

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid  
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد

تلمسان الجزائر

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 TLEMCCEN

**Réalisé par**

DELLAL Loqman

MOUMENI Mohammed

SMAHI Djamil Boumediene

**Encadreur**

**Dr BENSaad - Maître Assistant en maladies infectieuses**

Année universitaire : 2016-2017

# REMERCIEMENTS

Tout d'abord, nous remercions Allah, de nous avoir donné la force, la volonté et le courage afin d'accomplir ce modeste travail.

Nous adressons nos vifs remerciements à notre encadreur Docteur BENSAAD qui a proposé le thème de ce mémoire, pour ses conseils et sa direction magistrale de ce travail du début jusqu'à la fin.

A tout le personnel médical du service des Maladies Infectieuses de Tlemcen:

Au Pr BENABDELLAH

Au Pr BENCHOUK

A tous les maîtres assistants

A tous les assistants

A tous les médecins résidents du service

A tous le personnel paramédical

Merci pour votre aide et vos encouragements

A tout le personnel du service.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à nos familles qui nous ont toujours soutenues ainsi qu'à tout ce qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Enfin, que l'ensemble des enseignants qui ont contribué à notre formation trouvent dans ces quelques mots l'expression de notre profond respect et reconnaissance.

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
--------------------------	----------

## **PREMIERE PARTIE : PARTIE THEORIQUE**

### **Chapitre I- Généralités sur La fièvre Boutonneuse méditerranéenne**

<b>I. Définition .....</b>	<b>3</b>
<b>II. Historique.....</b>	<b>3</b>
<b>III. Taxonomie .....</b>	<b>5</b>

### **Chapitre II- Profil épidémiologique**

<b>I. Bactérie .....</b>	<b>7</b>
I.1 Morphologie.....	7
I.2 Croissance et métabolisme.....	7
I.3 Multiplication et vie intracellulaire.....	7
I.4 Effet cytopathique .....	7
I.5 Profil antigénique.....	8
I.6 Biologie moléculaire .....	8
<b>II. Vecteur et réservoir .....</b>	<b>10</b>
II.1 Classification .....	10
II.2 Morphologie et anatomie générale .....	11
II.3 Cycle biologique des tiques .....	17
3.1 Cycle de développement .....	17
3.2 Le cycle parasitaire.....	18
<b>III. Mode de transmission .....</b>	<b>19</b>
<b>IV. Répartition géographique dans le monde.....</b>	<b>20</b>
<b>V. Répartition géographique à Tlemcen et en Algérie.....</b>	<b>23</b>

### **Chapitre III- Physiopathologie et réponse immunitaire**

<b>I. Physiopathologie .....</b>	<b>25</b>
I.1 Œdème, hypovolemie, et séquelle .....	26
I.2 La dynamique cardio pulmonaire .....	27
I.3 Les atteintes neurologiques dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne .....	28
I.4 Les atteintes hépatiques dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne .....	28
I.5 Coagulation et saignement.....	28
<b>II. Réponse immunitaire .....</b>	<b>29</b>

### **Chapitre IV- manifestations cliniques**

<b>I La fièvre boutonneuse méditerranéenne dans sa forme éruptive .....</b>	<b>33</b>
I.1 Phase d'incubation et phase de début .....	33
I.2 La phase d'état .....	33

2.1 La fièvre .....	33
2.2 L'éruption .....	34
2.3 Les manifestations extra cutanées .....	34
<b>II Formes cliniques.....</b>	<b>35</b>
II.1 Forme bénigne .....	35
II.2 Forme compliquée .....	36
2.1 Les complications neurologiques .....	36
2.2 Les complications cardiovasculaires .....	37
2.3 Les complications pleuropulmonaires.....	37
2.4 Les complications rénales .....	37
2.5 Autres complications.....	38
II.3 Particularités pédiatriques de la fièvre boutonneuse méditerranéenne.....	38

### **Chapitre V- diagnostic**

<b>I. Diagnostic clinique.....</b>	<b>42</b>
<b>II. Diagnostic biologique .....</b>	<b>42</b>
II.1 Les éléments aspécifiques .....	42
II.2 Sérologie.....	44
II.3 Isolement de Rickettsia conorii conorii .....	47
II.4 Détection immunologique .....	48
II.5 Diagnostic moléculaire .....	48
II.6 immunohistochimie .....	49
<b>III. Diagnostic différentiel .....</b>	<b>51</b>

### **Chapitre VI- traitement**

<b>I Traitement antibiotique .....</b>	<b>52</b>
<b>II Traitement symptomatique .....</b>	<b>55</b>
<b>III Traitement chirurgical.....</b>	<b>55</b>

### **Chapitre VII- prévention**

<b>I. Protection contre les morsures de tiques .....</b>	<b>56</b>
<b>II. Comment dégager une tique fixée sur un homme .....</b>	<b>57</b>

## **DEUXIEME PARTIE : PARTIE PRATIQUE**

<b>I. OBJECTIF DU TRVAIL .....</b>	<b>59</b>
<b>II. METHODES ET MATERIELS .....</b>	<b>59</b>
<b>III. RESULTATS .....</b>	<b>59</b>
<b>A. SELON LE PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE .....</b>	<b>59</b>
1. LA FREQUENCE SELON LES ANNEES .....	59
2. LA FREQUENCE SELON LES MOIS .....	60
3. LA FREQUENCE SELON LE CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE .....	60
4. LA FREQUENCE SELON L'AGE .....	61
5. LA FREQUENCE SELON LE SEXE .....	61

<b>B. CLINIQUE .....</b>	<b>62</b>
1. LES PRODROMES : FIEVRE, CEPHALEE, SD ALGIQUE, ASTHENIE ....	62
2. LA TEMPERATLJRE .....	63
3. L'ERUPTION CUTANEE .....	63
4. L'ESCARRE	
5. Complication .....	65
<b>C. LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES .....</b>	<b>66</b>
1. FNS .....	66
• LEUCOCYTOSE .....	66
• THROMBOCYTOSE .....	66
2. BILAN HEPATIQUE (transaminases) .....	67
3. BILAN RENAL .....	67
<b>D. L'EVOLUTION.....</b>	<b>68</b>
<b>E. LE TRAITEMENT .....</b>	<b>68</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>69</b>
<b>A. DE LA METHODOLOGIE .....</b>	<b>69</b>
<b>B. DES RESULTATS .....</b>	<b>69</b>
<b>1. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES.....</b>	<b>69</b>
a) DE L'INCIDENCE DE LA MALADIE .....	69
b) DE L'AGE ET DU SEXE .....	70
c) DES MODALITES DE CONTAMINATION .....	70
2. DES CARACTERISTIQUES CLINIQUES .....	71
3. COMPLICATIONS.....	72
4. DES CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES .....	73
5. DES CARACTERISTIQUES THERAPEUTIQUES.....	74
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>75</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>77</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>78</b>

# INTRODUCTION

---

## INTRODUCTION

La fièvre boutonneuse méditerranéenne est une zoonose causée par *Rickettsia conorii* subsp. *Conorii*. Cette bactérie est transmise par la tique du chien du genre *Rhipicephalus sanguineus*, qui a peu d'affinité pour les hôtes autres que les chiens. C'est pour cette raison que les cas de fièvre méditerranéenne sont sporadiques et sont caractérisés par la présence d'une seule tache noire (si présente) et surviennent dans les régions urbaines et périurbaines. Cette infection est principalement rencontrée en été (mai à octobre) lorsque les tiques sont actives. Elle est endémique dans le bassin méditerranéen et en Afrique subsaharienne.[1].

La maladie, décrite pour la première fois en 1910 par Connor et Bruch [2] ; c'est une zoonose urbaine et périurbaine 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 en zone d'endémie doit systématiquement faire évoquer le diagnostic.

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

Les fièvres boutonneuses des montagnes rocheuses et méditerranéenne ont été décrites dès 1899, respectivement 1910, uniquement sur la base de leurs caractéristiques cliniques (fièvre, céphalées et éruption cutanée). Pendant plusieurs dizaines d'années, *Rickettsia conorii* était considéré comme le seul agent responsable de rickettsioses du groupe boutonneux en Europe et en Afrique. Ce n'est qu'avec l'avènement de nouveaux outils diagnostiques (culture cellulaire et méthodes moléculaires) que la grande biodiversité des rickettsies du genre boutonneux a pu être établie au cours des vingt dernières années. En effet, en raison de leur caractère d'intracellulaire obligatoire, les rickettsies ne peuvent pas être cultivées avec les milieux gélosés habituellement utilisés pour détecter les agents pathogènes dans les échantillons cliniques.

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 thèse qui a comme principal objectif d'évaluer le profil épidémioclinique, thérapeutique et évolutif de la fièvre boutonneuse méditerranéenne en Algérie à travers des cas recrutés au service de maladies infectieuses du CHU Tlemcen durant la période 2012-2016.

**PREMIERE PARTIE :**

**ETUDE THÉORIQUE**

**GENERALITES SUR LA  
FIEVRE BOUTONNEUSE  
MEDITERRANEENNE**

---

## I. 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. 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 taches 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 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 dénommèrent «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 toute signe de laboratoire, et sur l'apparition exclusive de l'épidémie pendant la durée chaude.

En Octobre 1925 Pieri et Boinet décrivent la tache 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* e honneur à A.Conor [5].

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

Au Maroc, Beros et Balaset (1927) décrivent à Casablanca douze cas et la nomme fièvre exanthématique d'été [6].

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 facteurs thérapeutiques (retard diagnostic, antibiotiques inappropriées).

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].



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

### **III. Taxonomie :**

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

La bactérie appartient au domaine des « Bacteria », phylum des Proteobacteria, classe des Alpha-proteobacteria, ordre de 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 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 de *Bartonellaceae* et le genre unifié a été exclue de l'ordre des rickettsiales car ses membres étaient intégrés dans le sous groupe alpha-2 desprotéobactéries.

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 fevergrou (SFG) qui comprend : *R. conorii* subsp *conorii*, agent de la fièvre boutonneuse Méditerranéenne et pré de 20 espèces d'organismes pathogènes pour l'homme.

**Tableau 1 : Position systématique du *R. conorii* subsp *conorii***

Domaine	Bacteria
Phylum	Proteobacteria
Classe	Alpha proteobacteria
Ordre	Rickettsiale
Famille	Rickettsiaceae
Genre	<i>Rickettsia</i>

# LE PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE

## **I. Bactérie :**

### **I.1 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].

### **I.2 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 ADP et 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].

