

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou

Faculté de médecine de Tizi-Ouzou



Thèse de Doctorat d'Etat en Sciences Médicales  
Maladies infectieuses

---

**PLACE DES RICKETTSIOSES PARMIS LES FIEVRES  
ERUPTIVES DANS LA WILAYA DE TIZI OUZOU**

---

Présentée par : Dr. BOUCHAIB HAYET

Maître assistante hospitalo-universitaire

Soutenue publiquement le :16-01-2019

Composition du jury :

Pr. AMRANE Achour	Directeur de thèse
Pr. NOUASRIA Boubaker	Président du jury
Pr. AFIRI Malika	Membre
Pr. TOUDEFT Fadhila	Membre
Pr. BITAM Idir	Membre

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

---

**UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI – TIZI OUZOU**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

PLACE DES RICKETTTSIOSES PARMIS LES FIEVRES  
ERUPTIVES DANS LA WILAYA DE TIZI OUZOU

Guérir parfois, soulager souvent, écouter toujours

LOUIS PASTEUR

Un merci à mes proches,

A mon mari, merci pour ton soutien indéfectible.

A mes garçons, Ramy et Anis, vous êtes ma plus belle réussite.

A ma mère et à mon père, vous m'avez transmis les valeurs simples et essentielles de la vie, telles que l'humilité, l'honnêteté et l'amour du travail. Ces valeurs sont primordiales pour moi et j'essaie de les transmettre à mes enfants. Merci pour TOUT.

A mon frère et à mes sœurs, merci pour vos encouragements.

A mon beau père, merci sincèrement pour ton soutien.

A ma belle famille.

## *Remerciements*

*Tout d'abord, j'adresse toute ma reconnaissance à mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Amrane Achour, d'avoir dirigé ce travail de thèse. Je vous remercie pour vos conseils, vos corrections attentives, et votre disponibilité. Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance envers vous.*

*Je tiens également à remercier le Président de Jury, Monsieur le Professeur Nouasria Boubaker pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Monsieur, Vous m'avez fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous adresse ici l'expression de mon plus grand respect et ma gratitude.*

*Je remercie Madame le Professeur Afiri Malika, d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je la remercie sincèrement pour son soutien et sa bienveillance.*

Je remercie Madame le Professeur Toudeft Fadhila d'avoir accepté d'évaluer ce travail mais aussi pour ses précieux conseils en épidémiologie.

Mes sincères remerciements vont également à Monsieur le Professeur Bitam Idir, d'avoir accepté de juger ce travail. Je souhaite également lui faire part de mon immense gratitude pour son aide précieuse dans la réalisation de ce travail.

Je tiens aussi à remercier,

Monsieur le Professeur Philippe Parola , vous m'avez accueillie dans votre équipe au sein de l'URMITE de Marseille et vous avez été d'une grande générosité scientifique. Vous avez contribué largement à la réalisation de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

Un merci particulier à Maureen Laroche. Je te remercie pour ton soutien et ta disponibilité. Travailler avec toi fut un réel plaisir.

Je tiens à remercier Monsieur le Professeur Didier Raoult qui a bien voulu m'accueillir au sein de l'URMITE. Ce travail a pu être réalisé grâce à la précieuse collaboration scientifique de votre équipe. Soyez assuré de mon profond respect.

Au personnel médical et paramédical du service de maladies infectieuses du CHU de Tizi-Ouzou pour leurs efforts afin que ce travail aboutisse.

A tous mes amis, qui m'ont encouragée et soutenue le long de ce chemin.

## TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux.....	14
Liste des figures.....	16
Liste des graphes.....	17
Liste des images.....	20
Sigles et abréviations.....	23
I.Introduction-problématique.....	25
II. Données théoriques.....	32
2. 1. Historique des rickettsioses : Des rickettsioses à la rickettsiologie.....	32
2.1.1. L'histoire des rickettsioses.....	32
2.1.1.1. Premières descriptions des rickettsioses.....	32
2.1.1.2. Les grandes épidémies de typhus exanthématique du XX e siècle.....	33
2.1.1.3. Histoire des rickettsioses en Algérie.....	33
a. Histoire du typhus exanthématique en Algérie.....	33
b. Histoire de la fièvre boutonneuse méditerranéenne en Algérie.....	36
2. I.2. Premières découvertes .....	37
2.1.3. La rickettsiologie moderne.....	41
2.1.4. Nouvelles rickettsioses.....	42
2.2. Données théoriques actuelles.....	43
2.2.1.Bactériologie.....	43
2.2.2. Taxonomie et classification.....	44
2.2.3. Pathogénie et physiopathologie des rickettsioses.....	47
2.2.4. Données épidémiocliniques des rickettsioses.....	49
2.2.4.1. Les rickettsies du groupe boutonneux à tiques.....	49

a. Arthropodes et rickettsies.....	49
b. Epidémiologie.....	50
c. Agents et maladies à travers le monde.....	53
d. Manifestations cliniques.....	53
e. Evolution et pronostic.....	57
2.2.4.2. Fièvre boutonneuse à puces.....	58
2.2.4.3. Rickettsiose vésiculeuse.....	59
2.2.4.4. Rickettsioses du groupe des typhus.....	59
a. Le typhus murin.....	59
a.1. Epidémiologie.....	59
a.2. Manifestations cliniques.....	60
b. Le typhus épidémique.....	60
b.1. Epidémiologie.....	60
b.2. Manifestations cliniques.....	61
2.2.5. Diagnostic.....	62
2.2.5.1. Sérologie.....	62
2.2.5.2. Culture.....	63
2.2.5.3. Coloration et immuno-détection.....	63
2.2.5.4. Biologie moléculaire.....	63
2.2.5.5. Critères et scores diagnostiques.....	64
2.2.5.6. Les arthropodes comme outils diagnostiques.....	65
2.2.6. Traitement des rickettsioses.....	65
2.2.7. Prévention.....	66
2.2.7.1. Vaccination.....	66
2.2.7.2. Lutte et protection anti-vectorielle.....	66
2.2.8. Conclusion .....	67

III. Caractéristiques générales de la wilaya de Tizi-Ouzou.....	67
3.1. Sur le plan géographique.....	67
3.2. Sur le plan administratif et démographique.....	68
3.3. Sur le plan climatique.....	69
IV. Données pratiques.....	72
4.1. Objectifs de l'étude.....	72
4.1.1. Objectif principal.....	72
4.1.2. Objectifs secondaires.....	72
4.2. Matériel et méthodes.....	72
4.2.1. Type d'étude.....	72
4.2.2. Durée de l'étude.....	72
4.2.3. Population étudiée et recrutement .....	72
4.2.3.1. Recrutement des patients et lieux de l'étude.....	72
4.2.3.2. Nombre de patients prévus .....	72
4.2.3.3. Critères d'inclusion .....	73
4.2.3.4. Critères de non-inclusion .....	73
4.2.4. Moyens.....	73
4.2.4.1. Moyens humains.....	73
4.2.4.2. Moyens matériels.....	74
a. Produits consommables.....	74
b. Produits non consommables.....	74
4.2.5. Fiche d'enquête.....	75
4.2.6. Déroulement de l'enquête.....	76
4.2.6.1. Phase préparatoire.....	76
4.2.6.2. Phase de réalisation.....	76

4.2.7. Recueil et traitement des données.....	82
4.2.7.1. Traitement des résultats.....	82
4.2.7.2. Description des méthodes statistiques.....	82
4.3. Résultats.....	83
4.3.1. Description de la population d'étude.....	83
4.3.1.1. Répartition des patients par âge et par sexe.....	83
4.3.1.2. Répartition des patients selon la commune de résidence.....	85
4.3.1.3. Répartition temporelle.....	85
4.3.1.4. Répartition des patients à l'inclusion en fonction de la prise d'antibiotiques.....	86
4.3.2. Rickettsioses confirmées.....	87
4.3.2.1. Méthodes diagnostiques de confirmation.....	87
a. Immunofluorescence indirecte (IFI).....	87
a.1. Immunofluorescence indirecte IFI 1 (IPA).....	87
a.2. Immunofluorescence indirecte 2 (URMITE).....	88
a.3. Espèces rickettsiennes identifiées par Immunofluorescence indirecte.....	92
b. PCR.....	93
c. Rickettsioses confirmées par IFI associée à la PCR .....	95
4.3.3. Résultats épidémiologiques .....	95
4.3.3.1. Répartition géographique.....	95
4.3.3.2. Répartition mensuelle.....	97
4.3.3.3. Température extérieure, précipitations et rickettsioses.....	98
4.3.3.4. Répartition par âge et par sexe.....	100
4.3.3.5. Evaluation du risque d'apparition et de développement des rickettsioses.....	100.
a. Notion de contact avec un animal.....	100
b. Type du contact.....	101

c. Notion de morsure de tiques.....	102
4.3.3.6. Cas groupés.....	102
4.3.3.7. Répartition des cas selon le terrain.....	102
4.3.3.8. Répartition selon la profession.....	103
4.3.4. Répartition des cas selon la prise de médicaments avant l'inclusion dans l'étude.....	104
4.3.4.1. Répartition selon la prise d'antibiotiques .....	104
4.3.4.2. Répartition selon la prise de corticoïdes.....	105
4.3.5. Résultats cliniques.....	105
4.3.5.1. Répartition des cas selon le délai de consultation.....	105
4.3.5.2. Mode de début.....	106
4.3.5.3. Signes généraux et fonctionnels.....	106
4.3.5.4. L'éruption cutanée.....	107
a. Aspect de l'éruption.....	107
b. Intensité de l'éruption.....	115
c. Siège de l'éruption.....	118
4.3.5.5. Portes d'entrée.....	119
a. Porte d'entrée cutanée.....	119
a.1. Aspect de la porte d'entrée cutanée.....	119
a.2. Nombre de portes d'entrée cutanée.....	122
a.3. Siège de la ou des porte (s) d'entrée cutanée.....	127
b. Porte d'entrée conjonctivale.....	135
4.3.5.6. Signes cliniques extra-cutanés.....	137
a. L'atteinte neurologique.....	137
b. L'atteinte digestive.....	140
c. L'atteinte cardio-vasculaire.....	142
d. L'atteinte rénale.....	143

