Micco P, San Marco, Weiller PJ, Gallais H et al. 1984.**

Recrudescence de la fièvre boutonneuse méditerranéenne dans le sud de la France. Méditerranée Med ; 3 :102-103.

**[174] Piras, MA., G. Calia, F. Saba, C. Gakis, and G. Andreoni.**

1983. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in male patients with Mediterranean spotted fever in Sardinia [letter]. J. Infect. Dis. 147: 607-608.

**[175] Tinelli M, Maccabruni A, Michelone CrZambelli A.**

1989. Mediterranean spotted fever in Lombardy: an epidemiological, clinical and laboratory study of 76 cases in the years 1977-1986. Eur J Epidemiol, 5, 516-20.

**[176] Font-Creus B, Bella-Cueto F, Espejo-Arenas E, Vidal-Sanahuja R, Munoz-Espin T, Nolla-Salas M, Casagran-Borrell A, Mercade-Cuesta J, Segura-Porta F.**

1985. Mediterranean spotted fever: a cooperative study of

Infect Dis. Sep-Oct; 7(5):635-42.

**[177] De Sousa R, Nobreca SD, Bacellar F, Torcal J.**

2003. Mediterranean spotted fever in Portugal: risk factor for fatal outcome in 105 hospitalized patients. Ann NY Acad Sa ; 990: 285-294.

**[178] Bacellar F, Sousa R, Santos A, Santos-Silva M, Parola P.**

Mediterranean spotted fever in Portugal: 1995-2000. Data of a state laborator Eur J Epidemiol, 18, 275-277.

**[179] Manor E, Ighbarieh J, Sarov B, Rassis I, and Regnery R.**

1992. Human and tick spotted fever group Rickettsia isolates from Israël: a genotypic analysis. J Clin Microbiol. October; 30(10): 2653-2656.

**[180] Raoult D, Tissot-Dupont H, Caraco P, Brouqui P, Drancourt M, Charrel C.**

1992. Mediterranean spotted fever in Marseilles: descriptive epidemiology and the influence climatic factors. Eur J Epidemiol; 8: 192-197

**[181] Martin Fanfan A, Juarez Fernandez C, Calbo-Torrecillas F, Porras Ballestro**

J, Diaz Recio M, Bermudez Recio F.

1985. Clinico-epidemiological study of 164 cases of boutonneuse fever. Rev Q In Esp, 176, 333-9.

**[182] Drancourt M, Raoult D, Harlé JR, Chaudet H, Janbon F, Charrel C et al.1990.**

Biological variations in 412 patients with Mediterranean spotted fever, Ann N Y Acad Sci 645 : 2318-2323.

**[183] Tringali MD, Occhino C, Mansueto S, Walker DH, Raoult D.**

1986. Fièvre boutonneuse méditerranéenne diagnostiquée pendant la saison froide: quatre cas. Med et Mal Inf 1986-3-183 à 184.

**[184] Olmer J.**

1927. Typhus exanthématique et infections typhoïdes avec exanthème. La

fièvre exanthématique de la région marseillaise. Thèse médecine, Montpellier

**[185] Ouagari Z, Aadjli L, Chakib A, Himmiche H.**

2002. Fièvre boutonneuse méditerranéenne (A propos de 141 cas). JNI France 2002.

**[186] Raoult D, Jean-Pasteur MJ, Xeridat B, et coll.**

1983. La fièvre boutonneuse méditerranéenne. A propos de 154 cas récents. Sem. Dermatol. Venerol., 110, pp. 909-914.

**[187] Font-Creus B, Bella-Cueto F, Espejo-Arenas E, Vidal Sanahuja R, Munoz-Espin T, Nolla-Salas M, Casagran-Borrell A, Mercade-Cuesta J, Segura-Porta F.**

1985. Mediterranean spotted fever: a cooperative study of 227 cases. Rev Infect Dis. Sep-Oct; 7(5): 635-42

**[188] Anton E, Font B, Munoz T, Sanfeliu I, Segura F.**

2003. Clinical and laboratory characteristics of 144 patients with mediterranean spotted fever Eur J Clin Microbiol Infect Dis.; 22(2):126-8.

**[189] Raoult, D., H. Tissot-Dupont, C. Chicheportiche, O. Peter, B. Gilot, and M.**

Drancourt.