### **I.3 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.

### **I.4 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 de polymériser l'actine cellulaire [10].

## **I.5 Profil antigénique :**

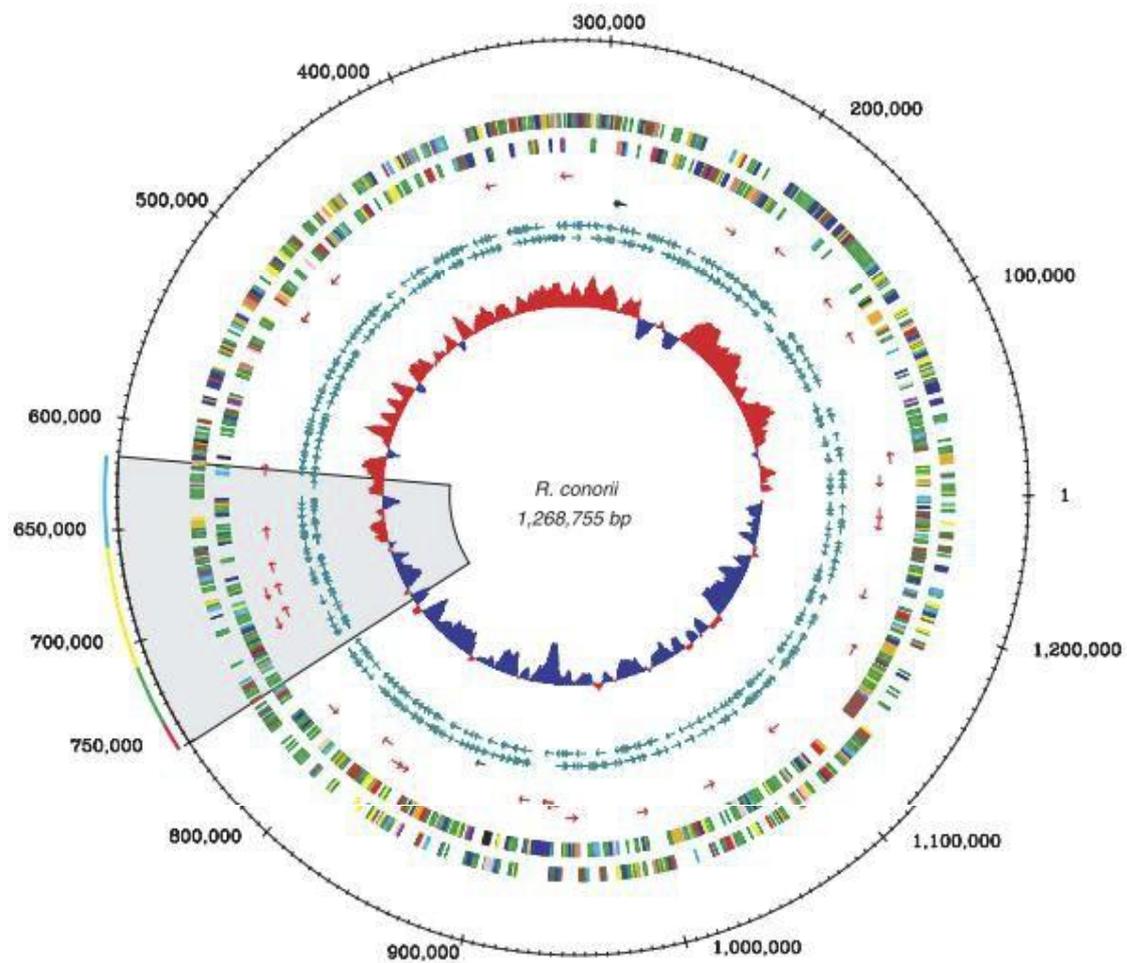
Les profils protéiques en gel de polyacrylamide des rickettsies du groupe boutonneux permettent de distinguer deux groupes d'antigènes : les protéines de haut poids moléculaire, antigènes spécifiques espèces (SPAs) et les fragments lipopolysaccharidiques (LPS), dont la mobilité électrophorétique est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

## **I.6 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.prowazekii* 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 2a :**

**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).**

## II. 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, Cobaye, Souris, Hérisson, etc..).

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



**Figure 2b : Le chien est le principal réservoir**

### II.1 Classification :

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

La classification des tiques fait toujours l'objet de discussion 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 à 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)**

Embran- Chement	Sous Embran- chement	Classe	Sous Classe	Ordre	Famille	Groupe Sous Famille	Genre
Arthropode	Chélicérate	Arachnides	Acarien	Ixodida	Argazidae	Argazinae Ornithodori- nae	Argas
							Ornithodoros Otobius Antricola Nothoaspis
							Nuttalliella
					Ixodes		
					Ixodidae	Metastrata	Amblyomma Aponomma
							Hyalomma
							Cosmiomma Dermacentor Rhipicentor Anomalohimalaya Nosomma Rhipicephalus Boophilus Margaropus Haemaphysalis

## II.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 divisé en tête, thorax et abdomen. Mais il se compose d'un Gnathosoma et d'un Idiosoma.

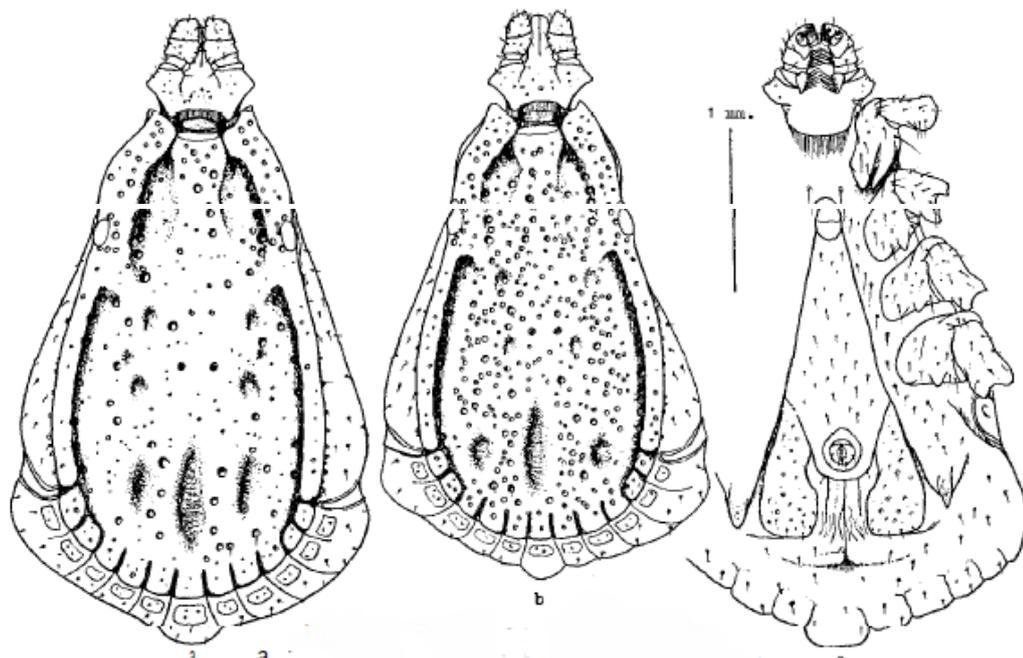
La partie antérieure du corps, le Gnathosoma, comprend le Capitulum, de forme rectangulaire ou hexagonale, qui constitue la zone de liaison au corps, et le Rostrequi regroupe les pièces buccales.

Ces pièces buccales comprennent les Pédipalpes qui ont une fonction sensitive, les Chélicères, organes perforateurs, et un organe immobile médian et ventral, l'Hypostome 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].

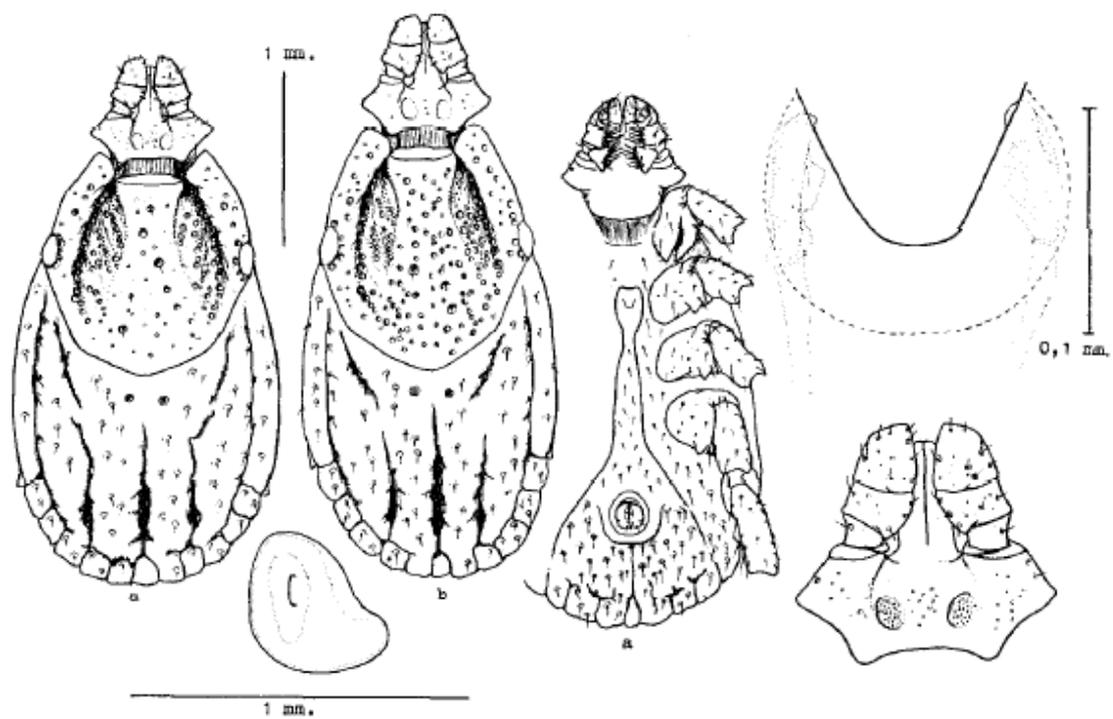
La *Rhipicephalus sanguineus* porte un écusson dorsal chitineux très dur, le Scutum.

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.