e. Les œdèmes.....	143
f. L'atteinte respiratoire.....	144
g. Le syndrome hémorragique.....	144
h. L'atteinte oculaire .....	144
i. Les adénopathies.....	145
4.3.6. Résultats para-cliniques .....	146
4.3.6.1. Résultats de l'exploration électrique.....	146
a. Electrocardiogramme.....	146
b. Electroencéphalogramme.....	147
c. Electromyogramme.....	147
4.3.6. 2. Résultats de l'imagerie.....	148
a. Radiographie thoracique.....	148
b. Echocardiographie.....	150
c. Echographie abdominale.....	150
4.3.6.3. Résultats biologiques.....	151
a. Hémogramme.....	151
a.1. Formule leucocytaire.....	151
a.2. Taux de plaquettes.....	151
a.3. Taux d'hémoglobine.....	153
b. Examens biochimiques.....	153
b.1. Proteine C réactive.....	153
b.2. Bilan hépatique.....	154
b.3. Fonction rénale.....	154
b.4. Ionogramme sanguin.....	154
b.5. Protidémie.....	155
b.6. Calcémie.....	155
b.7. Le taux de prothrombine.....	155

b.8. Recherche d'hématurie et de Proteinurie.....	155
4.3.7. Traitement.....	156
4.3.7.1. Traitement curatif.....	156
4.3.7.2. Traitement symptomatique.....	157
4.3.8. Formes cliniques.....	168
4.3.8.1. Formes cliniques selon la gravité.....	158
a. Les formes communes de rickettsiose.....	158
b. Les formes graves.....	158
b.1. Formes sévères.....	158
b.2. Formes malignes.....	160
4.3.8.2. Formes graves de rickettsioses selon l'existence d'une co-morbidité..	161
4.3.8.3. Formes selon le terrain.....	165
a.L'enfant.....	165
b. La femme enceinte.....	166
c. L'infection par le VIH.....	167
4.3.9. Evolution.....	167
4.3.9.1.Evolution favorable.....	167
4.3.9.2. Délai d'obtention de l'apyrexie.....	168
4.3.9.3. Complications.....	168
4.4. DISCUSSION.....	172
4.5. Conclusion.....	201
4.6. Recommandations.....	202
Références bibliographiques.....	204
Annexes.....	217

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Espèces de rickettsies responsables de rickettsioses humaines présentes au Maghreb.....	26
Tableau 2 : Liste chronologique des rickettsioses identifiées.....	43
Tableau 3 : Score diagnostique de la fièvre boutonneuse méditerranéenne.....	64
Tableau 4 : Tableau climatologique de Tizi-Ouzou (Période 2001-2015).....	70
Tableau 5 : Echéancier de l'étude.....	76
Tableau 6 : Tableau récapitulatif des résultats de la sérologie par IFI réalisée à l'IPA.....	90
Tableau 7 : Tableau récapitulatif des résultats de la sérologie par IFI réalisée à l'URMITE.....	91
Tableau 8 : Répartition des cas de rickettsiose confirmée par q PCR et/ou sérologie IF par commune dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014 .....	96
Tableau 9 : Répartition des cas de rickettsiose selon le terrain de survenue, dans la wilaya de Tizi-Ouzou.....	103
Tableau 10 : Répartition selon le siège de la porte d'entrée des patients atteints de rickettsiose, dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	127
Tableau 11 : Répartition selon les formes sévères observées des patients atteints de rickettsiose, dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	159
Tableau 12 : Répartition selon les complications observées des patients atteints de rickettsiose, dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	169
Tableau 13 : Age et sex-ratio enregistrés dans différentes séries publiées dans la littérature.....	175
Tableau 14 : Revue de la littérature du lieu de résidence. ....	176
Tableau 15 : Fréquence des signes physiques chez les patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	179

Tableau 16 : Localisation de l'escarre d'inoculation d'après les études publiées.....	180
Tableau 17 : Atteinte digestive d'après les études publiées.....	181
Tableau 18 : Résultats de l'hémogramme et du bilan biologique d'après les études publiées.....	185
Tableau 19 : Résultats d'enquêtes sérologiques sur la présence d'Ac dirigés contre les rickettsies chez des patients présentant une fièvre d'origine inconnue. ....	194
Tableau 20 : Prévalence (%) des espèces de rickettsies identifiées par pays ....	197

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Extrait de «la revue chronologique sur la transmission et la conservation naturelles des typhus » .....	40
Figure 2 : Arbre phylogénétique à base de séquences génomiques des espèces de Rickettsia.....	46
Figure 3 : Trois tiques vectrices des rickettsioses du groupe boutonneux.....	51
Figure 4 : Situation géographique de la Wilaya de Tizi-Ouzou.....	68
Figure 5 :Découpage administratif de la Wilaya de Tizi-Ouzou (Source ONS 1984).	69
Figure 6 : Communes de résidence de la population de l'étude, dans la wilaya de Tizi-Ouzou, durant la période 2012-2014.....	84
Figure 7 : Répartition géographique des cas de rickettsiose confirmés, dans la wilaya de Tizi-Ouzou, durant la période 2012-2014.....	96
Figure 8 : Rickettsies du groupe boutonneux à tiques en Afrique du Nord.....	197

## LISTE DES GRAPHES

Graphe 1 : Répartition des cas de fièvre éruptive selon l'âge et par sexe dans la wilaya de Tizi-Ouzou, durant la période 2012-2014.....	83
Graphe 2 : Répartition des cas de fièvre éruptive selon la commune de résidence dans la wilaya de Tizi-Ouzou, durant la période 2012-2014.....	85
Graphe 3 : Répartition des cas de fièvre éruptive selon l'année d'inclusion dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	85
Graphe 4 : Répartition des cas de fièvre éruptive selon la prise d'antibiotique à l'inclusion dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	86
Graphe 5 : Répartition des cas de fièvre éruptive selon les molécules antibiotiques prescrites avant l'inclusion dans l'étude dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	87
Graphe 6 : Répartition des cas de fièvre éruptive selon la confirmation sérologique par IFI dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	89
Graphe 7 : Répartition des cas de rickettsiose confirmée par IFI, selon la date de réalisation du prélèvement (premier ou second prélèvement) dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	89
Graphe 8 : Répartition des cas de rickettsiose confirmée par IFI, selon les espèces rickettsiennes identifiées dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	92
Graphe 9 : Illustration des résultats de la q PCR dans notre étude.....	93
Graphe 10 : Illustration des courbes d'amplifications obtenues lors d'une PCR quantitative sur 2 échantillons dosés en duplicat.....	94
Graphe 11 : Répartition mensuelle des cas de rickettsiose confirmés dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	97
Graphe 12 : Diagramme de Gaussen, Tizi-Ouzou, 2012-2013-2014.....	98
Graphe 13 : Variations mensuelles des températures minimales et maximales et nombre de cas de rickettsioses observés dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	99
Graphe 14 : Cumul annuel des précipitations et le nombre de cas de rickettsioses dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	99

Graphe 15 : Répartition par âge et sexe des cas de rickettsioses dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	100
Graphe 16 : Répartition selon la notion de contact avec un animal des cas de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	101
Graphe 17 : Répartition selon l'animal cité des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	101
Graphe 18 : Répartition selon le type de contact avec l'animal des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	102
Graphe 19 : Répartition selon la profession des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	103
Graphe 20 : Répartition selon les molécules antibiotiques prescrites avant l'inclusion dans l'étude des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	104
Graphe 21 : Répartition selon le délai (jours) entre le début de la symptomatologie et l'entrée dans l'étude des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	105
Graphe 22 : Répartition selon le mode de début des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	106
Graphe 23 : Répartition selon les principaux signes généraux et fonctionnels observés des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	107
Graphe 24 : Répartition selon les aspects de l'éruption observés des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	108
Graphe 25 : Répartition selon l'intensité de l'éruption observée des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	116
Graphe 26 : Répartition selon la présence de la porte d'entrée des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	119
Graphe 27 : Répartition selon l'aspect de la porte d'entrée des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	120
Graphe 28 : Répartition selon les manifestations extra-cutanées observées des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	146
Graphe 29 : Répartition selon les anomalies du tracé ECG observées des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	147

Graphe 30 : Répartition selon les images radiologiques pulmonaires observées des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	148
Graphe 31 : Répartition selon les résultats de l'échographie abdominale des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	150
Graphe 32 : Répartition selon le taux de leucocytes observé des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	151
Graphe 33 : Répartition selon le taux le taux de plaquettes observé des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	152
Graphe 34 : Répartition selon la gravité de la thrombopénie des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	152
Graphe 35 : Répartition selon le taux d'hémoglobine observé des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	153
Graphe 36 : Répartition selon le taux de CRP des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	154
Graphe 37 : Répartition selon le taux de prothrombine observé des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	155
Graphe 38 : Répartition selon les antibiotiques prescrits des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	156
Graphe 39 : Répartition selon la gravité des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	158
Graphe 40 : Répartition selon les formes sévères observées des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	159
Graphe 41 : Répartition selon les signes cliniques observés des patients atteints de rickettsiose maligne dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	161
Graphe 42 : Répartition selon l'évolution des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.....	168

## LISTE DES IMAGES

Image 1 : Rickettsies colorées par la méthode de Gimenez.....	42
Image 2 : Rhipicephalus sanguineus, vecteur de la fièvre boutonneuse méditerranéenne due à Rickettsia conorii.....	52
Image 3 : Ixodes ricinus .....	52
Image 4 : Femelle d'Ixodes ricinus après un repas sanguin.....	53
Image 5 : Eruption maculo- papuleuse.....	54
Image 6 : Escarre d'inoculation.....	54
Image 7 : Technique de prélèvement de l'escarre à l'écouvillon (1).....	79
Image 8 : Technique de prélèvement de l'escarre à l'écouvillon (2).....	79
Image 9 : Aspect maculo-papuleux observé au niveau du tronc (1).....	109
Image 10 : Aspect maculo-papuleux observé au niveau du tronc (2).....	110
Image 11 : Aspect maculo-papuleux observé au niveau du tronc (3).....	110
Image 12 : Aspect maculo-papuleux observé au niveau du dos (1).....	111
Image 13: Aspect maculo-papuleux observé au niveau du dos (2).....	111
Image 14 : Aspect maculo-papuleux observé au niveau des membres supérieurs.....	112
Image 15 : Aspect maculo-papulo-nodulaire observé au niveau des membres supérieurs .....	112
Image 16: Aspect maculo-papulo-nodulaire observé au niveau de l'épaule et du membre supérieur droits.....	113
Image 17 : Aspect maculo-papuleux observé au niveau des membres inférieurs...	113
Image 18: Aspect maculo-papuleux et purpurique observé au niveau des membres inférieurs .....	114
Image 19 : Aspect maculo-papuleux et purpurique observé au niveau des membres inférieurs .....	114