1993. Mediterranean spotted fever in Marseille, France: correlation between prevalence of hospitalized patients, seroepidemiology, and prevalence of infected ticks in three different areas. Am.J.Trop.Med.Hyg.48:249-256

**[190] Raoult D, Lepeu G, De Micco P, San Marco, Weiller PJ, Gallais**

Recrudescence de la fièvre boutonneuse méditerranéenne dans le sud de la France. Méditerranée Med ; 3 :102-103.

**[191] Raoult D, Jean-Pasteur MJ, Xeridat B, et coll.**

1983. La fièvre boutonneuse méditerranéenne. A propos de 154 cas récents. Sem. Dermatol. Venerol, 110, pp. 909-914.

**[192] 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.

**[193] Olmer, D. 1925.**

Sur une infection épidémique avec exanthème de nature indéterminée. Marseille Médicale.

**[194] Conon, A. and À. Brach.**

1910. Une fièvre éruptive observée en Tunisie. Bull Soc. Pathol Exot Filial 8:492-496.

**[195] Foot-Creus B, Espejo-Arenas E, Munoz-Espin T, Uriz-Urzuainqui S, Belia-Cueto F, Segura- Porta F.**

1991. Mediterranean boutonneuse fever. Study.

**[196] Fournier PE, Raoult D.**

2000 Précis de bactériologie clinique, Paris Eska, : 1613-24.

**[197] Tinelli M, Maccabruni A, Michelone CrZambelli A.**

1989. Mediterranean spotted fever in Lombardy: an epidemiological, clinical and laboratory study of 76 cases in the years 1977-1986. Eur J Epidemiol, 5, 516-20.

**[198] Lemaire G.**

1935. Fièvre boutonneuse et pseudo-typhus. Mal Inf 1ère éd., 8-.

**[199] Olmer D, et Olmer J.**

1933. La fièvre boutonneuse, fièvre exanthématique du littoral méditerranéen. Masson (éd.).

**[200] Parola. P, Christopher D, Paddock C.D, Raoult D.**

2005. Tick-Borne Rickettsioses around the World: Emerging Diseases Challenging Old Concepts. Clinical Microbiology Review, Oct., p. 719-756 Vol. 18.

**[201] Lopez Pares P, Munoz Espin T, Espejo Arenas E, Font Creus B, Segura**

Porta F, Martinez Vila I, Traveria Casanova J, Bella Cueto F.

1988. Mediterranean spotted fever in childhood. Prospective study of 130 cases.

**[202] Fournier PE, Raoult D.**

2000. Précis de bactériologie clinique, Paris Eska, : 1613-24.

**[203] Raoult D, Arnolds M, Garnier JM et coll.**

Fièvre boutonneuse méditerranéenne de l'enfant (à propos de 41 observations) Med. Hyg. 41, pp. 1013-1016.

**[204] Raoult, D. and V. Roux.**

1997. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. Clin. Microbiol. Rev. 10: 694-719.

**[205] Raoult, D., P. Zuchelli, P.J. Weiller, C. Charrel, J.L San Marco, H. Gallais**

and P. Casanova. 1986. Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseilles 1983-1984. J. Infection 12: 111-116

**[206] Olmer J.**

1927. Typhus exanthématique et infections typhoïdes avec exanthème. La fièvre exanthématique de la région marseillaise. Thèse médecine,

Montpellier.

**[207] Olmer D, et Olmer J.**

1933. La fièvre boutonneuse, fièvre exanthématique du littoral méditerranéen. Masson (éd.).

**[208] Blanc G. Caminopétros J.**

1932. Etudes épidémiologiques et expérimentales sur la fièvre boutonneuse faites à l'Institut Pasteur d'Athènes. Arch Institut Pasteur Tunis a, 20 (4), 342-394.

**[209] Parola P, Christopher D, Paddock C.D, Raoult D.**

2005. Tick-Borne Rickettsioses around the World: Emerging Diseases Challenging Old Concepts. Clinical Microbiology Review, Oct., p. 719-756 Vol. 18.

**[210] Kemper, ÇA., A.P. Spivack, and s.C. Deresinski.**

1992. Atypical papulovesicular rash due to infection with Rickettsia conorii. Clin.InfectDis. 15:591-594.

**[211] Raoult D, Gallais H, Ottomani A et coll.**

1983. La forme maligne de la fièvre boutonneuse méditerranéenne six

observations. Presse Med., 12, pp. 2375-2378.