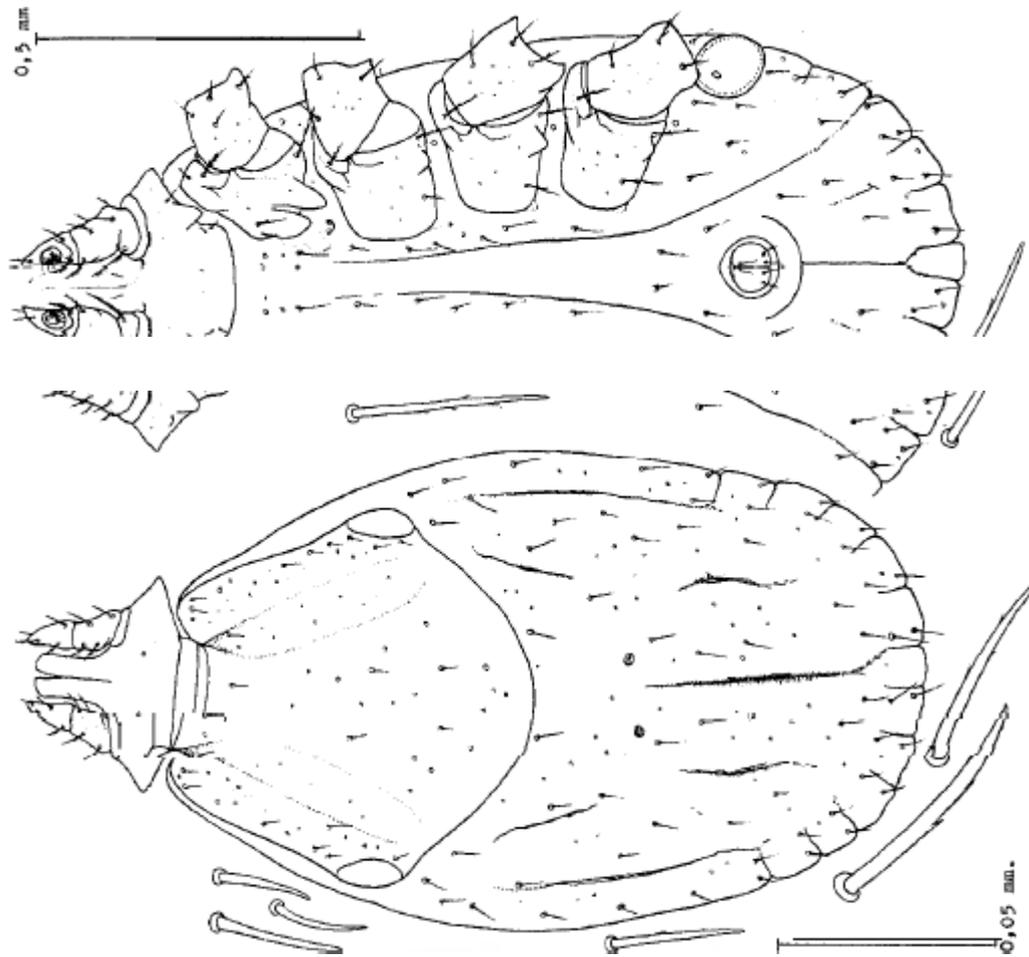
Les pattes (Figure 8) sont formées de 6 segments : Coxa, Trochanter, Fémur, Patelle, Tibia, Tarse et 2 Griffes.



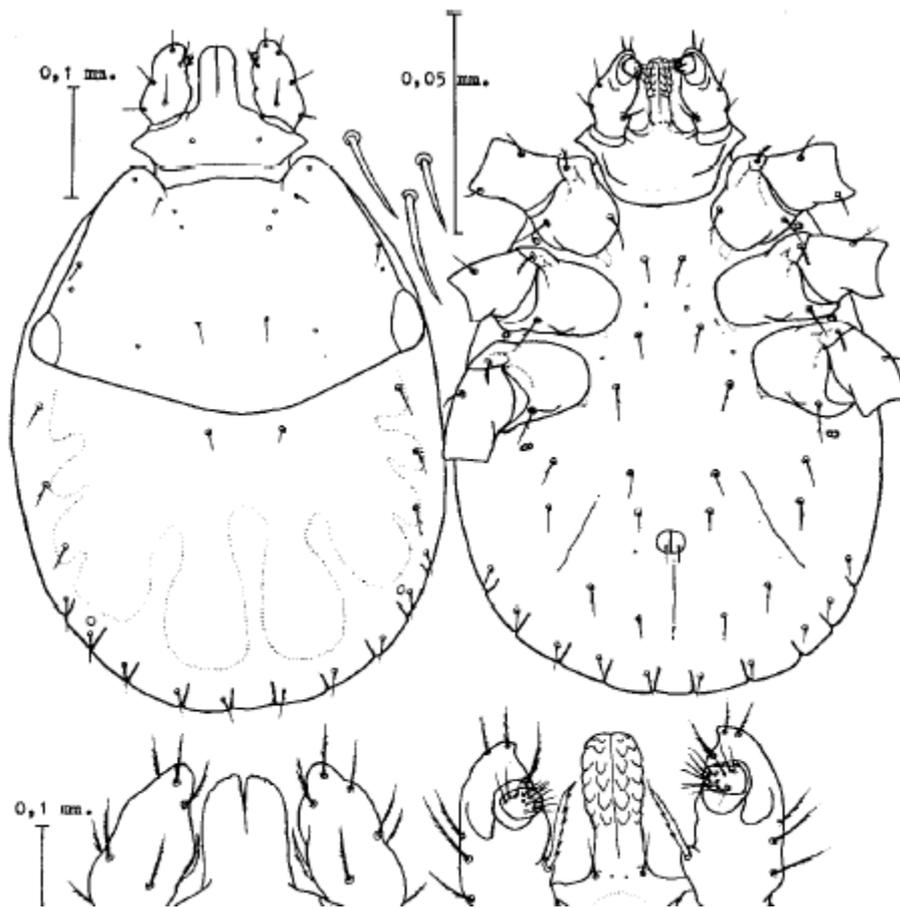
**Figure 3 :**  
***Rhipicephalus sanguineus* male,**  
**a : exemplaire d'Alger, b : exemplaire d'Abidjan**



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



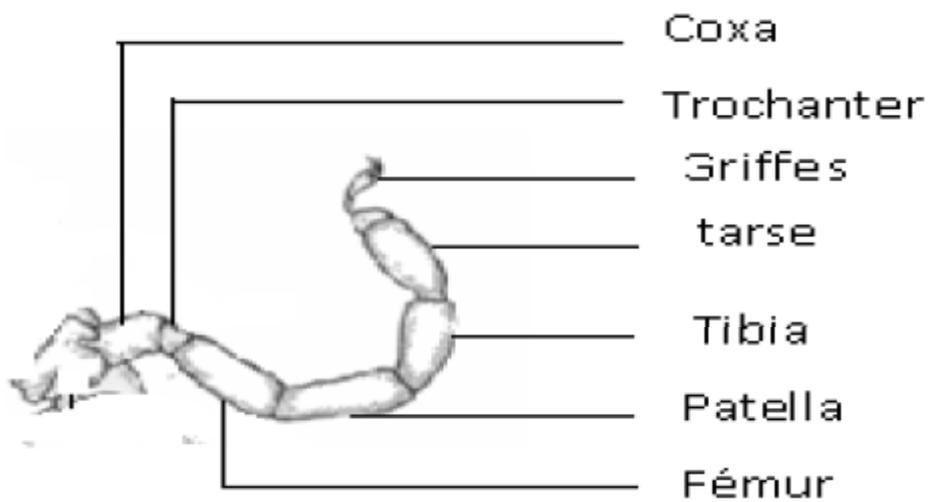
**Figure 5 :**  
***Rhipicephalus sanguineus*, nymphe de Dakar.**



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



**Figure 7 :**  
**Morphologie d'une Rhipicephalus sanguineus vue dorsale**



**Figure 8 :**  
**Pate d'une tique**

## II.3 Cycle biologique des tiques :

### II.3.1 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 interdigité.

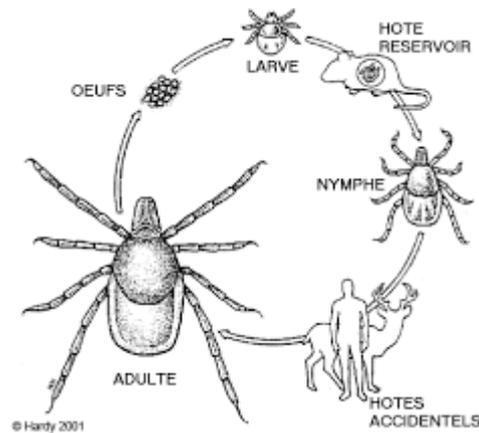
La tique perce alors la peau grâce à ses pièces buccales élaborées, qui vont lui permettre de se fixer au chien, de sécréter en moins d'une demi-heure un ciment qui va renforcer cette fixation, d'injecter une salive anticoagulante qui provoque également la dilatation des vaisseaux sanguins du chien et 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 interrompue 1500 à 4000 œufs, sur une durée de plusieurs semaines. Il faudra de six jours à plusieurs semaines avant l'éclosion des œufs et la sortie et les sorties des fragiles larves à six pattes.



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

### **II.3.2 Le cycle parasitaire :**

Suivant le nombre d'hôtes nécessaire au cycle de développement, on distingue 3 types de cycles parasitaires : Les mono, di ou tri phasiques.

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 nymphe et un second, parasité par les adultes.

La *Rhipicephalus sanguineus* à 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 de la *R. Sanguineus* dont 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 de l'hôte varie entre les différentes stases 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.

### III. 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 tranchants 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, lapénétration 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 la Rickettsie.

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 transstadiale 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 des nymphes dépend des variations météorologiques de l'année et du printemps précédent.



**Figure 9 : Tique au niveau du cuire chevelu**

#### **IV. 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 micro agglutination 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 000habitants/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 *Rhipicephalus sanguineus* [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 extra méditerranéens, 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*.

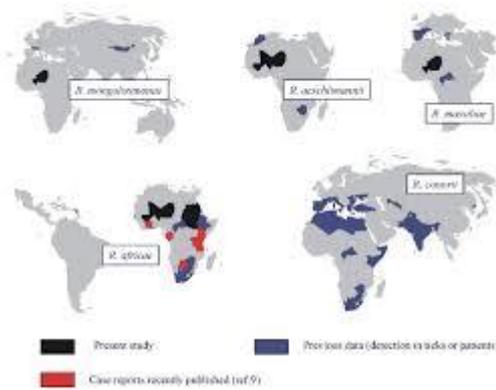
En Asie, l'épidémiologie de la maladie est en pleine évolution. Celle-ci a été décrite en Inde et au Pakistan, et récemment au Japon et en Chine par Walker.

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*.



**Figure 10 : Répartition géographique du Rickettsia conorii conorii dans le monde**

## V. Répartition géographique à Tlemcen et en Algérie :

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

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

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

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

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

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

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

Notons dans ce contexte, qu'il y a eu une enquête réalisée par le SEMEP de Ghazaouet en 1998 concernant une fièvre éruptive exanthématique apparue chez 220 cas habitant la commune de Ghazaouet, chez lesquels la sérologie est revenue positive pour *Rickettsia conorii*.