Image 20 : Aspect purpurique observé au niveau des membres inférieurs.....	115
Image 21: Eruption d'intensité modérée (1) .....	115
Image 22 : Eruption d'intensité modéré (2) .....	116
Image 23 : Eruption d'intensité discrète.....	117
Image 24 : Eruption d'intensité profuse.....	117
Image 25 : Atteinte des paumes des mains.....	118
Image 26 : Atteinte de la plante des pieds.....	118
Image 27 : Escarre observée au niveau axillaire.....	120
Image 28 : Escarre observée au niveau de l'abdomen.....	121
Image 29 : Escarre du tiers inférieur de la jambe gauche.....	121
Image 30 : Porte d'entrée de type « furoncle » au niveau de la cuisse droite.....	122
Image 31 :Escarre unique observée au niveau de la région basi-thoracique droite	122
Image 32 : Escarre unique observée au niveau du flanc gauche.....	123
Image 33 : Deux escarres observées au niveau de l'extrémité supérieure du bras gauche.....	123
Image 34 : Deux escarres observées au niveau de la racine de la cuisse droite...	124
Image 35 : Trois petites escarres contigües observées au niveau de la région basi- thoracique gauche.....	124
Image 36 : Trois escarres observées au niveau du membre supérieur gauche.....	125
Image 37 : Trois escarres observées au niveau de l'abdomen.....	125
Image 38 : Sept escarres observées chez une seule patiente.....	126
Image 39 : Escarre observée au niveau du tronc.....	128
Image 40 : Escarre observée au niveau du sein gauche.....	128
Image 41 : Escarre observée au niveau du sein droit.....	129
Image 42 : Escarre observée au niveau de l'épaule droite.....	129
Image 43 : Escarre axillaire droite.....	130
Image 44 : Escarre axillaire gauche.....	130

Image 45 : Escarre inguinale gauche.....	131
Image 46 : Escarre inguinale droite.....	131
Image 47 : Escarre au niveau du tiers inférieur de la jambe droite .....	132
Image 48 : Escarre observée au niveau de la cuisse gauche.....	132
Image 49 : Escarre observée au niveau du tiers inférieur de la cuisse droite.....	133
Image 50 : Escarre scrotale.....	133
Image 51 : Escarre observée au niveau du cou.....	134
Image 52 : Escarre observée au niveau de la fesse droite.....	134
Image 53 : Conjonctivite bilatérale (1).....	135
Image 54 : Conjonctivite bilatérale (2).....	135
Image 55 : Conjonctivite unilatérale gauche (1).....	136
Image 56 : Conjonctivite unilatérale gauche (2).....	136
Image 57 : Aspect d'encéphalite du lobe temporal gauche à l'IRM cérébrale.....	138
Image 58 :Paralysie faciale périphérique observée chez une fillette de 11 ans (1)	139
Image 59 :Paralysie faciale périphérique observée chez une fillette de 11 ans (2)	140
Image 60 : Ictère conjonctival (1).....	141
Image 61 : Ictère conjonctival (2).....	141
Image 62 : Phlébite du membre supérieur gauche chez une personne vivant avec le VIH.....	143
Image 63 : Uvéite.....	145
Image 64 : Pleurésie gauche.....	149
Image 65 : Pleuropneumopathie gauche.....	149
Image 66 : Syndrome interstitiel.....	149
Image 67 : Pneumopathie alvéolaire droite.....	149
Image 68 : Patient présentant une forme maligne de FBM (1).....	165
Image 69 : Patient présentant une forme maligne de FBM (2).....	165

## SIGLES et ABREVIATIONS

AC : Adsorption croisée

ACFA : Arythmie complète par fibrillation auriculaire

AINS : Anti inflammatoires non stéroïdiens

AIT : Accident ischémique transitoire

ATB : Antibiotiques

AVC : Accident vasculaire cérébral

BPCO : Broncho pneumopathie chronique obstructive

CNRr : Centre national de référence des rickettsioses (France)

CRP : Protéine C réactive

DDT : Dichloro Diphényl Trichloro éthane

DID : Diabète insulino-dépendant

ECG : Electrocardiogramme

EDTA : Ethylène Diamine Tétra Acétique

EEG : Electroencéphalogramme

EMG : Electro myogramme

EPH : Etablissement public hospitalier

EPSP : Etablissement public de santé de proximité

FID : Fosse iliaque droite

FPMR : Fièvre pourprée des montagnes rocheuses

GB : Globules blancs

GC : Guanine- Cytosine

GFB: Groupe des fièvres boutonneuses

GT : Groupe des typhus

Hb : Hémoglobine

HTA : Hypertension artérielle

IF : Immuno-fluorescence

IFA : Immunofluorescence multi-antigène  
IFI : Immunofluorescence indirecte  
INSP : Institut National de Santé Publique  
IPA : Institut Pasteur d'Algérie  
IRM : Imagerie par résonance magnétique  
LAR : Lymphantis associated rickettsia  
LCR : Liquide céphalo rachidien  
MDO : maladie(s) à déclaration obligatoire  
MLST : Multi locus sequence typing  
MST : Multi spacer typing  
OAP : Oedème aigu du poumon  
OMI : Oedèmes des membres inférieurs  
ONS : Office National des Statistiques  
ORL : Oto-rhino-laryngologie  
PCR : Polymérase chain reaction  
PL : Ponction lombaire  
PRNA : Polyradiculonévrite aiguë  
qPCR : PCR quantitative  
R : *Rickettsia*  
REM : Relevé épidémiologique mensuel  
Rh: Rhipicephalus  
SCA: Surface Cell Antigen  
TDM: Tomo densitométrie  
TP : Taux de prothrombine  
URMITE: Unité de recherches de maladies infectieuses et tropicales émergentes.  
WB: Western blot  
WF: Weil-Félix

### I. Introduction - problématique:

Divers pays dans le monde ont été confrontés à l'émergence et à la réémergence de plusieurs pathologies zoonotiques vectorielles [1]. La plupart de ces maladies sont actives et font peser sur l'humanité une menace importante. C'est le cas, notamment des rickettsioses, dont l'incidence est en hausse dans de nombreuses régions du globe [2 ; 3]. Ces maladies infectieuses, que l'on croyait maîtrisées, continuent de poser des problèmes épidémiologiques mais aussi socio-économiques. Les progrès des techniques microbiologiques ont, en effet, contribué à l'identification de nouveaux microorganismes, à l'élaboration d'une nouvelles classification et, à la description de nouvelles formes. Ainsi, le genre *Rickettsia* (R) de la famille des *Rickettsiaceae* au sein l'ordre des *Rickettsiales* [4 ; 5] compte aujourd'hui de nouvelles espèces : *R.africae* (épidémie au Zimbabwe), *R. japonica* (fièvre boutonneuse japonaise décrite depuis 1996), *R. hanae* (fièvre des Iles Flinders en 1991).

*R.prowaseckii*, agent du typhus historique, connu depuis l'antiquité et révélé au XVe siècle, resurgit sous forme de flambées meurtrières à l'occasion de conflits et de déplacements de personnes comme au Burundi en 1993 et en République du Congo avec plus de 100 000 cas notifiés [6-8].

Les rickettsioses sont d'une grande originalité, regroupant des pathologies à la fois très anciennes et des pathologies émergentes [9]. Ce sont à la fois des infections d'hier, d'aujourd'hui et de demain et, à ce titre intéressent l'épidémiologiste, les unes pour l'exemple, les autres pour une mise en garde.

Le genre *Rickettsia* comporte des espèces pathogènes responsables des rickettsioses boutonneuses et des typhus [10]. Ce sont des bactéries intra cellulaires strictes causant des lésions à type de vascularite responsables des manifestations cliniques et des anomalies biologiques [10]. Les rickettsies sont très répandues dans le monde animal et, leur transmission est assurée par des arthropodes, les tiques principalement, qui en constituent les vecteurs et parfois aussi les réservoirs. L'épidémiologie des rickettsioses est directement liée aux caractéristiques écologiques ou comportementales de ces vecteurs [11].

Les rickettsioses sont des maladies polymorphes et potentiellement mortelles. Certaines d'entre elles, comme la fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM), posent encore, à l'ère de l'antibiothérapie, un problème de santé publique [12].

En Algérie, les rickettsioses sont connues depuis le début du XXème siècle [13 ; 14] particulièrement le typhus exanthématique [14 - 18] et la FBM [15 ; 19 - 21], mais leur fréquence est mal appréciée. Peu de travaux ont été, en effet, consacrés à cette pathologie. Dans le même temps, les connaissances entomologiques n'ont cessé de progresser avec les isollements à partir de tiques et de puces [22 - 25], de différentes rickettsies pathogènes pour l'homme : *R.felis*, *R.conorii*, *R.aeschlimanii* et *R.massilia*.

## Introduction-problématique

Au cours des 20 dernières années, la rickettsiologie a connu, dans le monde, un essor considérable. Plusieurs espèces de rickettsies considérées non pathogènes pendant des décennies sont maintenant associées à des infections humaines, et de nouvelles espèces de *Rickettsia* de pathogénicité indéterminée continuent d'être détectés ou isolés des tiques et la connaissance des tableaux cliniques associés s'en est également trouvée améliorée [13]. Pendant longtemps, le diagnostic de rickettsiose était confirmé presque exclusivement par des méthodes sérologiques. Les progrès remarquables enregistrés ont permis l'identification de nouvelles rickettsies, une meilleure connaissance des espèces déjà connues et de l'épidémiologie des rickettsies. Cela a été, en effet, rendu possible avec l'utilisation large des techniques de culture cellulaire et de biologie moléculaire notamment la Polymérase chain reaction (PCR), la PCR quantitative (qPCR) [2] et la PCR en temps réel [26] à partir de prélèvements humains dont l'écouvillonnage d'escarres cutanées [27 ; 28] .

Au plan épidémiologique, jusqu'en 1997, les spécialistes étaient persuadés que les rickettsies étaient spécifiques d'un seul vecteur et que les rickettsies associées aux tiques décrites sur un continent étaient absentes des autres continents [10 ; 29]. Aujourd'hui, il apparaît que les différentes espèces peuvent être associées à plusieurs vecteurs arthropodes et que leur répartition géographique est plus large que prévue.