**[212] Houveneghel M, Ottoamani A, Raoult D et coll, 1984.**

Une forme grave de fièvre boutonneuse méditerranéenne. Arch. Inst. Pasteur

Tunis, 61, pp. 427-433.

**[213] Chakroun et al.**

1999. Complications neurologiques de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. Thèse médecine, Tunis.

**[214] Âlioua Z, Bourazza A, Larnsyah H, Erragragui Y, Bondi O, Karouach K, Ghfir**

M, Mossedaq R and Sedrati O.

2003. Manifestations neurologiques de la fièvre boutonneuse méditerranéenne : à propos de quatre observations. La Revue de Médecine Interne Volume 24, Issue 12, Decembet, 824-829.

**[215] Para-Martinez j, Sancho-Rieger j, Oitiz-Sinchez P, Peset V, Brocalero A, Casrillo À, Lopez- Trigo J.**

2002. EncephaliUs caused by Rickettsia conorii without exanthema. Rev Neurol. Oct 16-31, 35(8) : 731-4.

**[216] Popivanova N, Hristova D, Hadjipetrova E.**

1998. Guillain-Barre polyneuropathy associated with mediterranean spotted fever: case report. Clin Infect DisDec; 27(6): 154.

**[217] Tissot-Dupont, H., P. Brouqui, B. Faugere, and D. Raoult.**

1995. Prevalence of antibodies Coxiella burnetii, Rickettsia conorii, and Rickettsia typhi in seven African countries. Clin. Infect. Dis. 21: 1126-1133.

**[218] De Sousa R, Nobreca SD, Bacellar F, Torcal J.**

2003. Mediterranean spotted fever in Portugal: nsf factor for fatal outcome in 105 hospitalized patients. Ann NY Acad Sa ; 990: 285-294

**[219] Walker, D.H., C.E. Paletta, and B.C. Cain.**

1980. Pathogenesis of myocarditis in Rocky Mountain spotted fever. Arch Pathol. Lab. Med. 104: 171-174..

**[220] Mekhloufi.**

2001. Mediterranean spotted fever complicated by myocarditis Presse Med. Mar 31; 30(12):586.

**[221] Drancourt, M.**

1991. Acute pericarditis in Mediterranean spotted fever. Trans R Soc Trop Med Hyg. Nov-Dec ; 85 (6) : 799.

**[222] Bellisima P, Bonfante S, La Spina G, Turturici MA, Bellicila G, Tricoli D.**

2001. Complications of mediterranean spotted fever. Infez Med. Sep; 9(3): 158-62.

**[223] Walker, D.H., H.K. Hawkins, and P. Hudson.**

1983. Fulminant Rocky Mountain spotted fever. Ifs pathologie characteristics associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase defctciency. Arch.Pathol. Lab. Med. 107:121-125.

**[224] Walker, D.H. and W.D. Mattern.**

1979. Acute renal failure in Rocky Mountain spotted fever. Arch.Intern.Med. 139: 443-448.

**[225] Skhiri H, Zellama D, Aloui S, Bouraoui S, Frih MA, Achour A ; Ben Dhia N,**

Elmay M. 2004. Insuffisance rénale aiguë au cours de la fièvre boutonneuse 60.

**[226] Rezgui M N, Guerot E, Deye N, Patri B, Labrousse J.**

1997. Insuffisance respiratoire aiguë au cours d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne. Réanimation Urgences. Mai., Volume 6, n°3.

**[227] Alexiou-Daniel S, Tea A, Ilonidis G, Antoniadis A.**

2003. A case of pleurisy associated with antibodies to Rickett: May; 9 (5):437-40.

**[228] Marx R, Neel R, Lafare H.**

1966. Apropos of a small épidémie of historié typhus in Algeria. Contribution to thé study of the value of serodiagnosis in a nonvaccinated community. Bull Soc Pathol Exot Filiales.Mar-Apr; 59 (2):172-7.

**[229] Walker, D.H. and J.H. Gear.**

1985. Corrélation of the distribution of Rickettsia conorii, microscopie lésions, and clinical features in South African tick bite fever. Am.J ,Trop.Med.Hyg.34 : 361-371.