# PHYSIOPATHOLOGIE ET REPONSE IMMUNITAIRE

---

## I. 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 desquamation 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 vascularité.

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 vascularité qui va déterminer les manifestations cliniques.

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

L'atteinte cutanée se traduit alors par une éruption maculo papuleuse, 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 rénale [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 (antidiurétique hormone) en réponse à l'hypovolémie.

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

## **I.1 Œdème, 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 chochypovolémique.

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 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 132mEq/l dans 56% des patients atteints de fièvre boutonneuse méditerranéenne [49,50].

## **I.2 La dynamique 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.Conori 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].

### **I.3 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 de divers états pathologiques, y compris hypoxémie, l'ischémie, l'œdème cérébral 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.

### **I.4 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 aspartate aminotransférase [49,50].

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

### **I.5 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 a 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 plasmatique du plasminogène et alpha2-antiplasmine, l'augmentation du complexes alpha2-antiplasmine-plasmine et l'activateur 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 mérite plus d'investigation.

## **II. 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 séparées 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-) 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- par des mécanismes inconnus [59].

Il est à noter que la cellule tueuse naturelle produit également IFN- , 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 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 présentatrice d'antigène.

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 lors 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 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 reckettsies.

D'autre part les lymphocytes T n'expriment ni CD8 ni CD4 (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].

# MANIFESTATIONS CLINIQUES



## **I. La fièvre boutonneuse méditerranéenne dans sa forme éruptive**

### **I.1 Phase d'incubation (phase de 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 2cm de diamètre centré 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 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.

### **I.2 La phase d'état :**

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

#### **I.2.1 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, 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 œdèmes des membres inférieurs [75].

### **I.2.2 L'éruption :**

L'éruption 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.

### **I.2.3 Les manifestations extra cutanées :**

Les manifestations extra cutanées 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.



**Figure 11 :**  
**Aspect clinique classique de la FBM**

## **II. Formes cliniques :**

### **II.1 Forme bénigne :**

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

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

## II.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'une tare (diabète, éthylisme, déficit en G6PD et insuffisance cardiaque) [80].

### II.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 céphalique, surtout aigu 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 céphaliques ont été décrites : une cérébellites, 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 décrites [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].

### **II.2.2 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].

### **II.2.3 Les complications pleuropulmonaires :**

L'atteinte pleuropulmonaire peut conduire à une insuffisance respiratoire aiguë dont le déterminisme n'est pas univoque : pneumopathie interstitielle secondaire due à une vascularité des vaisseaux de la microcirculation pulmonaire avec des foyers hémorragiques, et un œdème 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 œdème en « ailes de papillon » dans les formes sévères. L'évolution vers un syndrome de détresse respiratoire est rare.

### **II.2.4 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 le diagnostic est tardif, l'évolution se fait vers la nécrose tubulaire aigue [96,97]. Les atteintes rénales sévères où l'altération de la fonction rénale fait partie d'un tableau de défaillance multi viscérale sont rarement décrites [98,99].

Elles sont souvent dues à l'association de fièvre, vomissement 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.

### **II.2.5 Autres complications :**

La fièvre boutonneuse 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].

## **II.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 tâche 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].



Tache noire chez la femme



Tache noire chez l'homme



Tache noire chez l'enfant



Multiples escarres dans FBM





Conjonctivite dans FBM



**DIAGNOSTIC**

## I. 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.

## II. 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].

### II.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 intra vasculaire 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 (< à 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 créatinémie (sup a 130  $\mu$ 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 1<sup>er</sup> au 10<sup>ème</sup> jour et se normalisent ensuite au 15<sup>ème</sup> jour [113].

Une hyperbilirubinimie totale supérieure a 20  $\mu$ mol/L est notée dans 9 % des cas mais reste inférieur a 99  $\mu$ 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].

## **II.2 Sérologie :**

### **II.2.1 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.

### **II.2.2 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.

### **II.2.3 Le test d'hémagglutination :**

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 pas utilisable pour des enquêtes épidémiologiques car il ne détecte pas les faibles taux d'anticorps sur des sérums tardifs [117].

### **II.2.4 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.

### **II.2.5 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'hémagglutination ou immunofluorescence indirecte et il est comparable au test de fixation du complément pour la fièvre boutonneuse méditerranéenne [117].

### **II.2.6 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.

### **II.2.7 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].

### **II.2.8 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 derickettsies 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

### **II.2.9 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 westernblot 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.

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

Les isolements 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 œufs 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 par centrifugation sur tubes « bijoux » [126,127].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 arthropode.

Les prélèvements sont déposés dans le tube bijou 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 effectuer a la moyen de coloration de Gimenez, une immunofluorescence indirecte ou une amplification génique par PCR.

Les tubes sont gardés 3 semaines en 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 surnagent du tube détecté et un autre tube provenant du même prélèvement sont inoculés des les boites de cultures cellulaire pour isoler le la souche. L'identification sera réalisée par PCR suivi de séquençage.

## II.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 l'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.

## II.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 (éthylènediaminetétra-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 de précédentes analyses avec les mêmes amorces et 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)	Réf
16S rRNA	fd1 rp2	AGAGTTTGATCCTGGCTCAG ACGGCTACCTTGTTACGACTT	1450	[1]
Citrate synthase (gltA)	Rp877 Rp1258	GGGGACCTGCTCACGGCGG ATTGCAAAAAGTACAGTGAACA	381	[2]
rOmpA (ompA)	190-70 190-701	ATGGCGAATATTTCTCCAAAA GTTCCGTTAATGGCAGCATCT	590	[3]
rOmpB (ompB)	120-M59 120-807	CCGCAGGGTTGGTAACTGC CCTTTTAGATTACCGCCTAA	730	[4]

## II.6 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.**

<b>Critères</b>	<b>Points</b>
<b><u>Critères épidémiologiques</u></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><u>Critères cliniques</u></b>	
Fièvre supérieure à 39°	5
Escarre	5
Eruption maculopapuleuse ou purpurique	5
Deux des critères précédents	3
Les trois critères précédents	5
<b><u>Critères biologiques non spécifiques</u></b>	
Plaquettes < 150 GL-1	1
SGOT ou SGTP > 50 UI L-1	1
<b><u>Critères bactériologiques</u></b>	
Isolement du sang	25
Détection sur une biopsie cutanée	25
<b><u>Critères sérologiques</u></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

### III. 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, 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 fièvre boutonneuse par la notion de séjour en zone d'endémie et la découverte d'une escarre d'inoculation (tache 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 conjonctivites, 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.

**TRAITEMENT**

## 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 œufs 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 492nm 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.

## I.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 5 à 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 moins de huit 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.

## I.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 50 à 75 mg/kg/jour en quatre prises pour une durée de 7 à 10 jours [136].

### **I.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 de cas d'échec ont été notés [139].

### **I.4 Macrolides :**

Parmi les macrolides qui ont l'avantage de pouvoir être utilisés chez l'enfant et les femmes enceintes, la josamycine (1g tout les 8H chez l'adulte et 25 mg/Kg 2fois/jour chez l'enfant durant 5 jours) 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 10mg/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].

### **I.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'ofloxacine : 200mg x 2/jour, pefloxacine : 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'antibiotique a large spectre comme les pénicillines, les céphalosporines et les aminosides sont inefficaces contre les rickettsioses. Les études sin 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].

## **II. Traitement symptomatique :**

Le traitement symptomatique repose sur :

- L'emploi d'antipyrétiques, d'antalgiques 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.

## **III. 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 mais c'est exceptionnel.

# PREVENTION



## **I. Protection contre les piqûres de tiques :**

### **I.1 Prévention individuelle dans la nature :**

A fin d'éviter les morsures des tiques, la quête des tiques étant passive, la meilleur reste encore adopter une conduite d'évitement, surtout lors des pics d'activités 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 repellents : 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 les 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.

### **I.2 Prévention domestique :**

#### **I.2.1 Contrôle des tiques en milieu extérieur :**

*Rhipicephalus sanguineus* est une tique parfaitement adapté 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 leur 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.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].

### **I.2.2 Contrôle des tiques sur l'hôte :**

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

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].

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

L'extraction de la tique à l'aide des doigts, l'application de alcool, d'éther, 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 degré ce qui permettra de l'analyser si le sujet piqué développe une maladie.

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

**DEUXIÈME PARTIE :**  
**ETUDE PRATIQUE**

## I. 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.

## II. Méthodes et Matériels:

C'est une Etude rétrospective portant sur 68 dossiers de malades hospitalisés pour fièvre boutonneuse méditerranéenne, au niveau du service des maladies infectieuses du CHU de Tlemcen pendant la période allant de l'année 2012 à 2016.

## III. Résultats

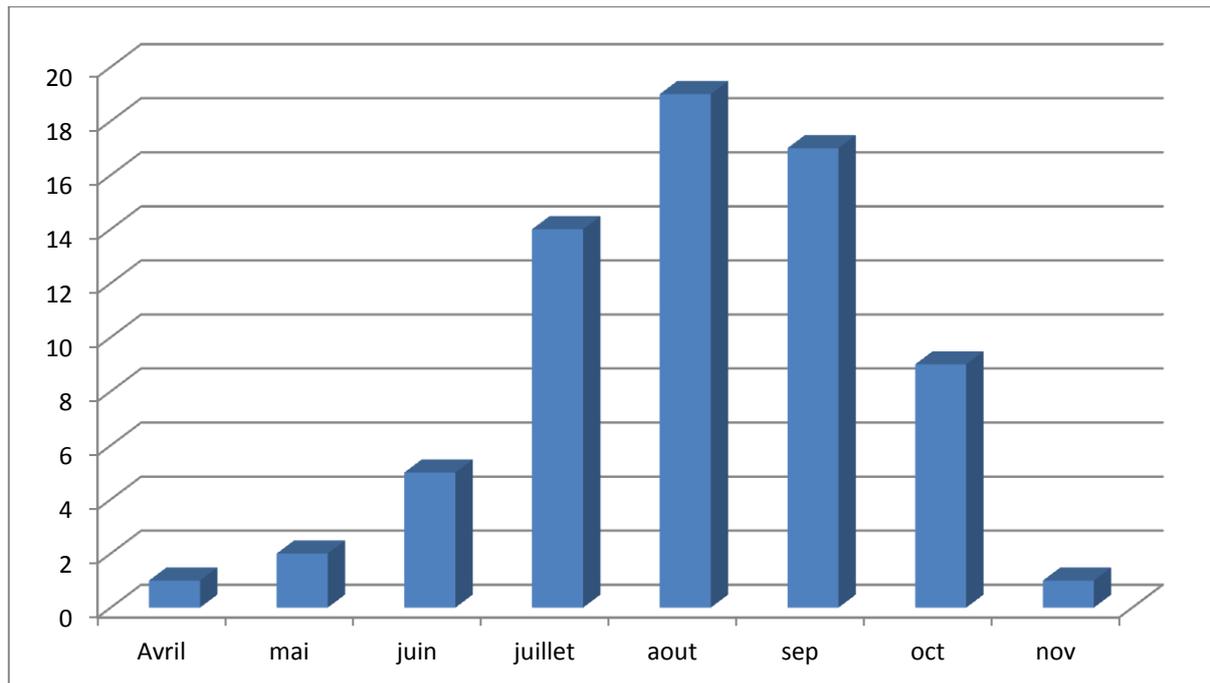
### A. Selon le profil épidémiologique

#### 1. LA FREQUENCE SELON LES ANNEES:

Année	Nombre de cas	Taux
2012	19	27,9%
2013	23	33,82%
2014	11	16,17%
2015	9	13,23%
2016	6	8,82%
<b>TOTAL</b>	<b>68</b>	<b>100%</b>