Au Maghreb, plusieurs rickettsies ont été décrites. (tableau 1)

Tableau 1 : Espèces de rickettsies présentes au Maghreb [Réf 1]

Espèces ou souches de <i>Rickettsia</i>	Vecteurs (tiques) confirmés ou potentiels	Observation(s)	Distribution géographique
<i>Rickettsia aeschlimannii</i>	<i>Hyalomma detritum</i> , <i>Hyalomma marginatum</i> , <i>Hyalomma aegyptium</i> , <i>Hyalomma marginatum rufipes</i> , <i>Hyalomma dromedari</i> , <i>Hyalomma truncatum</i>	Isolées chez l'homme en Tunisie et en Algérie et dans des tiques en Algérie, Maroc, Tunisie, et Egypte	Afrique du Nord
<i>Rickettsia africae</i>	<i>Hyalomma dromedarii</i>	Pas de cas humains; isolées dans les tiques de dromedaire dans le sub-Sahara Algérien et en Egypte	Afrique du Nord
<i>Rickettsia conorii</i> subsp. <i>Conorii</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Cas humains de Fièvre boutonneuse méditerranéenne. Isolée dans la tique brune dans toute l'Afrique du Nord.	Afrique du Nord

## Introduction-problématique

<i>Rickettsia massiliae</i>	Rhipicephalus sanguineus, Rhipicephalus turanicus	Aucun cas humain; détecté chez Rhipicephalus spp. en Algérie, au Maroc et en Tunisie.	Afrique d nord
<i>Rickettsia felis</i>	Ctenocephalides felis	Fievre boutonneuse	Afrique du nord
<i>Rickettsia typhi</i>	Puce du rat	Typhus murin	Afrique d nord
<i>Rickettsia prowazakii</i>	Pediculus human corporis	Typhus épidémique	Afrique d nord
<i>Rickettsia sibirica</i> subsp. mongolitimonae	Hyalomma sp.	Rapporté au Moyen Orient	Afrique du nord
<i>Rickettsia slovaca</i>	Dermacentor marginatus	SENELAT (TIBOLA DEBONEL); pas de cas humains; détecté chez les tiques Dermacentor d'Algérie et du Maroc	Afrique du nord

Les rickettsioses sont des maladies infectieuses aiguës, exanthématiques, transmises par divers insectes hématophages. Ce sont des maladies réémergentes, polymorphes, potentiellement mortelles, très répandues dans le monde et, leur distribution géographique est inégale, d'un pays à l'autre et au sein d'un même pays, d'une région à l'autre. L'écologie de chaque espèce de rickettsie est directement liée à l'épidémiologie des pathologies associées. Ainsi, la bio écologie détermine la distribution géographique des rickettsioses, leur incidence, ainsi que les variations saisonnières. Les rickettsioses sont des maladies d'actualité et, les données de la littérature indiquent qu'on assiste actuellement à l'émergence et/ou la réémergence de ces pathologies à travers le monde.

Le Maghreb a été dans les années 1940 après l'Europe centrale une terre de prédilection du typhus exanthématique, l'une des maladies infectieuses les plus mortelles de l'histoire de l'humanité, devenue rare de nos jours. D'autres rickettsioses restent endémiques dans les pays du Maghreb, tout comme autour du bassin méditerranéen, notamment, le typhus murin et la FBM.

Dans le monde, la qualité de l'observation clinique et le développement des moyens de laboratoire ont permis la description d'un grand nombre de rickettsioses dites émergentes. La publication d'études entomologiques, sérologiques et cliniques ces

## Introduction-problématique

---

dernières années ont motivé un regain d'intérêt par la multitude des rickettsies identifiées.

Ces isollements ont été rendus possibles grâce à l'amélioration des méthodes diagnostiques. En effet, le diagnostic étiologique des rickettsioses dépend des moyens d'investigation disponibles en pratique quotidienne. En Algérie, la seule méthode diagnostique pratiquée est la sérologie par immunofluorescence indirecte (IFI) sur des échantillons de sérum qui reste la technique de référence pour le diagnostic des rickettsioses. Elle permet un diagnostic de genre, mais sa sensibilité et sa spécificité varient selon les espèces. L'IFI, en raison de réactions croisées, ne permet pas, dans la grande majorité des cas, de différencier les espèces de rickettsies à l'intérieur de chaque groupe boutonneux et typhus. L'IFI ne permet pas, par exemple, de distinguer le typhus murin du typhus exanthématique. En effet, les examens permettant de réaliser un diagnostic d'espèce ne sont pas encore mis en place comme les techniques de Western blot (WB) et d'adsorption croisée (AC), les méthodes moléculaires basées sur la polymérase chain reaction (PCR) et le séquençage de gènes cible, la culture de Prélèvements d'escarre et l'immunohistochimie.

En Algérie, peu de données sont disponibles sur les rickettsioses, en dehors du typhus épidémique et de la FBM. Bien qu'aucune étude sur le typhus exanthématique n'ait été menée depuis les années 1970 [18 ; 30] et qu'aucun cas n'ait été signalé depuis 1976 [30], la maladie a été de ce fait oubliée et méconnue, des études sérologiques, pourtant, confirment l'endémicité de cette rickettsiose.

La FBM, quant à elle, a été identifiée en 1927, et depuis son inscription dans le tableau des maladies à déclaration obligatoire (MDO) en 1990, l'Institut National de Santé Publique (INSP) recense annuellement 200 à 300 cas et, aucune région du pays n'est épargnée.

Cependant, peu d'études lui ont été consacrées probablement en raison de sa clinique évocatrice et sa bénignité [20]. De plus, la plupart des études antérieures ont inclu des cas non confirmés en laboratoire ou confirmés par le test de Weil-Félix (WF).

Des études sérologiques récentes, confirment, en effet, l'endémicité des rickettsioses en Algérie.

Entre 2000 et 2006, à Batna, une étude sérologique portant sur 173 sérums de malades présentant une éruption fébrile a montré que 48 (27.8 %) prélèvements étaient trouvés positifs en IFI pour les rickettsies du groupe boutonneux (*R. conorii*, *R. aeschlimannii*, *R. felis*, *R. typhi* et *R. prowazekii*) [31].

En 1999, un cas de typhus exanthématique a été publié à Marseille [32], chez un ressortissant algérien de retour d'un séjour à M'sila. Bien qu'actuellement rare dans sa forme épidémique, le typhus exanthématique qualifié d'historique continue à se manifester sporadiquement au Maghreb ce qui fait craindre un développement de la maladie parmi les populations exposées aux poux.

## Introduction-problématique

---

Quant au typhus murin, en dehors du travail mené par Tebbal dans les Aurès entre 1998 et 2002, qui a retrouvé sur 333 sérums une séroprévalence de 0.32% pour *R.typhi* [33], cette maladie est peu recensée dans le pays.

Au plan entomologique, ces examens ont permis à Bitam entre 2001 et 2003, chez *Rhipicephalus sanguineus*, la détection de l'ADN de *R.massiliae* un agent de la fièvre pourprée, de *R.aeschlimanii* et de *R. conorii* et de constater en 2003 que les puces du chat ont été infectées par *R.felis*, une rickettsie émergente [22 ; 23]. Entre 2005 et 2006, *R.monacensis* a été détectée, chez *Ixodes ricinus* notamment à Tizi-Ouzou, dans la commune de Bouzguène [24 ; 25] et en 2006, *Rickettsia slovaca*, l'agent de la lymphadénopathie à tiques [25] et *R. Helvetica* ont été à leur tour détectées par PCR à partir respectivement de *Dermacentor marginatus* et de *Ixodes ricinus* [25]. De 2012 à 2014, suite à des enquêtes de terrain, l'ADN rickettsien a été détecté et, les séquences du gène de la citrate synthase (gltA) suggèrent l'identification d'un nouveau groupe de *Rickettsia* pour la fièvre pourprée. Ces examens ont permis, récemment, l'isolement de plusieurs rickettsies comme *R. félis* et *R.aeschlimanii*.

Les études actuelles ont porté essentiellement sur la FBM qui connaît, de par le monde, un certain regain d'intérêt. Entre 1998-2002, dans la région des Aurès, Tebbal [33] a estimé la séroprévalence des infections à *R.conori* à 50 % chez des patients présentant une éruption fébrile. En 2004, Mouffok [34] à Oran, dans une étude portant sur 93 (74 hommes et 19 femmes) patients âgés en moyenne de 44.3 ans présentant une FBM cliniquement évocatrice a dénombré 3 cas de formes malignes ayant évolué vers le décès malgré une antibiothérapie adaptée. Selon cette auteure [35], l'incidence de la FBM dans l'ouest algérien a augmenté sensiblement passant de 0.1/100 000 habitants en 1993 à 13/100 000 habitants en 2005. En 2008, Mokrani [36] a rapporté deux cas d'infection à *R. aeschlimanii*.

Durant ces dernières années, nous avons constaté, dans le service de maladies infectieuses du CHU de Tizi-Ouzou une augmentation significative, entre les mois d'avril et novembre, du nombre d'éruptions fébriles dont on sait que la nature et la fréquence sont variables selon l'incidence de certaines maladies dans une région donnée. En effet, ces éruptions fébriles posent un véritable défi diagnostique même si, un certain nombre d'entre elles sont étiquetées fièvres boutonneuses cliniques.

Par ailleurs, aucun lien de causalité entre ces fièvres éruptives et les espèces de rickettsies n'a pu être établi à ce jour, par insuffisance d'un plateau technique adapté.

Le concours à la fois du service d'écologie des systèmes vectoriels de l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA) et de l'unité de recherche en maladies infectieuses et tropicales Emergentes (URMITE), du Centre National de Référence des rickettsioses (CNRr) de Marseille (France) permettra de le faire devant une éruption atypique, en l'absence de la tâche noire et de la pique d'un arthropode.

## Introduction-problématique

---

C'est pourquoi nous nous proposons, comme objectif principal, dans ce travail, de déterminer la place de l'étiologie rickettsienne parmi les éruptions fébriles observées dans la wilaya de Tizi Ouzou et ce sur une période de trois ans.