**[230] Walker, D.H. and D.B. Fishbein.**

1991. Epidemiology of Rickettsial diseases. Eur.J.Epidemiol. 7:237-245.

**[231] Pallot J L, Voisin S, Chauveau P et coll.**

1982. La forme maligne de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. Presse médicale, 13, 22, p 1398.

**[232] Amaro M, Bacellar F, Franca A.**

2003. Report of eight cases of fatal and sévère mediterranean spotted fever in Pottugal. Ann N Y Acad Sci, 990, 33143.

**[233] De Sousa R, Nobreca SD, Bacellar F, Torcal J.**

2003. Mediterranean spotted fever in Portugal: nsk factor for fatal outcome

in 105 hospitalized patients. Ann NY Acad Sa; 990: 285-294.

**[234] Aharonowitz G, Koton S, Segal S.**

1999. Epidemiological characteristics of spotted fever in Israël over 36 years. *Clin Infect Dis* Nov; 29(5): 1321.

**[235] Manor E, Ighbarieh J, Sarov B, Rassis I, and Regnery R.**

1992. Human and tick spotted fever group *Rickettsia* isolates from Israël: a genotypic analysis. *J Clin Microbiol*. October; 30(10): 2653-2656.

**[236] Becellar F, Sousa R, Santos A, Santos-Silva M, Parola P.**

Mediterranean spotted fever in Portugal: 1995-2000. Data of a state laboratory. *Eur J Epidemiol*, 18, 275-277.

**[237] Amaro M, Bacellar F, Franca A.**

2003. Report of eight cases of fatal and severe mediterranean spotted fever in Portugal. *Ann N Y Acad Sci*, 990, 331-43.

**[238] B. Charra, J. Berrada, A. Hachimi, I. Judate, H. Nejmi, S. Motaouakkil.**

Service de réanimation médicale, CHU Ibn-Rochd, Casablanca, Maroc  
Reçu le 18 octobre 2004 ; accepté le 2 mars 2005.

**[239] Devriendt J, Staroukin M, Åmson R et al.**

1985. Malignant Mediterranean spotted fever. *Arch. Intern. Med*, 145, pp. 1319-1331.

**[240] Houveneghel M, Ottoamani A, Raoult D et coll.**

1984. Une forme grave de fièvre boutonneuse méditerranéenne. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 61, pp. 427-433.

**[241] P. Meslin\*, M.-C. Renoux, C. Manin, P. Wendremaire, D. Rosselini, A.**

Tambat, C. Tiprez, M. Akhdar. Service de pédiatrie, centre hospitalier de Perpignan, 20, avenue du Languedoc, 66046 Perpignan cedex 9, France.

**[242] Piras, MA., G. Calia, F. Saba, C. Gakis, and G. Andreoni.**

1983. Glucose-6-phosphate déhydrogénase deficiency in male patients with Mediterranean spotted fever in Sardinia [letter]. *J. Infect. Dis.* 147: 607-608.

**[243] Walker, D.H., H.N. Kirkman, and Wittenberg.**

1981. Genetic states possibly associated with enhanced severity of Rocky Mountain Spotted Fever. *Rickettsiae and Rickettsial Diseases* 621-630.

**[244] Raoult, D., P. Zuchelli, P.J. Weiller, C. Charrel, J.L San Marco, H. Gallais, and P. Casanova.**

1986. Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseille 1983-1984. *J. Infection* 12:111-116.

**[245] Conr, A. and À. Brach.**

1910. Une fièvre éruptive observée en Tunisie. *Bull Soc. Pathol Exot Filial* 8:492-496.

**[246] Ségura.**

2002. Primary HIV type-1 infection misdiagnosed as Mediterranean spotted fever. *Eur. j. clin. microbiol. Infect. dis*, vol. 21, n°6, pp. 478-479.

**[247] Giammanco G, Vitale G, Mansueto S, Capra G, Pia Caleca M, Ammatuna P.**

2005. Presence of *Rickettsia conorii* subsp. *israelensis*, the causative agent of israeli spotted fever in Sicily, Italy, ascertained in a retrospective study. *J Clin Microbiol*, 43(12) 6027-6031.

**[248] Drancourt M, Raoult D, Harlé JR, Chaudet H, Janbon F, Charrel C et al. 1990.**

Biological variations in 412 patients with Mediterranean spotted fever, Ann N

Y Acad Sci 45: 2318-2323.