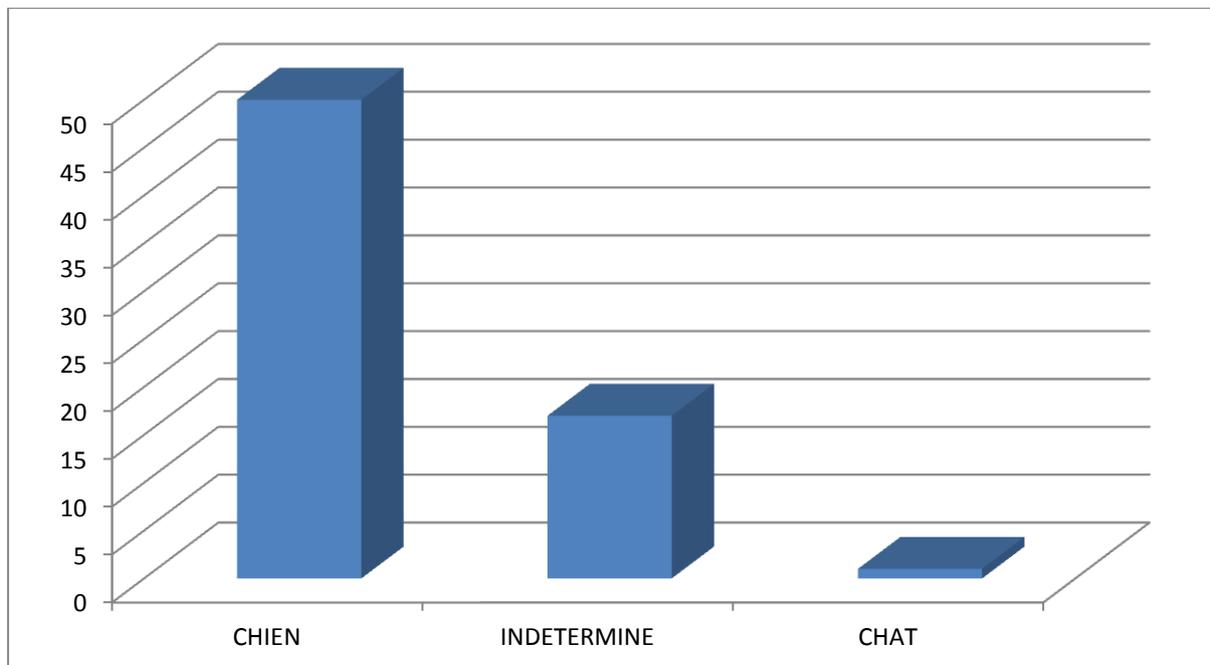
On note un pic à l'année 2013.

## 2. LA FREQUENCE SELON LES MOIS



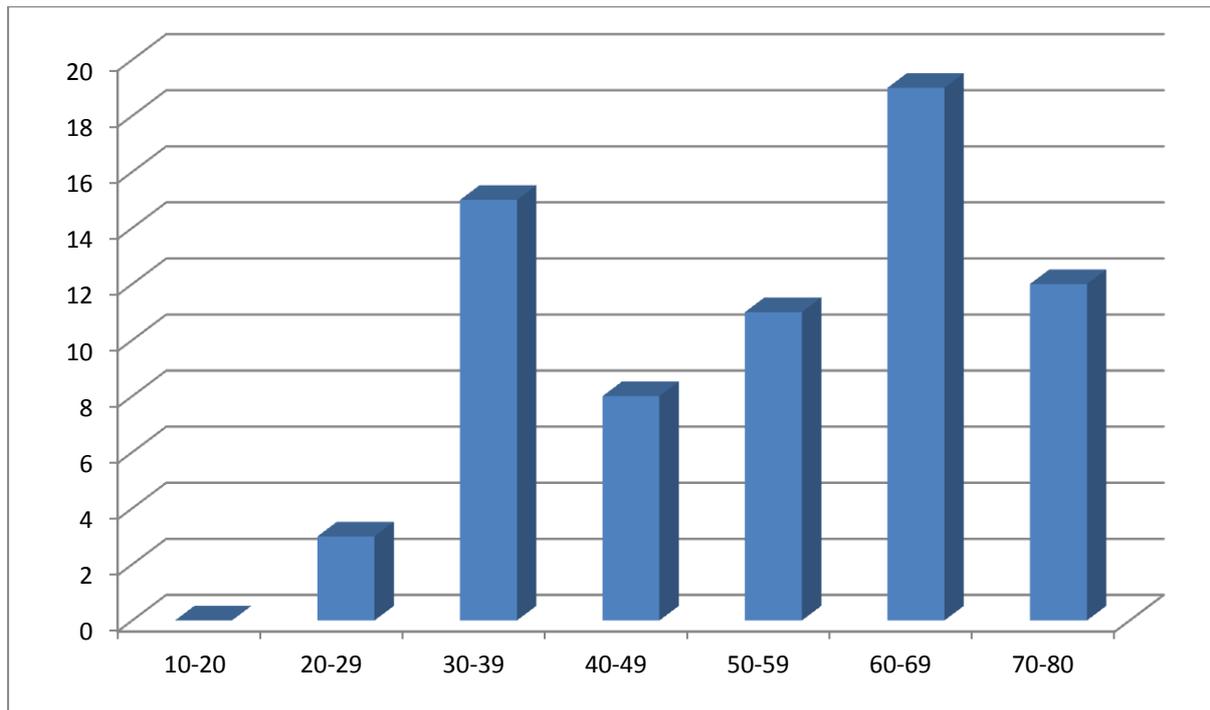
La fièvre boutonneuse méditerranéenne sévit durant la période chaude de mai à octobre avec un pic entre juillet et septembre.

## 3. LA FREQUENCE SELON LE VECTEUR DE TRANSMISSION



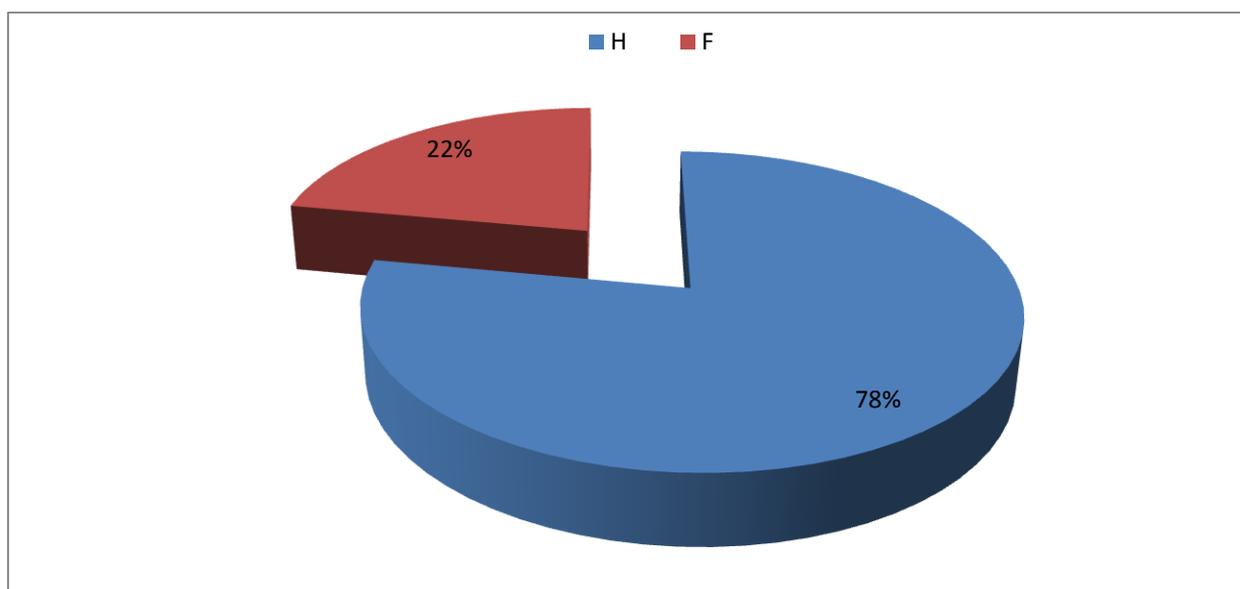
Le chien reste le principal réservoir chez 50 patients soit 73% des cas.

#### 4. LA FREQUENCE SELON L'AGE :



La fièvre boutonneuse méditerranéenne atteint préférentiellement l'adulte avec deux pics entre 30-40ans et 60-70 ans.