# Première partie : Données théoriques

## II. Données théoriques

### 2.1. Historique des rickettsioses : Des rickettsioses à la rickettsiologie

#### 2.1.1. L'histoire des rickettsioses

##### 2.1.1.1. Premières descriptions des rickettsioses

Des milliers d'années bien avant qu'Howard T. Ricketts ne montre entre 1906 et 1910, la possibilité de transmettre une rickettsie par inoculation du sang d'un patient à un animal, les rickettsioses avaient fait payer un lourd tribut au genre humain [37] : guerre de Napoléon puis campagne de Serbie en 1914 à 1920 puis reflux vers l'Europe orientale avec près de 3 500 000 victimes.

La rickettsiose la plus anciennement décrite, le typhus épidémique, encore appelé typhus à poux ou typhus historique ou, par les Anglo-Saxons, « epidemic typhus », « louse-borne typhus » ou « jail fever », est particulièrement liée à l'histoire de l'homme, de ses guerres, et des catastrophes qui l'ont affectées [38].

Bien que l'agent étiologique de la maladie n'ait été identifié qu'en 1909, bon nombre d'historiens considèrent que le typhus a été décrit pour la première fois par Thucydide sous le nom de "grande peste d'Athènes" entre 430 ~ 425 avant J.C. et qu'il tua près d'un tiers de la population de la ville [39]. Mais la première description suffisamment précise de la maladie, pour la différencier d'autres épidémies, est rapportée par Fracastor en 1546 qui, en reconnut la transmission interhumaine et le rôle favorisant de la misère et des guerres [37]. C'est au montpelliérain Boissier de Sauvages, en 1760, qu'est revenu le mérite d'avoir dénommé la maladie "typhus exanthématique", du grec "tuphos", pour rappeler l'état de stupeur des malades [37].

Au XVIII<sup>e</sup> siècle, le suisse Simon-André Tissot, décrit le typhus dans son livre *Son Avis au Peuple sur sa santé* (1761) : « ... un abattement de l'âme, quelquefois un grand mal de tête, un mauvais sommeil, une rêverie légère et sourde qui se manifeste surtout par l'air extraordinaire et étonné des malades, quelques malades ont cependant des rêveries violentes, la peau se couvre de pétéchies. Ce sont de petites tâches d'un rouge livide, le terme de ces maladies est très irrégulier. L'on meurt quelque fois le septième ou le huitième jour, plus ordinairement entre le douzième et le quinzième, cette espèce de fièvre laisse ordinairement beaucoup de faiblesse»[37]

Gerhard, en 1836, différencia le typhus épidémique de la typhoïde [40]. Il fallut attendre cependant le début du XX<sup>e</sup> siècle pour que des progrès décisifs soient accomplis dans la description et la compréhension des rickettsioses [38].

## Données théoriques

---

### 2.1.1..2. Les grandes épidémies de typhus exanthématique du XXe siècle

Le typhus exanthématique est une maladie du passé dont on connaît les épidémies meurtrières, le réservoir de germes et l'animal vecteur. Cette rickettsiose est réapparue au cours du XXe siècle pendant la première guerre mondiale. L'épidémie débuta en Serbie en novembre 1914 après la très dévastatrice invasion autrichienne. Major [37] rapporte que 150 000 serbes et, entre 30 000 et 60 000 prisonniers autrichiens succombèrent au typhus.

De tous les pays d'Europe, c'est la Russie qui a certainement le plus souffert du typhus et on estime entre 1917 et 1925 que 25 000 000 sujets ont contracté le typhus et que 3 000 000 en moururent[37]. La deuxième guerre mondiale a été également accompagnée d'épidémies, notamment en Europe centrale et orientale des deux côtés des lignes de front. Entre 1939 et 1944, le typhus est en Pologne, en Roumanie, en Espagne, en Tunisie, en Egypte, en Iran, en Yougoslavie, au Japon et en Corée. Au Maghreb, une des terres d'élection du typhus après les pays slaves, il a été déclaré 136 000 cas de maladie entre 1941 et 1946 mais, on estime que l'épidémie prolongée a atteint 1 000 000 de personnes. Le chloramphénicol, découvert par Burkholder en 1947, fait rapidement la preuve de son efficacité sur les rickettsies et, une ère nouvelle commence pour le typhus exanthématique et les maladies infectieuses. Depuis la fin de la 2ème guerre mondiale, le typhus a lentement disparu et, les épidémies récentes sont survenues en Afrique [41]. Quelques cas sporadiques sont rapportés en Amérique, Guatemala [42] et Etats-Unis, en rapport avec les écureuils volants [43 - 45]. Durant la période 1981- 1990 , 20 454 cas sont colligés à travers le monde avec 69% des cas en Ethiopie et 23 % des cas au Nigeria [41]. Suite à la chute du communisme en 1989, les perturbations sociales qui ont suivi ont été marquées par des épidémies de typhus en Russie [46]. Durant la guerre civile qui a frappé en 1993 l'Afrique centrale ( Congo, Rwanda et Burundi ), une épidémie d'infestation par les poux a été suivie par une très importante épidémie de typhus [47]. En 1997, on a estimé à plus de 100 000 le nombre de cas observés dans les camps des réfugiés au Burundi et, à 30 % le taux de mortalité dans certains centres de santé [47]. Des cas sporadiques ont été rapportés en Afrique du Nord [48] et de petites épidémies ont été signalées au Pérou en 1998 [49].

### 2.1.1.3. Histoire des rickettsioses en Algérie

#### a. Histoire du typhus exanthématique en Algérie :

On connaît très peu de choses sur les rickettsioses en Algérie. Les seules données disponibles dans ce domaine sont restées longtemps limitées au typhus exanthématique [17 ; 50] et, à la fièvre boutonneuse méditerranéenne [51].

Le typhus exanthématique était, comme dans tout le Maghreb, une maladie endémique à poussées épidémiques qui, comme bien d'autres maladies infectieuses, déroulait un cycle pluriannuel; des poussées épidémiques de 3 ou 4

## Données théoriques

---

ans séparées par des périodes de silence de 8 à 10 ou 12 années pendant lesquelles la survenue de cas sporadiques trahissent la persistance latente d'un réservoir typhique latent.

De nouvelles épidémies éclataient çà et là quand les conditions idéales se trouvaient réunies. Parmi celles-ci la sous-alimentation [52 ; 53] qui met l'organisme en état de moindre résistance; en effet, les mauvaises récoltes, les disettes et la famine sont souvent suivies d'une explosion de typhus ; "maigre moisson, année de typhus " disait-on. Les principaux foyers d'endémicité étaient principalement localisés dans les régions les plus déshéritées et les plus pauvres : Hauts plateaux, Aurès et vallée du Chéiff.

L'observation épidémiologique de l'époque coloniale a montré que le typhus exanthématique avait pour principale zone de prédilection le « département de Constantine » entre les monts de Souk Ahras, les monts de Constantine, la chaîne des Bibans d'une part et, les monts de Batna et la chaîne du Bou Taleb d'autre part, dessinant un triangle dont la ligne Souk Ahras-Tébessa formerait la base et la ville Sour El Ghozlane le sommet[52]. De là, la maladie essaimait plus ou moins vite et plus ou moins loin vers le nord et vers le sud, vers le littoral et les oasis du Sahara, au hasard des contacts et des mouvements de la population. Les foyers épidémiques secondaires, ainsi créés, restaient habituellement sporadiques et s'éteignaient rapidement. Le typhus n'a pu s'installer ni sur le littoral, ni au Sahara, tandis qu'il a pris nettement les attributs d'une maladie autochtone et endémique sur les hauts plateaux constantinois.

L'Algérie a connu plusieurs épidémies sévères [54]. La plus meurtrière a été incontestablement celle de 1868 au cours de laquelle la mortalité a été extrêmement élevée, plus de 200 000 décès estimés pour la seule province d'Alger. En 1888, une nouvelle épidémie prolongée sur plusieurs années est enregistrée suivie par d'autres bouffées épidémiques en 1908, 1909 et 1910.

Après une courte accalmie, la maladie réapparaît à la fin de la première guerre mondiale de 1914- 1918 pour se prolonger jusqu'en 1926 avec un total estimé de 13.000 cas. Au cours de cette épidémie, la maladie était apparue d'abord aux confins du Maroc pour se propager d'ouest en est touchant l'Algérie puis la Tunisie.

L'année 1921 a été la plus meurtrière avec un nombre de décès estimé à plus de 2 000 cas pour plus de 4 000 cas déclarés [54]. Les conditions les plus favorables furent de nouveau réunies au cours de la deuxième guerre mondiale de 1939-1945 avec la survenue d'une grande épidémie aux proportions exceptionnelles en 1941-1942.

En 1940, en effet, une mauvaise récolte à l'origine de la famine conjuguée à une insuffisance de tissus et à une pénurie de savon ont engendré une extraordinaire pullulation d'ectoparasites. Le nombre total de cas déclarés entre 1941-1943 a été de 53 233 cas; alors que le nombre réel de personnes atteintes estimées était de

## Données théoriques

---

plus de 300 000 cas [54]. Cette épidémie a été incontestablement avec celle de 1868 la plus importante qui soit durant la colonisation française.

Aucune région du pays n'a échappé à l'épidémie étant donné l'importance des mouvements de la population. L'épidémie a continué sa progression vers l'est; après avoir atteint la Tunisie, l'épidémie a durement frappé l'Égypte (40 040 cas déclarés en 1943) puis la Turquie et l'Iran [54].

Les mesures de prophylaxie appliquées à l'époque reposaient, jusqu'en 1942, essentiellement sur les mesures d'épouillage réalisées dans les chambres de sulfuration ainsi que et, sur des méthodes de prophylaxie spécifiques basées sur l'immunisation passive (injection de 5 à 10 cc de sérum de convalescents) et active (vaccination par le vaccin vivant de Blanc et Baltazard et le vaccin tué de Durand et Giroud).

Au mois de janvier 1943, le Directeur de l'International Health Division de la fondation Rockefeller suggère à l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA) d'expérimenter pour la destruction des poux, deux produits synthétiques : le myclamideA (M.Y.L) et le dichlorodiphényltrichloroéthane (D.D.T). L'IPA a alors expérimenté l'insufflation de la poudre DDT sous les vêtements à l'encolure, aux poignets et à la ceinture, d'abord dans un groupe pénitentiaire puis dans la commune de l'Arbaa (commune rurale située à 30 km d'Alger) en 1943. Cette expérience connut un franc succès [55]. C'était la première démonstration en méditerranée de l'efficacité des poudres insecticides contre les poux. Les alliés la répétèrent plus tard avec succès à Naples (Italie).