**[249] Philip, R.N., E.A. Casper, W. Burgdorfer, R.K. Gerloff, LE. Hugues, and EJ.**

BeU. 1978. Sérologie typing of rickettsiae of the spotted fever group by micro

**[250] Raoult, D., J.P. Arzouni, M.C. Jambon, J. Beytout, and O. Ramousse.**

1994. Western blot as a seroepidemiologic tool for detecting foci of Mediterranean spotted fever (MSF). Eur.J.Epidemiol. 10:37-40.

**[251] Hechemy, K.E., D. Raoult, J. Fox, Y. Han, IoB. EllioU, and J. Rawlings. 1989.**

Cross-réaction of immune sera from patients with rickettsial diseases.

J.Med.Microbiol. 29:199-202.

**[252] Donovan BJ, Weber DJ, Rublein JC, Raasch RH.**

2002. Treatment of tick-borne disease. Ann Pharmacother. Oct; 36(10): 1590-7.

**[253] Raoult D, Drancourt M.**

1991. Antimicrobial therapy of Rickettsial disease. Antimicrob Agents Chemo'ther, 35(12), 2457-62.

**[254] Rolain JM, Maurin M, Vestris G, Raoult D.**

1998. In vitro susceptibilités of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials.

Antimicrob.Agents Chemother ; 42(7):1537-41.

**[255] Raoult D, Gallais H, De Micco P, Casanova P.**

1986. Ciprofloxacin therapy for Mediterranean spotted fever. Antimicrob Agents Chemother. Oct, 30(4) : 606-607.

**[256] Rublein JC, De Micco C, Gallais H.**

1985. Laboratory diagnosis of mediterranean spotted fever. A randomized

**[257] Bella F, Font B, Uris S, Espejo-Arenas E, Traveria J et al.**

1990. Randomized trial of doxycycline versus josamycine for Mediterranean

## ANNEXE

### RICKETTSIOSE ERUPTIVE

**NOM :** ..... **PRENOM :** ..... **DOSSIER N° :** .....

**Age :** ..... **Sexe :** F  M  **Date :** ...../...../.....

**Adresse :** .....

**Med traitant :** ..... **Hôpital et service d'hospitalisation :** .....

#### ANTECEDENTS et TERRAIN

Déficit en G6pd	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Alcoolisme chronique	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	Quantification
Cirrhose/Hépatique	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	TP=
..... Facteur V=.....	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Tabac	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Asthme	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Diabète .....	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
(durée/traitement).....	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Obésité .....	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
BMI.....	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Asthme .....	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	:
.....	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
BPCO .....	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	:
.....	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
HTA .....	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
I Card .....	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
IRespiCh .....	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Grossesse .....				
HIV .....				
.....				
Autres ATCD				
.....				

#### FACTEURS EPIDEMIOLOGIQUES

Piqûre de tiques	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Lieu de la piqûre				Date :
.....	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
Chien	<input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tiques	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
.....	nc <input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	OUI <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

La fièvre boutonneuse méditerranéenne à Tlemcen

Milieu urbain

.....nc..... NON

Milieu semi urbain

.....nc..... NON

Marié

Enfants

nc NON

Profession

**SIGNES CLINIQUES**

Fièvre (>38°C) nc  OUI  NON

Date :.....nc..... OUI  NON

Frissons

Sueurs nc  OUI  NON

Eruption/maculo-pap nc  OUI  NON

Date :.....nc..... OUI NON

Eruption purpurique

Atteinte palmo-plant nc  OUI  NON

Une escarre nc  OUI  NON

Localisation.....nc..... OUI  NON

Plusieurs escarres  
prélèvements ? nc  OUI  NON

Localisation,

nc  OUI  NON

nc  OUI  NON

Conjonctivite nc  OUI  NON

Atteinte ophtalmolo nc  OUI  NON

Myalgies/ arthralgies nc  OUI  NON

Déshydratation nc  OUI  NON

OMI nc  OUI  NON

Ascite

Perte de poids nc  OUI  NON

Nbre de Kg :

.....nc..... OUI  NON

Poids à l'entrée .....nc..... TA.OUI..... NON

fc..... Taille

.....nc..... OUI  NON

Anorexie

Asthénie

Adénopathies

Hépatomégalie

Splénomégalie nc  OUI  NON

nc  OUI  NON

Ictère nc  OUI  NON

Nausées/ vomissements nc  OUI  NON

Douleurs abdominales

Diarrhée

Hémorragie/ digestive

Toux

Dyspnée

FR =

.....