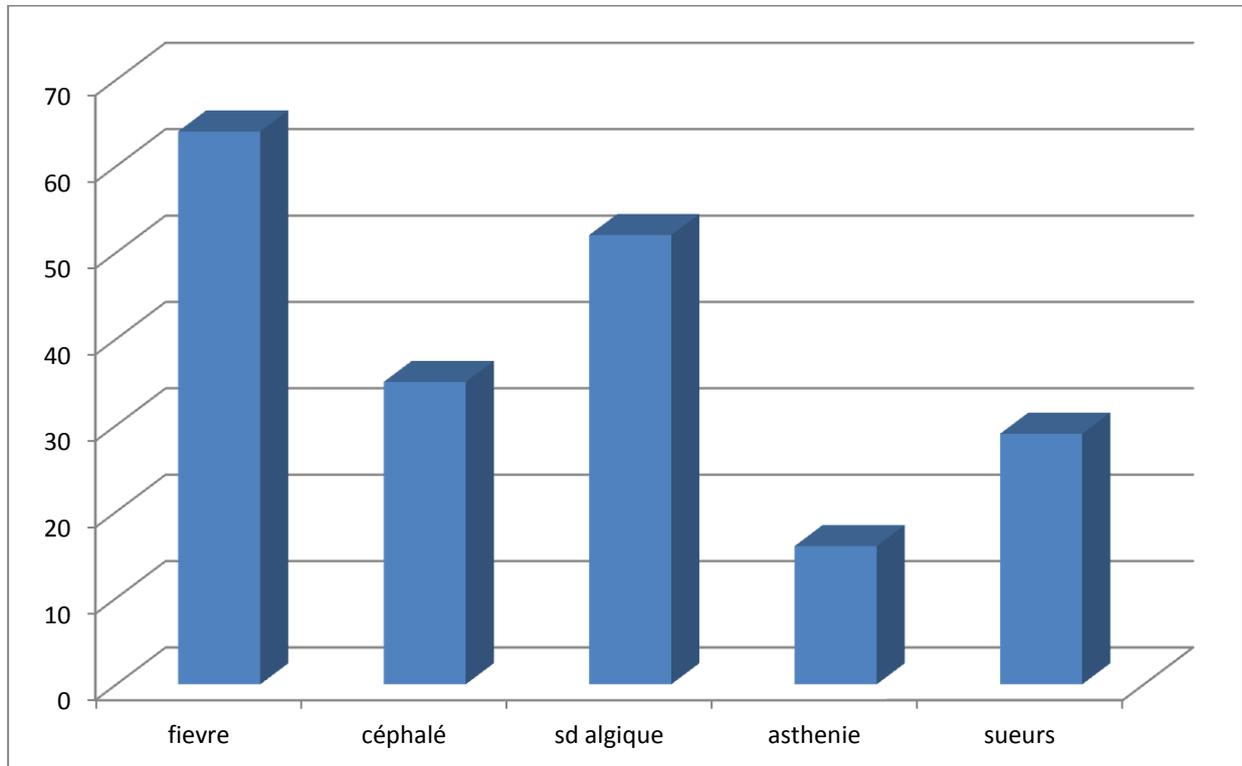
#### 5. LA FREQUENCE SELON LE SEXE :



La fièvre boutonneuse méditerranéenne atteint avec une nette prédominance le sexe masculine, ceci peut être expliqué par l'exposition des hommes par leurs professions (agriculture...)

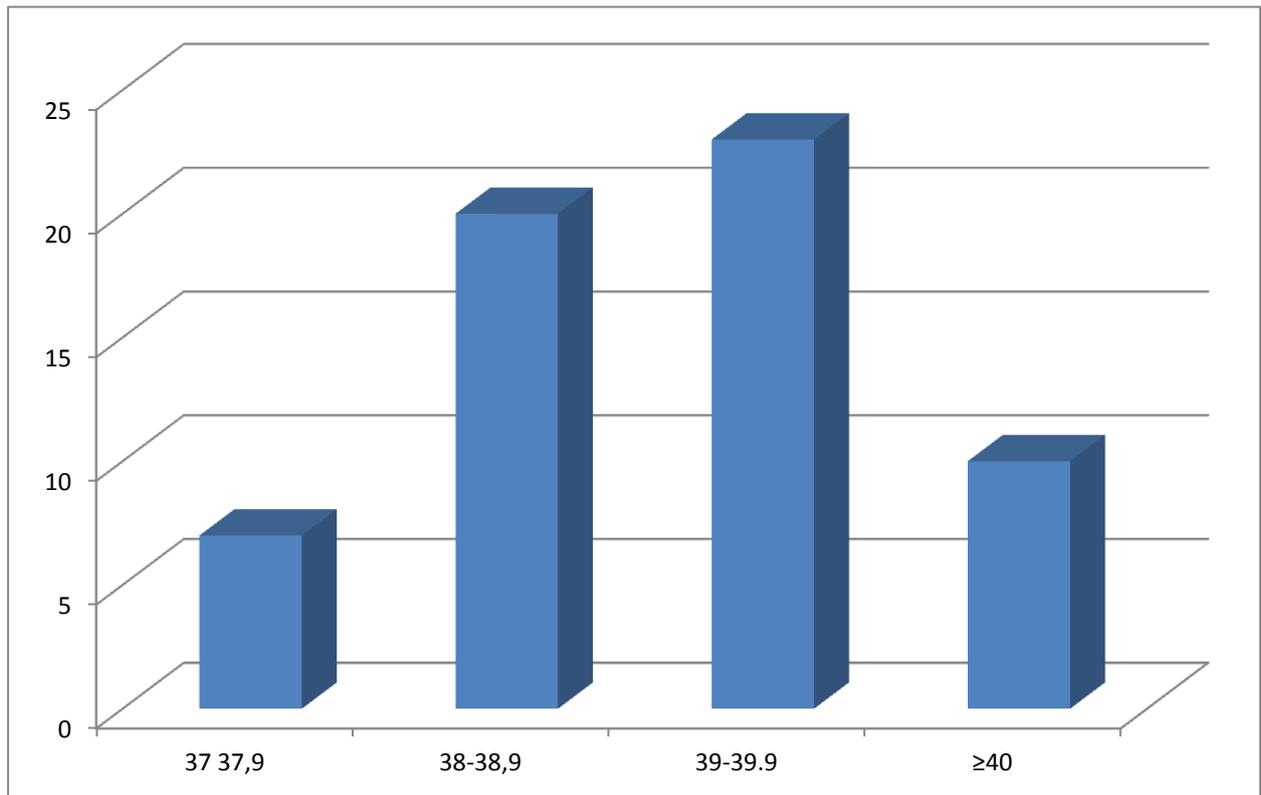
## B. Clinique :

### 1. LES PRODROMES : FIEVRE, CEPHALEE, SD ALGIQUE, ASTHENIE :



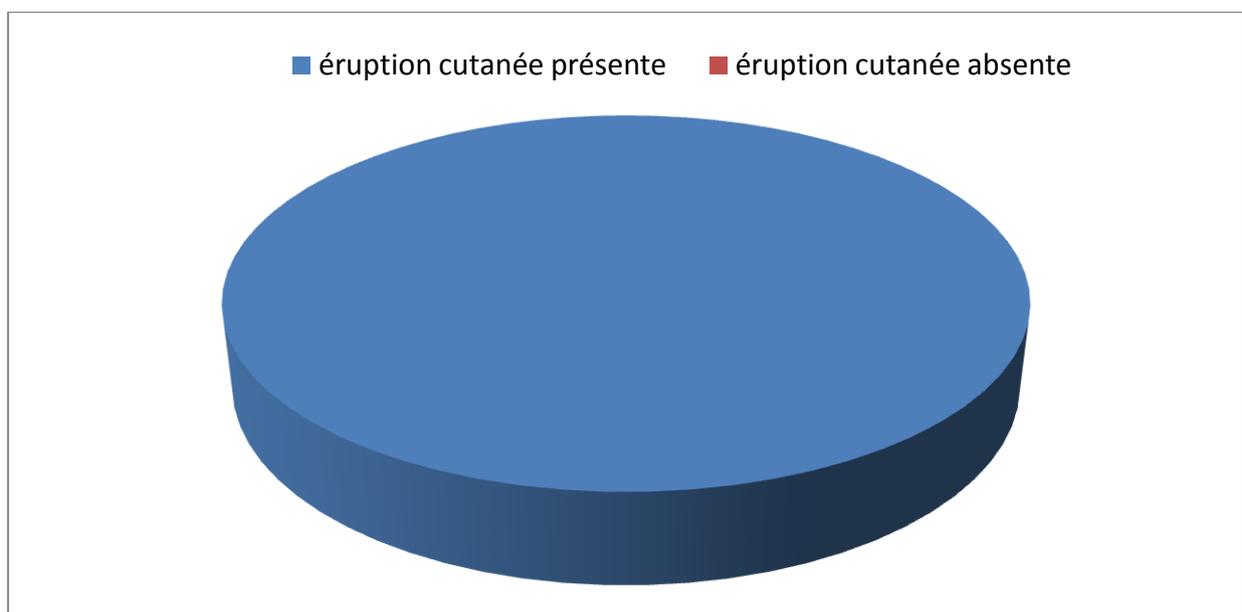
La fièvre et le Sd algique domine le tableau clinique, cependant les autres aspects clinique ne manque pas d'importance.

## 2. LA TEMPERATURE:



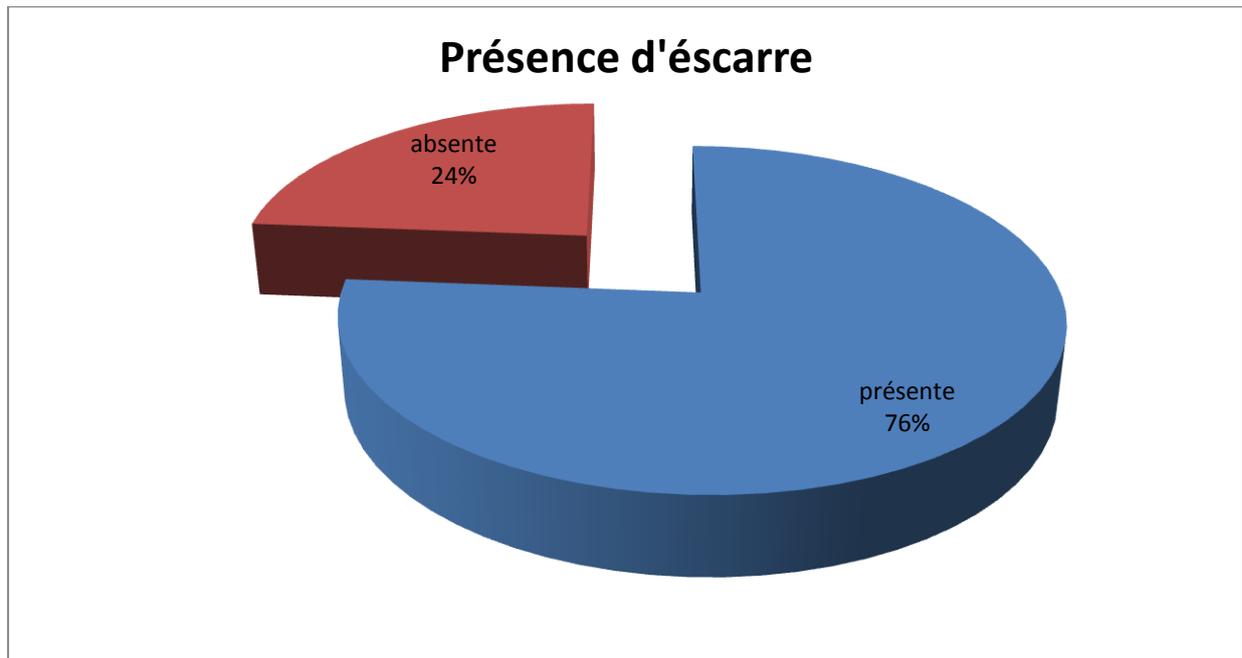
La fièvre est plutôt élevée et se situe au alentour de 39-40