Après cette dernière grande épidémie, quelques cas sporadiques ont continué à être enregistrés. Par la suite, l'endémie typhique a continué à se manifester par la persistance de quelques cas sporadiques souvent non déclarés et, il est certain que les cas de typhus ne sont pas tous déclarés d'où la difficulté d'établir avec précision la morbidité de l'affection dans le pays.

A partir de 1964, la maladie a semblé prendre à nouveau de l'importance, Daoud a attiré l'attention sur cette maladie en 1968 [50]. En effet, dans son travail de thèse, il a rapporté 38 cas de typhus observés en 5 ans (de 1963 à 1967) à l'hôpital d'El Kettar d'Alger. La majorité des malades étaient originaires des régions situées au sud d'Alger. Par ailleurs, il y relève une augmentation du nombre des cas entre 1963 et 1967 (1963 : 1 cas, 1964 : 0, 1965 : 5 cas, 1966 : 5 cas, 1967 : 27 cas), une nette prédominance de patients âgés entre 10 et 30 ans.

De 1968 à 1970, Ayyach Ghassan [17] de son côté rapporte dans sa thèse 55 cas de typhus hospitalisés à l'hôpital d'El Kettar d'Alger entre 1968 et 1970 (1968 : 29 cas, 1969 : 15 cas, 1970 : 11 cas). Il s'agissait de malades originaires principalement du Titteri (43 cas); l'infection semblait garder dans cette région, durant les trois années de l'étude, un potentiel endémique presque constant; le reste des malades provenaient d'Alger (7 cas) et de Grande Kabylie (5 cas).

## Données théoriques

---

Concernant l'évolution géographique de la maladie en Algérie durant les années soixante, Ait Khaled et coll. cités par Ayyach Ghassan [17] ont émis en 1969 l'hypothèse selon laquelle cette évolution s'est déroulée de la manière suivante: « De 1964 à 1967 : le typhus s'est propagé du sud vers le nord du pays en suivant les voies du nomadisme. L'existence de bouffées inter-épidémiques sporadiques dans certains de ces foyers, comme celle de 1966 [56] à Bahmeur (20 km au sud d'Adrar) où une trentaine de personnes ont été atteintes dont 6 cas mortels, tendrait à prouver l'existence d'une endémie typhique proprement saharienne étayée par la constatation sérologique rapportée en 1967-1968 par Neel et coll. (30 % de sérums positifs en déviation du complément sur 105 prélèvements effectués aussi bien sur les enfants que sur adultes) [56]. Cela a été aussi le cas dans d'autres études sérologiques réalisées dans le Hoggar à Tamanrasset dans les villages du Tit et d'Amsel, en 1968 [56]. En 1968 et à un degré moindre en 1969, les cas de typhus étaient géographiquement disséminés et les foyers se sont multipliés, chaque foyer pouvant évoluer pour son propre compte avec un risque potentiel d'épidémie. En 1970, les différents foyers semblaient éteints à l'exception de ceux du Titteri en particulier celui de Sour El Ghozlane.

Ainsi, pour Ait Khaled et coll, le typhus pouvait être considéré comme inexistant, tout au moins dans le nord du pays, en raison d'une désinsectisation continue et systématique au niveau des deux barrages établis sur les axes du nomadisme; l'un entre Aflou et Laghouat près d'Ouled El Farez et l'autre près d'El Kantara [17].

### b. Histoire de la FBM en Algérie

En Algérie, la FBM est restée longtemps méconnue et les publications de l'Ecole d'Alger sont restées tardives. Les premiers cas sont signalés entre 1927 et 1930. G. Lemaire [15] publie 7 cas et J. Bernard [57] 3 cas .

Ce dernier a été frappé par la présence des escarres alors que la température n'a pas été mentionnée et l'éruption mal décrite. En décembre 1930, 10 autres cas sont relatés dans la presse médicale, et en mai 1931 encore 7 cas sont notés. En 1937, Lemaire publie 40 cas. Entre 1937 et 1939, Lebon, Manceau et Fabiani [51] réunissent 30 cas.

Depuis, quelques séries de cas de FBM sont observées à travers plusieurs hôpitaux d'Algérie mais n'ont pas fait l'objet de publication. Cheikh Boumedienne [51] rapporte 15 cas de FBM dans sa thèse de Doctorat en Sciences Médicales (DESM), soutenue à Alger en 1968.

Depuis la notification de la maladie sur la liste des maladies à déclaration obligatoire (MDO) en 1997, le nombre de cas n'a fait qu'augmenter pour atteindre un pic en 1999. Par la suite, le nombre des déclarations a baissé pendant les années 2000-2001 et, de nouveau un pic est observé en 2003. Les cas de FBM proviennent surtout, selon les relevés épidémiologiques mensuels (REM) [58 ; 59], de la région nord ouest du pays, en particulier de quatre wilayates, Tlemcen, Oran, Aïn Témouchent et Mostaganem.

## Données théoriques

---

### 2.1.2. Premières découvertes

En 1909, Charles Nicolle met en évidence le rôle du pou de corps dans la transmission du typhus épidémique ce qui lui valut le prix Nobel de médecine [60 ; 61] (figure 1).

« Le typhus, écrivit-t-il alors, accompagne l'homme dans ses déplacements, il campe aux rabais où il couche, mais il s'arrête au seuil de l'hôpital..., au seuil du savon, de l'eau et du linge propre » et Charles Nicolle, frappé par cette évidence concluait que le typhus ne pouvait être transmis que par le pou puis, expérimentant son idée intuitive, parvenait à l'inoculer à l'animal. Mais, la rickettsiologie ne sera reconnue qu'avec les travaux de Ricketts et von Prowazek. En effet, Ricketts découvre en 1910 le micro-organisme responsable du typhus à la fois dans le sang d'un malade et dans l'intestin du pou ; il meurt de cette maladie en mai 1910, à 39 ans. L'austro-tchèque Von Prowazek, en 1914, constate que 95 % des poux prélevés en Serbie où sévit le typhus contiennent le micro-organisme suspect [62]. Il meurt, lui aussi, du typhus en 1915. Le nom de genre "Rickettsia" a été donné en 1916 par le brésilien Henrique Da Rocha Lima [63], alors qu'il travaillait à Hambourg sur le germe du typhus exanthématique auquel il donna le nom de *Rickettsia prowazekii*, honorant ainsi 2 savants, l'américain H. T. Ricketts (1871-1910) et l'autrichien S. Prowazek (1875-1915) [64]. Brill décrivit aux Etats Unis en 1898 et 1910 [65 ; 66] une forme modérée de la maladie apparemment non liée au pou [66] et dont les aspects cliniques la firent rapprocher des typhus. L'étiologie rickettsienne fut établie par Zinsser en 1933 [67].

La Fièvre pourprée des Montagnes rocheuses (FPMR) fut décrite pour la première fois, à la fin du XIXème siècle, en 1899, par Maxey dans l'Idaho [68].

Son étude rigoureuse, entamée avec Ricketts [69 ; 70] entre 1906 et 1910, démontra que la FPMR était transmissible au cobaye et avait comme vecteur la tique des bois. La mise en évidence de la rickettsie pathogène fut établie, entre 1916 et 1919 par Wolbach [71]. Ce même auteur observa le premier, l'agent étiologique du typhus épidémique.

Une autre rickettsiose, la fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM) fut décrite pour la première fois en 1910 par Conor en Tunisie [72]. Avec Bruch, ils publient sept observations de fièvre éruptive d'étiologie inconnue [72].

Dans cette première publication, les auteurs évoquent la ressemblance entre « la Fièvre boutonneuse » de Tunisie et « la Fièvre pourprée des Montagnes rocheuses », observée aux Etats-Unis. La même année, en décembre 1910, Conor et Hayat publient à la société de pathologie exotique quatre nouveaux cas de fièvre boutonneuse de Tunisie [15].

A côté d'un tableau clinique commun à toutes les maladies infectieuses, ils donnent de l'éruption elle-même une description qui manque de netteté : « ce ne sont ni des macules, ni des papules, ni des nodosités, encore moins des vésicules.

## Données théoriques

---

Ce sont des boutons... ».C'est là un terme qui permet toutes les interprétations, puisque n'ayant son équivalent ni en dermatologie, ni en anatomie pathologique. Plus tard, en 1920 et 1923, à Rome, Garducci, Filippella et Ingrao contribuent à la description de la FBM [73] qu'ils qualifièrent de «forme spéciale de fièvre éruptive; ils la dénommèrent « fièvre du Professeur Garducci». Le 5 juin 1925, Olmer [74] signale au Comité Médical des Bouches- du-Rhône, huit cas d'une affection épidémique assez rare, difficile à classer, présentant des caractères cliniques spéciaux comme une fièvre élevée et une éruption de type exanthématique. Il insiste, en même temps, sur la bénignité habituelle de la maladie, l'absence de tout signe biologique, et l'apparition exclusive de l'épidémie pendant la saison chaude. En 1923, cet auteur reconnut, à Marseille, la FBM [12] et, en 1925, Pieri y décrivit la « tâche noire », ou escarre d'inoculation chez des patients atteints de cette maladie [74].

En juillet 1927 [15], Olmer puis Boinet et Pieri en novembre, font une étude d'ensemble de la maladie et, pour la première fois établissent un parallèle entre la « fièvre exanthématique du littoral méditerranéen et les autres affections typhoïdes à exanthème». D. Olmer et J. Olmer [12], en novembre 1927, décrivent dans la Presse Médicale les formes cliniques de la maladie à partir des cas observés dans la région marseillaise.

En janvier 1929, un numéro du Journal Médical Français consacré à cette maladie donne un aperçu complet des travaux publiés jusqu'alors. La transmission expérimentale de la maladie par la tique du chien, *Rhipicephalus sanguineus*, est établie en 1930 par Durand [75].

Entre 1931 et 1935, les travaux de Blanc et Caminopétros [76 ; 77] ont permis d'identifier la rickettsie pathogène responsable de la FBM, son mode de transmission et la possibilité également de transmettre la rickettsie d'une génération de tique à l'autre [78].

C'est ainsi que la maladie a pu être reproduite en injectant au patient (dans le cadre de la pyrétothérapie des paralysies générales) du sang de malades mais aussi en inoculant la muqueuse conjonctivale avec un broyat de tiques.