Cyanose

OAP

Pneumonie

Syndrome/ interstitiel

Souffle cardiaque

Péricardite

Céphalées

Photophobie

nc  OUI  NON

Confusion

nc  OUI  NON  Glasgow

Convulsions

nc  OUI  NON

Signes neuro focaux

nc  OUI  NON

AVC ou AIT

nc  OUI  NON

Syndrome méningé

nc  OUI  NON

Hypoacousie

nc  OUI  NON  Audiogramme =

.....

nc  OUI  NON

Vertige

Phlébite

nc  OUI  NON

Orchite

nc  OUI  NON

**Autres signes**

**SIGNES DE défaillance multiviscérale**

Ventilation assistée

nc  OUI  NON

Ne réagit pas au rempli

nc  OUI  NON

Drogues inotropes

nc  OUI  NON

Créat > 16 mg/l

nc  OUI  NON

Diurèse <500cc/24h

nc  OUI  NON

Hémodialyse

nc  OUI  NON

Bili >40

nc  OUI  NON

Hte > 40

nc  OUI  NON

GB ≤ 2000

nc  OUI  NON

Plaq < 40000

nc  OUI  NON

**Autres signes**

**Traitement et Evolution**

nc  OUI  NON

Traitement par doxy

Durée :

**Autre traitement**

nc

OUI

NON

Détail :

Délai entre le début des symptômes  
et le diagnostic

Délai entre le début des symptômes  
et les complications

Délai d'obtention de l'apyrexie sous  
traitement

Nombre de jours d'hospitalisation

Délai entre le début des symptômes  
et le DC

Transfert en réanimation nc

OUI

NON

Motif de transfert en réanimation

Date 1<sup>er</sup> Sérum

Date 2<sup>eme</sup> Sérum

Biopsie

OUI

NON

## X. RESUME

La fièvre boutonneuse méditerranéenne est une rickettsiose éruptive, due à *Rickettsia conorii*, transmise par la pique de la tique brune du chien *Rhipicephalus Sanguineus*.

La fièvre boutonneuse méditerranéenne connue en Algérie depuis 20<sup>ème</sup> siècle, elle constitue un véritable problème de santé public.

La maladie n'étant pas contagieuse et ne nécessite pas d'isolement. Sa déclaration reste obligatoire.

Actuellement, l'épidémiologie de la FBM en Algérie est très peu connue pour ne pas dire inconnue, de même qu'en Afrique du nord. Tous les cas de FBM recrutés au niveau du service des maladies infectieuses, CHU de Tlemcen entre janvier 2011 et décembre 2015, ont fait l'objet d'une analyse précisant l'âge, le sexe, la profession, notion d'animaux dans l'entourage, les lésions évolutives et le délai de consultation, durant cette période. 93 cas de FBM ont été colligés.

Une prédominance masculine est notée dans 78 % des cas, avec la tranche d'âge la plus touchée est entre 55ans et 65 ans.

La maladie revêt un caractère saisonnier, prédominant en période estivale. En effet, 85% des cas sont observés entre les mois de Mai et Octobre.

Les patients proviennent de milieu urbain et sub-urbain et nous n'avons pas observés la différence entre milieu urbain et rural.

La majorité de patients, après une incubation en moyenne de 6 jours, ont présentés une forme classique de la maladie, associant la fièvre, l'éruption et souvent l'escarre.

Dans notre série, nous assistons à 9% de forme sévères avec des complications et des formes malignes multi viscérales. Dans cette forme, les facteurs de risques ont été identifiés : le sexe masculin, l'âge avancé, et le tabagisme chronique, diabète et hypertension artérielle, la prise d'antibiotique inappropriée, ainsi que des anti-inflammatoires et le délai de consultation.

Au cours de notre étude, qualifiée de rétrospective, aucune étude bactériologique n'a été réalisé, le diagnostic est basé sur un fuseau d'arguments anamnestiques et cliniques.

La doxycycline est le traitement de choix, avec une bonne évolution dans la majorité des cas.

De gros efforts restent à faire, pour privilégier les actions préventives et la mise au point d'un vaccin.