## 3. L'ERUPTION CUTANEE :



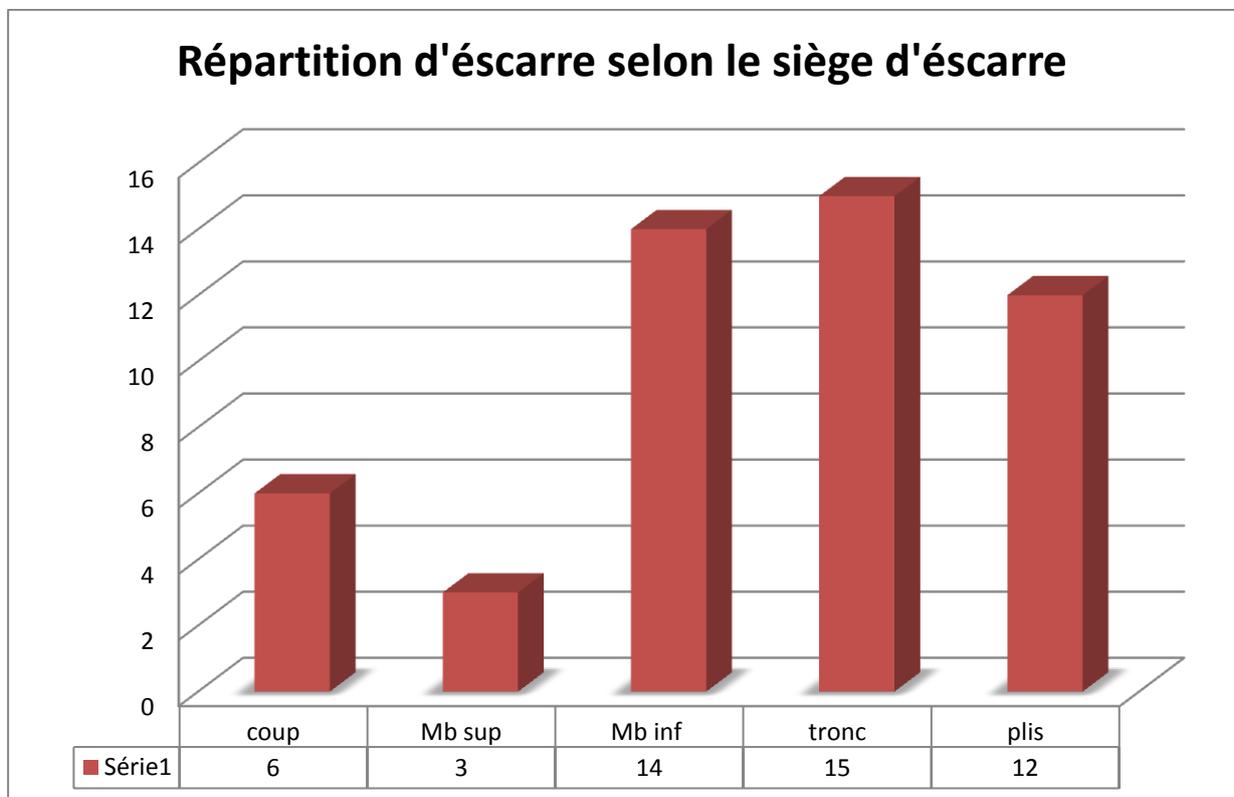
L'éruption cutanée est un symptôme caractéristique de la maladie, il est présente dans 100% des cas.

## 4. L'ESCARRE :



L'escarre est présente dans 76% des cas.

### a) La répartition selon le siège de l'escarre :

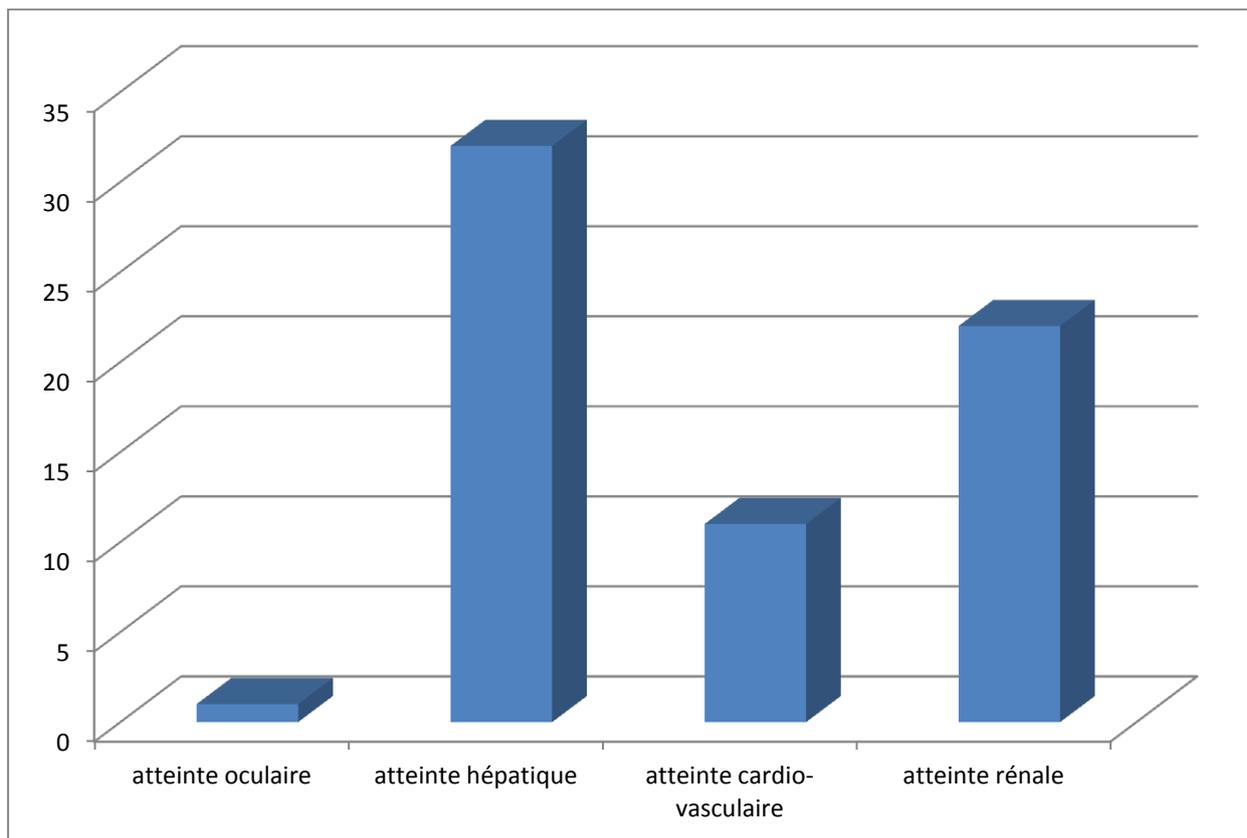


### b) b. Répartition selon le nombre d'escarre :

Nombre d'escarre	un	deux
Nombre de cas	39	5

L'escarre qui représente la porte d'entrée est présente dans 76% des cas, souvent unique et siège avec prédilection au tronc, plis et les membres inférieures.

### 5. COMPLICATION :



Les complications hépatique et rénales sont les fréquentes dans notre études.

## C. LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

### 1. FNS :

#### Taux de Leucocytes :

Taux de leucocytes (E/mm <sup>3</sup> )	Nombres de malades
< 4000	6
Entre 4000 et 10 000	45
> 10 000	17

Le taux de leucocytes est le plus souvent normal.

#### Taux de plaquettes :

Taux de plaquettes (E/mm <sup>3</sup> )	Nombres de malades
< 30 000	0
Entre 30 000 et 150 000	27
Entre 150 000 et 400 000	41
> 400 000	0

La thrombopénie est présente dans 39% des cas.

## 2. BILAN HEPATIQUE (transaminases) :

Taux des transaminases (U.I.)	Nombres de malades
Normale (< 40)	24
Entre 2 x Nle et 5 x Nle	20
Entre 5 x Nle et 10 x Nle	18
> 10 x Nle	6

Les enzymes hépatiques sont perturbés dans 65% des cas.

## 3. BILAN RENAL :

Urée (g/l)	Nombres de malades	Créatinine (mg/l)	Nombres de malades
< 0,1	0	< 6	0
Entre 0,1 et 0,5	36	Entre 6 et 11	38
> 0,5	32	> 11	30

Le bilan rénal est normal dans la majorité des cas.

## D. L'EVOLUTION

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

La fièvre disparaît dans les 24 heures suivant le début du traitement.

Pour les céphalées, asthénies une amélioration franche a été notée pendant les 24 à 48 heures suivant l'initiation du traitement.

L'éruption régressant progressivement, laissant place à des macules roses avant de disparaître complètement au bout de 8 jours en moyenne.

## E. LE TRAITEMENT :

57 cas de notre série ont été traités par les cyclines : la doxycycline à la dose de 200 mg/j, pendant une durée de 5 jrs.

3 patients agés de moins de 8 ans ont reçu la josamycine pendant 10 jours.

## **IV. Discussion**

### **A. De la méthodologie**

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

### **B. Des résultats**

#### **1. Caractéristiques épidémiologiques:**

##### **a) De l'incidence de la maladie:**

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

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

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

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

Selon une étude réalisée en 2016, en France, la FBM sévit principalement dans le Sud-Est, avec une incidence moyenne de 50 cas/ 1000 000 habitants par an.

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

## **b) De l'âge et du sexe:**

Dans notre étude, la prédominance masculine est nette (sexe ratio 3.53) et la tranche d'âge la plus touchée reste l'adulte jeune.

D'après une étude Française, les tranches d'âge touchées sont celles des moins de dix ans et les plus de cinquante ans, avec sex-ratio de 1.35 et 1.48 selon deux études différentes.

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

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

## **c) Des modalités de contamination**

Dans notre étude l'existence de chiens dans l'entourage est retrouvée dans 73% des cas.

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

Une étude faite à Oran montre que la présence de chien dans l'entourage représente 92%, la tique sur le corps dans 9.3% des cas et la ruralisation de l'affection dans 45% des cas.