Brumpt [79] en 1932, a trouvé dans la vaginale des cobayes qui ont présenté, après une inoculation de tiques une réaction scrotale et, dans le corps des rhipicéphales infectés, la rickettsie en cause qu'il dénomma *R. conorii*.

Les premiers travaux de recherche dans le domaine diagnostique initiés par Wilson (1909), Ricketts (1910) [80 ; 81], puis par Von Prowazek (1914) ont permis plus tard de mettre en place la technique du sérotypage chez la souris. Cette technique sera, par la suite, supplantée par l'avènement de la PCR et du séquençage. En 1916, les Autrichiens Weil et Félix montrent que certaines souches de *Proteus X* sont agglutinées par le sérum des convalescents du typhus [82]. Le diagnostic de la maladie sera dès lors plus facile à établir. La positivité de la réaction sérologique de Weil Felix [82] dans le typhus et dans la fièvre boutonneuse contribua à

## Données théoriques

---

rapprocher les deux groupes de maladies. La rickettsiologie moderne faisait alors ses premiers pas.

En septembre 1933, « la fièvre exanthématique » est inscrite à l'ordre du jour du congrès international d'hygiène méditerranéen [15] par D. Olmer, et elle donne lieu à des discussions à la suite desquelles, le nom de « fièvre boutonneuse » sera retenu pour désigner cette affection (Ch. Nicolle, Brumpt, Lépine, R. Jorge, J. Pieri).

Des tableaux cliniques équivalents à la FBM furent depuis, décrits dans toutes les parties du monde. En Afrique du Sud, la maladie est connue sous le nom de Kenya tick typhus ou South-African spotted Fever, en Inde, au Japon et en Chine, c'est le Thaïtick typhus.

Le traitement de la FBM [83], avant 1947, était inefficace à base d'uroformine, de métaux colloïdaux, et de dérivés acridiniques. La découverte du chloramphénicol découvert en 1947 par Burkholder fit rapidement la preuve, in vitro, de son efficacité sur les rickettsies [84].

Dès 1948, après le XVème Congrès de Médecine Tropicale, à Washington, des auteurs américains communiquent leur remarquable découverte de l'action du chloramphénicol [85] sur les affections rickettsiennes. Giroud [86] démontre l'action rickettsiostatique et rickettsiocide de l'auréomycine et de la chloromycine. Cette action est confirmée par Jambon en 1949 [85] et Le Gac en 1950 [87].

Les premiers essais cliniques démontrèrent les qualités du chloramphénicol chez des patients atteints aussi bien de typhus épidémique que de typhus murin : 26 patients atteints de typhus furent traités par Payne [88] et Smadel [89].

Sous chloramphénicol, la durée moyenne de la fièvre chute de 14 jours à 2 à 4 jours. D'autres travaux ont confirmé l'efficacité du chloramphénicol dans le typhus épidémique, avec en règle, une guérison rapide sans rechute ni séquelle [90]. La mise sur le marché d'autres antibiotiques comme les tétracyclines [91] se sont avérés aussi efficaces.

REVUE CHRONOLOGIQUE  
SUR LA TRANSMISSION ET LA CONSERVATION  
NATURELLES DES TYPHUS (\*)

par Georges BLANC et Marcel BALTAZARD

---

En 1909, Ch. NICOLLE, COMTE et CONSEIL (1) réalisaient à l'Institut Pasteur de Tunis, l'infection expérimentale du pou de l'homme (*Pediculus corporis*) par le virus du typhus exanthématique (\*\*); ils parvenaient à infecter deux singes (bonnets chinois) par l'intermédiaire de poux infectés sur un bonnet atteint de typhus expérimental. L'un des deux singes s'infectait après vingt et un, l'autre après quarante jours d'incubation, les deux animaux faisant une maladie bénigne, avec une courbe thermique courte et peu élevée.

L'année suivante, RICKETTS et WILDER (2), répétant ces expériences sur deux singes, ne parviennent pas à obtenir d'infection, mais les deux animaux résistent à une inoculation d'épreuve. Ces auteurs apportent en même temps les résultats négatifs de deux essais de

---

(\*) Travail inédit.

(\*\*) Depuis plusieurs années, nombre de médecins et d'épidémiologistes avaient suspecté le rôle des parasites hématophages, particulièrement punaises ou puces, et, en 1906, TOUSSAINT (Contingente para l'estudio de la etiologia y pathogenia del tifo exantematico. *Gac. med. de Mexico*) tentait la première expérience de vection par un insecte, la puce de chat. Cet auteur reportait sur lui-même des puces préalablement nourries sur un typhique; l'expérience demeura négative.

Figure 1 : Extrait de « la revue chronologique sur la transmission et la conservation naturelles des typhus »

## Données théoriques

---

### 2.1.3. La rickettsiologie moderne :

La rickettsiologie n'a cessé de passionner les chercheurs. Plusieurs thèmes de recherche diagnostique, épidémiologique, et clinique sont alors développés.

Le premier outil sérologique, le test de Weil Felix, peu spécifique et peu sensible a laissé place à l'immunofluorescence (IF) actuellement considérée comme la technique de référence[92;93].

D'autres techniques spécialisées, le western blot (WB) et l'adsorption croisée (AC) voient le jour en 1975 et permettent un diagnostic plus spécifique des rickettsioses en identifiant les rickettsies présentant des réactions croisées avec des rickettsies du même groupe ou du même genre. C'est à partir des premiers cas sérologiquement confirmés par immunofluorescence [94], que Raoult [95 ; 96] reprend la description clinique de la maladie. Mais c'est durant les trente dernières années, que la rickettsiologie a été l'objet d'une véritable révolution. Le développement de la culture cellulaire et de la biologie moléculaire a permis d'importantes avancées dans la connaissance et l'épidémiologie des rickettsies [97].

La biologie moléculaire a fourni de nouveaux outils pour le diagnostic des rickettsioses. La PCR, en particulier ciblant des gènes tels qu'*ompA*, *ompB* et *sca 4* a permis de créer des outils de détection, d'identification, de typage moléculaire, et de classification taxonomique aujourd'hui utilisés en routine [98].

On a longtemps classé dans l'ordre des rickettsiales toutes les bactéries intracellulaires colorées en rouge par la coloration de Gimenez (image 1) : ces bactéries étaient appelées rickettsies et les maladies humaines ou animales rickettsioses [99]. Cependant, la classification des rickettsies a été considérablement remaniée ces dernières années grâce à l'arrivée des techniques de biologie moléculaire. Ainsi, *Coxiella burnetii* (agent de la fièvre Q) et les bactéries du genre *Bartonella* ont été exclues de l'ordre des Rickettsiales. Actuellement, le terme de Rickettsioses désigne trois groupes de maladies : (i) les rickettsioses dues aux bactéries du genre *rickettsia* de la famille des rickettsiaceae et qui comprend le groupe boutonneux et le groupe typhus, (ii) les ehrlichioses et anaplasmoses causées par des bactéries de la famille des anaplasmataceae qui a été récemment réorganisée et, (iii) le typhus des broussailles dû à *orientia tsutsugamushi* [10 ; 13]. De plus, de nouvelles espèces ont été décrites et la connaissance des tableaux cliniques associés s'en est également trouvée améliorée [13]. Parmi ces espèces, 9 avaient été isolés dans des tiques, souvent des années ou des décennies avant que la preuve de leur pathogénicité n'ait été établie.

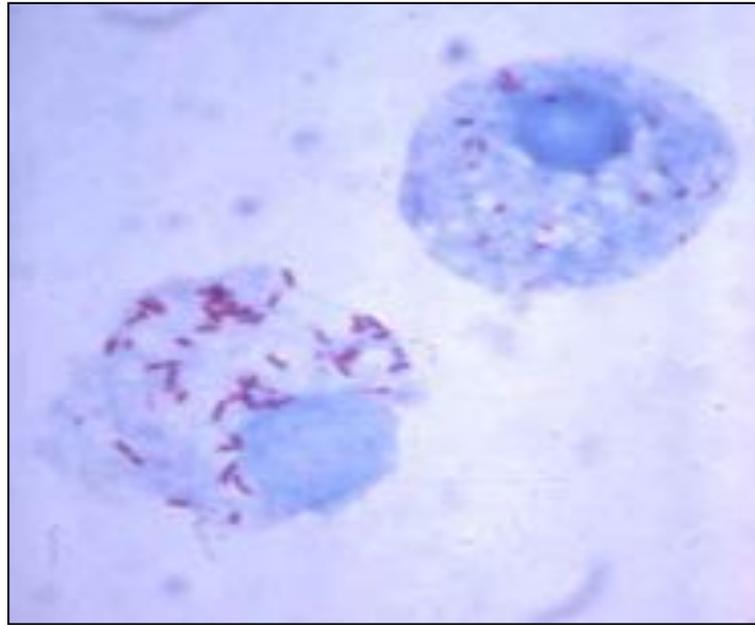


Image 1 : Rickettsies colorées par la méthode de Gimenez [Ref 11]

On dénombre aujourd'hui, 26 espèces formellement validées [97]. Certaines sont des pathogènes humains reconnus, responsables des fièvres boutonneuses et du typhus. D'autres n'ont été identifiés que chez des arthropodes et leur pathogénicité est à ce jour inconnue[98].

Par ailleurs, ces progrès ont permis d'identifier ces bactéries sur tous les continents. Des tableaux typiques de rickettsioses ont été décrits dans des régions où ces pathologies n'avaient jamais été décrites, auparavant par exemple, *R. japonica*, agent de la fièvre boutonneuse au Japon [13].

### 2.1.4. Nouvelles Rickettsioses

La rickettsiologie ne cessera pas de passionner les chercheurs à travers l'identification de nouvelles espèces et de s'alimenter d'espèces de pathologies inhabituelles. Au cours des 20 dernières années, le développement de la culture cellulaire et de la biologie moléculaire a permis de grands progrès dans la connaissance et l'épidémiologie des rickettsies. Ainsi, de nouvelles espèces ont été décrites et, la connaissance de tableaux cliniques associés s'en est également trouvée améliorée [13].

Seize nouvelles espèces ont été, depuis 1984, décrites, ce qui porte à 26 le nombre d'espèces de *Rickettsia* actuellement identifiées [97].