## **XI. SUMMARY**

The Mediterranean spotted fever is a rickettsial eruption, caused by *Rickettsia conorii*, transmitted by the bite of the brown dog tick *Rhipicephalus Sanguineus*. In Algeria, the Mediterranean spotted fever is known since the twentieth century, it is a real public health problem.

This disease is not contagious and does not need isolation. Its declaration is required. Currently, the epidemiology of Mediterranean spotted fever in Algeria, as in North Africa, is not well known or even unknown. All cases of mediterranean spotted fever recruited from department of infectious diseases of university Hospital of Tlemcen between January 2011 and December 2015 were analyzed noting the age, sex, profession, concept of animals in the entourage, active lesions and disease duration (between emerging and medical consultation). During this period 93 cases of mediterranean spotted fever were recruited.

A male predominance was observed(78%), with an age range from 55 years to 65 years.

The disease has a seasonal nature, it predominates in summer. Indeed, 91% of cases occur between May and October.

Patients are from urban and suburban areas, and we did not notice a difference between these two areas. After an average of six days of incubation, the majority of patients have a classic form of the disease with fever, rash and often eschars.

In our series, 30 % of cases were severe forms with complications and multivisceral malignant forms.

Risk factors were identified in those cases: male gender, advanced age, chronic smoking, diabetes, high blood pressure, taking inappropriate antibiotic and anti-inflammatory drugs, and the delay between the onset of the disease and the therapeutic management.

In our retrospective study, no bacteriological study has been done, the diagnosis was based on anamnestic and clinical arguments.

Doxycycline was the treatment of choice with a good evolution in the majority of cases. Major efforts are still needed to focus on preventive actions and the development of a vaccine

## ملخص

الحمى الحبيبية المتوسطية هي مرض تعفني ينقله نوع من قراد الكلاب ريببسيغالوس سانقنوس وسببه بكتريا الريكيتسيا الكونوريا.

الحمى الحبيبية المتوسطية عرفت في الجزائر في القرن العشرين وتعد مشكلا حقيقيا للصحة العمومية.

هذا المرض ليس معديا ولا يتطلب عزل المريض

حاليا وباء الحمى الحبيبية المتوسطية يضل شبه مجهول بالجزائر وقد يكون غير معروف تماما وكذا بشمال افريقيا.

جميع حالات الإصابة بالحمى الحبيبية المتوسطية والتي أحصيت بمصلحة الأمراض المعدية بالمستشفى الجامعي لتلمسان ما بين يناير 2011 و ديسمبر 2015. خضعت لبحث و تحليل يبين السن، الجنس، المهنة الحيوانات الموجودة بمحيط المريض الندبات المتطورة ومدة تطورها ما بين ظهورها والاستشارة الطبية.

خلال هذه المدة أحصيت 93 حالة.

معظم الحالات كانوا ذكور بنسبة 78 بالمئة من الحالات ومعظمهم كانت أعمارهم تتراوح بين 55 و65 سنة.

يأخذ هذا المرض طابع موسمي ويتسع خلا الفترة الصيفية.

بالفعل 91 بالمئة من الحالات لوحظت ما بين ماي وأكتوبر.

المرضى ينحدرون من الوسط الحضري ومن الضواحي ولم نلاحظ فوارق ما بين الوسط الحضري والوسط القروي.

جل المصابين وبعد فترة الحضانة وهي ستة أيام في المتوسط يظهر عليهم الشكل الكلاسيكي للمرض، والذي يجمع بين الحمى الطفح الجلدي وغالبا البقع السوداء.

في مجموعتنا هذه نلاحظ 30 بالمئة من الحالات الخطيرة مع العديد من المضاعفات وحالات خبيثة متعددة الأعضاء.

في هذه الحالات قد تم تحديد بعض عوامل الخطر منها الجنس الذكري. التقدم في السن التدخين مرض السكري الضغط الدموي تناول المضادات الحيوية ومضادات الالتهاب بشكل عشوائي المدة الفاصلة بين بداية المرض والرعاية الطبية.

خلال بحثنا الرجعي لم ننجز أي بحث أو دراسة بكتيرية وأعتمد التشخيص الطبي على دلائل متعلقة بسوابق المرض ودلائل سريرية.

الدكسيسيكليين كانت العلاج الانجح لتحسن واضح لجل المصابين.

وفي الختام ينبغي بذل جهود للوقاية من هذا المرض وإيجاد مصل له.