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

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

## 2. Des caractéristiques cliniques:

Le début est brutal dans tous les cas de notre série.

D'après, des études françaises et espagnoles, le début de la maladie est brutal.

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

Selon Raoul, la fièvre est présente dans 100% des cas et est très souvent élevée .les céphalées sont retrouvées dans l'étude française à 56%, espagnole à 84% et italienne à 69% .pour ce qui est des arthromyalgies, on les retrouve respectivement à 36%,69% et73%.

L'éruption cutanée apparait après 4 à 5 jours du début des premiers symptômes, elle était présente dans 100% des cas, elle est maculo-papuleuse n'épargnant pas la région palmo-plantaire (97%) parfois purpurique (2%).

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

Dans notre série, la porte d'entrée est présente dans 66% des cas ; elle est reconnue par la tache noire de Pieri et Burgas .elle a été double dans 7%. Elle siège au niveau du tronc (30%), membres inférieurs28%) et organes génitaux (24%).

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

Dans la littérature française, espagnole et italienne, la tache noire est présente respectivement dans72%, 73%,74% des cas, ces taux ne diffèrent pas beaucoup de celui de notre série.

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

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

### 3. complications :

L'atteinte hépatique, révélée par l'hyper-transaminasémie a été notée dans 45% des cas. Elle a été accompagnée d'ictère dans 2 formes sévères. Une hépatomégalie est présente dans 3 % des cas représentant deux malades.

L'atteinte rénale dans notre étude est biologique chez 22 cas de type d'insuffisance rénale d'apport sans oligo-anurie.

Raoult 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.

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

L'atteinte cardiovasculaire dans notre travail est marquée par l'hypotension artérielle dans 16% des cas, représentant onze malades.

L'atteinte cardio-vasculaire dans la littérature reste fréquente dans la FBM, et signe parfois la gravité de la maladie.

L'atteinte neurologique, dans notre étude, est fréquente dominée par le syndrome méningé (6%) : la méningite à liquide claire (4 cas) et la méningite encéphalique (1 cas)

Raoult décrit un syndrome méningé (11%) avec méningite à liquide clair lymphocytaire (5,2%).

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 rétiniennes 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 étude nous avons objectivé un seul cas d'atteinte oculaire représenté par une endophtalmie.

Les signes fonctionnels comme l'anorexie, les nausées, vomissements et les troubles de transit sont décrits depuis les premières études à ce jour où ils représentent 30% des cas.

Les signes digestifs, selon Raoult, 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.

Aucune complication n'est retrouvée chez l'enfant dans notre série, c'est des formes bénignes.

Aucun cas de décès n'est survenu dans notre série.

#### **4. Des caractéristiques biologiques:**

Dans notre étude, l'hémogramme a été réalisé chez 100% des malades, marqué par l'hyperleucocytose (25%) et la thrombopénie (35%) .

La vs est accélérée dans 70% des cas.

Selon une étude faite a Oran, l'hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile est notée dans (18.8%) allant jusqu'à 38000 GB/mm<sup>3</sup> dans les formes sévères avec myélocytose. la thrombopénie est signalée dans (29.7%) des cas, elle était sévère (< 50000/mm<sup>3</sup>) dans (19%) des cas, une hyponatrémie (70.5%) et l'insuffisance rénale (27%).

La fonction hépatique a été réalisée pour (98%) des malades, on note alors un syndrome de cytolyse dans (48%).

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

Dans notre étude la fonction rénale faite chez 98% des patients retrouve une insuffisance rénale dans 32% des cas.

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

Skhiri en Tunisie, a publié trois observations d'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.

## **5. Des caractéristiques thérapeutiques:**

Dans notre série le traitement de choix chez l'adulte reste la doxycycline 84% des cas.

La josamycine a été utilisé chez 5% des cas ; qui sont tous des enfants de moins de 8 ans vue la contre-indication des cycline a cette age.

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

## 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 San guineus* ainsi que l'augmentation du nombre des chiens errants, de rongeurs et la migration de ces derniers.

Une analyse spécifique et rationnelle des cas cliniques ainsi que l'identification des bactéries permet de faire le point sur la situation épidémiologique actuelle des différentes formes de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. L'analyse des fluctuations interannuelles d'endémicité repose sur une collecte régulière des données dans les différentes régions concernées par la maladie.

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

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

Les enquêtes de séroprévalence ont démontré que la fièvre boutonneuse méditerranéenne est présente aussi bien en ville que dans les zones rurales.

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

Toutes ces données incitent à impliquer les pouvoirs publics et des équipes pluridisciplinaires, à savoir des vétérinaires pour la recherche de la FBM chez le chien et leur

prise en charge, ainsi que des 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. Les chiens positifs devraient être euthanasiés.

## 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 FBM est connue en Algérie depuis le XXème siècle, elle constitue un véritable problème de santé publique.

La maladie n'est pas contagieuse et ne nécessite pas d'isolement.

Sa déclaration reste obligatoire.

La fièvre boutonneuse méditerranéenne a une fausse réputation de bénignité.

Une prédominance masculine a été notée 78%.

La maladie prend un caractère saisonnier, prédominant en période estivale. En effet, 95% des cas sont observés entre les mois de Mai et Octobre.

# BIBLIOGRAPHIE

# BIBLIOGRAPHIE

- [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] Roveery C, Raoult D.  
Mediterranean spotted fever. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22:515-30,ix.
- [3] Botelho-Nevers E, Roveery 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, Eremeeva 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: 77.
- [9] Raoult D. Rickettsioses and ehrlichioses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice in Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone. 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* 2000; 293: 2093-98.
- [13] Socolovschi et al., 2008.

- [14] Camicas et al., 1998.
- [15] Raoult D, Brouqui P. ParisElsevier, 1998: 77.
- [16] Halos.2005 ; Pérez-Eid, 2007.
- [17] Parola et Raoult, 2001 ; Estrada pena et al.2004. Médicochirurgicale. 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-epidemica 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. Parasitenkd, 1984, 70, 265-270.
- [24] PUNDA V., MILAS I., BRADDARIL N., et al. Mediteranska pjegave groznica u jugoslaviji. Lij. Vjes., 1984, 106, 286-288.
- [25] RAOULT D., NICOLAS D., DE MICCO 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.
- [27] Estudio epidemiológico de las rickettsiosis en la provincia de Sevilla, basado en la reacción 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., Wissemann 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 Venereol* 1983 ; 110: 909-914.
- [53] Raoult D, Gallais H, Ottomani A, Resch JP, Tichadou D, DeMicco 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.-S., and Murphy, K. M. 1993. Development of TH 1 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:
- [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- $\gamma$ , *Exp. Med.* 171: 1141-1154.
- [68] Ohga, S., Yoshikai, Y., Takeda, Y., Hiromatsu, K., and Nomoto, K. 1990.
- [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. *Mediterranean 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 boutonuse 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 boutonuse 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 boutonuse). *Trop Geogr Med* 1982 ; 34 : 268-271.
- [77] Poinso R. L'encéphalite boutonuse. *Presse Med* 1939 ; 59 : 1159-1161.
- [78] Scaffidi A, Furitano G, Scaffidi L. Cardiovascular compromise and complications in Mediterranean boutonuse 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; 35: 845-850.
- [81] Raoult D, Jean-Pastor M-J, Xeridat B, Garnier J-M, Weiller P-J, Garcin G, et al. La fièvre boutonuse méditerranéenne : à propos de 154 cas récents. *Ann Dermatol Venereol* 1983 ; 110: 909-914.
- [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) : 993-997.
- [83] Struillou L, Raffi F. Méningo-encéphalites. *Rev Prat* 2001 ; 51: 608-613.
- [84] Raoult D, Gallais H, Ottomani A, Resch JP, Tichadou D, De Micco P, et al. Formes malignes de la fièvre boutonuse méditerranéenne. À propos de six cas. *Presse Méd* 1983 ; 112: 2375-2378.
- [85] AUGIER P., COSSA P. Syndrome d'encéphalite avec rigidité pallidale au cours d'une fièvre boutonuse 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 boutonuse méditerranéenne (à propos Maroc). *Méd* 1992; 14: 47-49.

- [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. *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 boutonnière 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 boutonnière 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. Med Hyg 1983 ; 41:1013-6.
- [103] Benhammou B, Balafrej A, Mikou N. Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne révélée par une atteinte neurologique grave. Arch Fr Pediatr 1991 ; 48 : 635-6.
- [104] Texier P, Rousselot JM, Quillerou D, et al. Fièvre boutonneuse méditerranéenne. À nouveau-né. Arch Fr Pediatr 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 microimmunofluorescence. *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 of ciprofloxacin on *Rickettsia conorii*-infected cells 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 R, Herrero-Herrero JL. Deleterious effect of trimethoprim sulfamethoxazole in Mediterranean spotted fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 ; 36: 1342-4.
- [151] Hyvernats 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. Dermatoses 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 chez l'homme P40.

## REFERENCES DES FIGURES

Figure 1 : G. BLANC et J. CAMINOPETROS.

Figure 2 : Ogata et al., 2001.

Figure 3 : Les Rhipicephalus du groupe sanguineus : espèces africaines (Acariens : Ixodoidea). Par P. C. MOREL et G. VASSILIADES.

Figure 4 : Les Rhipicephalus du groupe sanguineus : espèces africaines (Acariens :Ixodoidea). Par P. C. MOREL et G. VASSILIADES.

Figure 5 : Les Rhipicephalus du groupe sanguineus : espèces africaines (Acariens :Ixodoidea). Par P. C. MOREL et G. VASSILIADES.

Figure 6 : Les Rhipicephalus du groupe sanguineus : espèces africaines (Acariens :Ixodoidea). Par P. C. MOREL et G. VASSILIADES.

Figure 7 : Extrait de <http://www.gefor.4t.com/bacteriologia/rickettsiaconorii.html>.

Figure 8 : Extrait de [http://www.cliniqueveterinairecalvisson.com/article\\_veterinaire72-12-piroplasmose-ehrlichioses-et-autres-maladies-transmises-par-les-tiques](http://www.cliniqueveterinairecalvisson.com/article_veterinaire72-12-piroplasmose-ehrlichioses-et-autres-maladies-transmises-par-les-tiques).

Figure 9 : Extrait de [www.vet-lyon.fr](http://www.vet-lyon.fr).

Figure 10 : Extrait de [www. Lymeaware.fr](http://www.Lymeaware.fr).

## **REFERENCES DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Extrait de <http://www.cdc.gov/rmsf/>.

Tableau 2 : D'après Camicas et al, 1998

Tableau 3 : Extrait de <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/5/11>.

Tableaux 4 : Score pour l'aide au diagnostic de la fièvre boutonneuse méditerranéenne.