## Données théoriques

Parmi les nouvelles rickettsioses, citons (Tableau 2) la fièvre boutonneuse du Japon (ou « *oriental spotted fever* ») due à *rickettsia japonica*, la fièvre pourprée des îles Flinders due à *rickettsia honei*, la fièvre d'Astrakhan due à *R. conorii* subsp. *Caspia*, le typhus à tique d'Afrique dû à *Rickettsia africae*, la fièvre boutonneuse à puces due à *Rickettsia felis*, la rickettsiose d'extrême orient due à *Rickettsia heilongjiangensis*, le TIBOLA (« tick-borne lymphadenopathy ») dû à *Rickettsia slovaca*, le « lymphangitis - associated rickettsia » ( LAR ) dû à *Rickettsia sibirica* subsp . *mongolitimonae* et les rickettsioses non nommées dues à *R.aeschlimanii*, *R.parkeri*, *R.helvetica*, *R.massiliae* et «*R. marmionii* » [11]. De nombreuses autres rickettsia ont été identifiées, mais n'ont pas, à l'heure actuelle, été impliquées en pathologie humaine [97].

Tableau 2 : Liste chronologique des rickettsioses identifiées [12]

Rickettsies	Année	Pathologies correspondantes
<i>Rickettsia japonica</i>	1985	fièvre boutonneuse du Japon (ou « Oriental spotted fever »)
<i>Rickettsia felis</i>	1990	fièvre boutonneuse à puces
<i>Rickettsia honei</i>	1992	fièvre pourprée des îles Flinders
<i>R. conorii</i> subsp. <i>Caspia</i>	1991	fièvre d'Astrakhan
<i>Rickettsia africae</i>	1992	typhus à tique d'Afrique
<i>Rickettsia heilongjiangensis</i>	1996	rickettsioses d'extrême orient
<i>Rickettsia slovaca</i>	1997	<i>Rickettsia heilongjiangensis</i>
<i>Rickettsia sibirica</i> subsp . <i>mongolitimonae</i>	1996	le LAR « lymphangitis - associated rickettsia »
<i>R.aeschlimanii</i>	2002	Rickettsiose non nommée
<i>R.parkeri</i>	2004	Rickettsiose non nommée
<i>R.helvetica</i>	1999	Rickettsiose non nommée
<i>R.massiliae</i>	2005	Rickettsiose non nommée
« <i>R. marmionii</i> »	2003-2005	Rickettsiose non nommée

## 2.2. Données théoriques actuelles

### 2.2.1. Bactériologie

Les bactéries du genre *rickettsia* sont des bactéries intracellulaires strictes de 0,3-0,5 x 0,8-2,1 µm de longueur. Leur cytosol contient des ribosomes et des brins d'ADN. Ce cytosol est limité par une structure membranaire tri lamellaire typique des bactéries à coloration de Gram négative soit une membrane interne et une

## Données théoriques

---

membrane externe composées de deux couches délimitant le périplasme et, qui contient une couche de peptidoglycane. Dans des cellules hôtes, les rickettsies sont entourées par un glycocalix ou slime.

Les bactéries du genre *rickettsia* sont divisées en deux groupes principaux : le groupe boutonneux et le groupe typhus.

Les rickettsies du groupe boutonneux sont associées principalement aux tiques, mais aussi à d'autres acariens (*R. akari*) et aux puces (*R. felis*). La température optimale de croissance de ces rickettsies du groupe boutonneux est de 32 °C et, Le contenu en guanine et cytosine (GC%) est compris entre 32 mol% et 33 mol%. Ces rickettsies peuvent polymériser l'actine et ainsi pénétrer dans les noyaux de la cellule hôte [10 ; 13 ; 100].

Les rickettsies du groupe typhus sont associées aux poux du corps et aux puces. La température optimale de croissance des bactéries de ce groupe est de 35 °C. Le contenu en GC% est de 29 mol%, et les bactéries de ce groupe sont retrouvées seulement dans le cytoplasme des cellules hôtes.

Les rickettsies sont rapidement inactivées à 56 °C. Leur culture en laboratoire peut être réalisée sur modèle animal, œufs embryonnés ou actuellement sur culture cellulaire (cellules Vero, L929, HEL ou MRC5). L'étude des rickettsies nécessite un niveau 3 de sécurité biologique (laboratoire P3). Leur effet cytopathique, rapide et important, entraîne la formation de larges plages de lyse en culture. Les rickettsies du genre boutonneux forment des plages de lyse d'un diamètre de 2 ou 3 mm après 5 à 6 jours, alors que celles des rickettsies du groupe typhus sont plus petites (1 mm) après 8 à 10 jours. Les rickettsies possèdent comme antigènes majeurs un lipopolysaccharide (LPS), une lipoprotéine de 17 kDa et des protéines membranaires de haut poids moléculaire spécifiques d'espèce « surface cell antigen » (SCA). Celles-ci incluent les protéines OmpB (également dénommée Sca5) de 120-kDa et OmpA (Sca0) de 190 kD, présentes seulement dans le groupe boutonneux, et Sca4. Ces protéines sont à la base de l'identification par immunofluorescence, longtemps considérée référence pour l'identification des rickettsioses [11].

Les méthodes traditionnelles d'identification utilisées en bactériologie ne peuvent pas être utilisées en routine à cause de leur croissance intracellulaire stricte. La biologie moléculaire a fourni aujourd'hui de nouveaux outils pour l'identification des rickettsies [13].

### 2.2.2. Taxonomie et classification

Initialement les rickettsies étaient classées sur la base des caractères phénotypiques [101]. Ainsi, étaient classées dans la famille des rickettsies, les petits coccobacilles à Gram négatif qui :

- retiennent la fuschine basique à la coloration de Gimenez,
- se divisent par fission binaire,
- se cultivent sur des tissus,
- peuvent entraîner la maladie chez des hôtes invertébrés qui agissent comme vecteurs ou réservoirs ou chez les vertébrés infectés par piqûre d'arthropodes.

Sur la base de ces critères phénotypiques, l'ordre des *Rickettsiales* comprend plusieurs tribus. Les études phylogéniques basées sur la comparaison des séquences de l'ADNr 16s ont bouleversé l'ancienne classification (figure 2).

## Données théoriques

---

Actuellement, il est admis que les rickettsies appartiennent à la division des protéobactéries et que l'ordre des *rickettsiales* comprend les genres *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Orientia*, *Rickettsia* et *Wolbachia*. Le genre *Rochalimaea* a été intégré au genre *Bartonella* de la famille des *Bartonellaceae* qui appartient toujours à la division des protéobactéries, mais retiré de l'ordre des *rickettsiales*. *Coxiella burnetii* a été, également, reclassé dans la famille des *Legionellaceae*. Puisque le gène 16S rDNA n'était pas assez discriminant au sein du genre *Rickettsia* [102 ; 103], (il existe plus de 97 % de similarité entre deux taxa), les études phylogéniques se sont surtout basées sur les techniques de Multi Locus Sequence Typing ( MLST) et (Multi Spacer Typing ( MST ) pour la classification des différentes espèces, en étudiant plusieurs autres gènes : *sca1*, *sca2*, *sca4*, *ompA*, *ompB*, *gltA* et le gène codant pour une protéine de 17 KDa. Cette méthode a été validée en utilisant 20 espèces de rickettsies identifiées sans conteste par sérotypage. Par ailleurs, l'utilisation d'outils moléculaires et d'analyse phénotypique des rickettsies a permis de préciser la position des bactéries appartenant au « complexe *Rickettsia conorii* » [*R. conorii* souche Malish ou Seven (l'agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne), Israeli spotted fever rickettsia (l'agent de la fièvre boutonneuse d'Israël), *R. conorii* strain Indian (agent de l'« Indian tick typhus ») et l'« Astrakhan spotted fever rickettsia » (l'agent de la fièvre d'Astrakhan)]. Ainsi, ces bactéries sont aujourd'hui considérées comme 4 sous-espèces : *R. conorii conorii* (souche type = Malish = Seven), *R. conorii israelensis*, *R. conorii indica* et *R. conorii caspia*, respectivement. Enfin, une proposition de noms à attribuer aux rickettsies détectées ou isolées de patients ou d'arthropodes ces dernières années a été proposée. Ces bactéries comprennent des rickettsies adéquatement décrites avec un nom validé, des rickettsies répondant aux critères génétiques mais non encore cultivées et des rickettsies dont les critères génétiques n'ont pas été entièrement caractérisés et sont désignées par un nom ou un nombre [104].

En 2001, le premier génome d'une rickettsie transmise par les tiques (*R. conorii*) a été complètement séquencé, révélant des caractéristiques uniques parmi les génomes bactériens connus, dont une répétition de palindromes irrégulièrement distribués.

De plus, la comparaison du génome de *R. conorii* avec celui de *R. prowazekii*, agent du typhus épidémique transmis par les poux, fournit des données supplémentaires sur l'évolution du génome des rickettsies; la seconde espèce dériverait de la première. Les génomes de *R. felis*, *R. typhi* et récemment de *R. bellii* ont été décrits depuis [105 ; 106].

Récemment, Merhej et al. ont identifié 165 gènes de rickettsies, probablement acquis par *R. felis* à partir de *R. bellii*, *R. typhi* et d'autres bactéries, y compris *Legionella sp.* et *Francisella sp.*, ou même d'eucaryotes [107]. Certains de ces gènes semblent avoir été transférés en blocs. Enfin, les chercheurs ont identifié 13 gènes chez *R. felis* qui sont le résultat de recombinaisons avec les gènes de *R. typhi* [1].

Toutes ces observations offrent une image génétique des rickettsies plus diversifiée que celle attendue.

Au cours des 20 dernières années, avec l'essor considérable qu'a connu la

## Données théoriques

rickettsiologie, plusieurs espèces de rickettsies considérées non pathogènes pendant des décennies sont maintenant associées à des infections humaines (tableau 2), et de nouvelles espèces de rickettsia de pathogénicité indéterminée (Annexe 1) continuent d'être détectées ou isolées de tiques dans le monde.

Actuellement, 26 espèces de Rickettsies sont validées [1]. Les génomes de 23 espèces sont connus, et pour 11 de ces espèces, les génomes de 2 à 8 isolats sont décrits [1]. Les espèces de ce genre sont, en se basant sur plusieurs critères, divisées en deux groupes le groupe des fièvres boutonneuses (GFB) (Annexe 1) et le groupe des typhus (GT).

*Orientia tsutsugamushi*, agent du typhus des broussailles, est considéré comme un genre à part au sein de la famille des rickettsies.

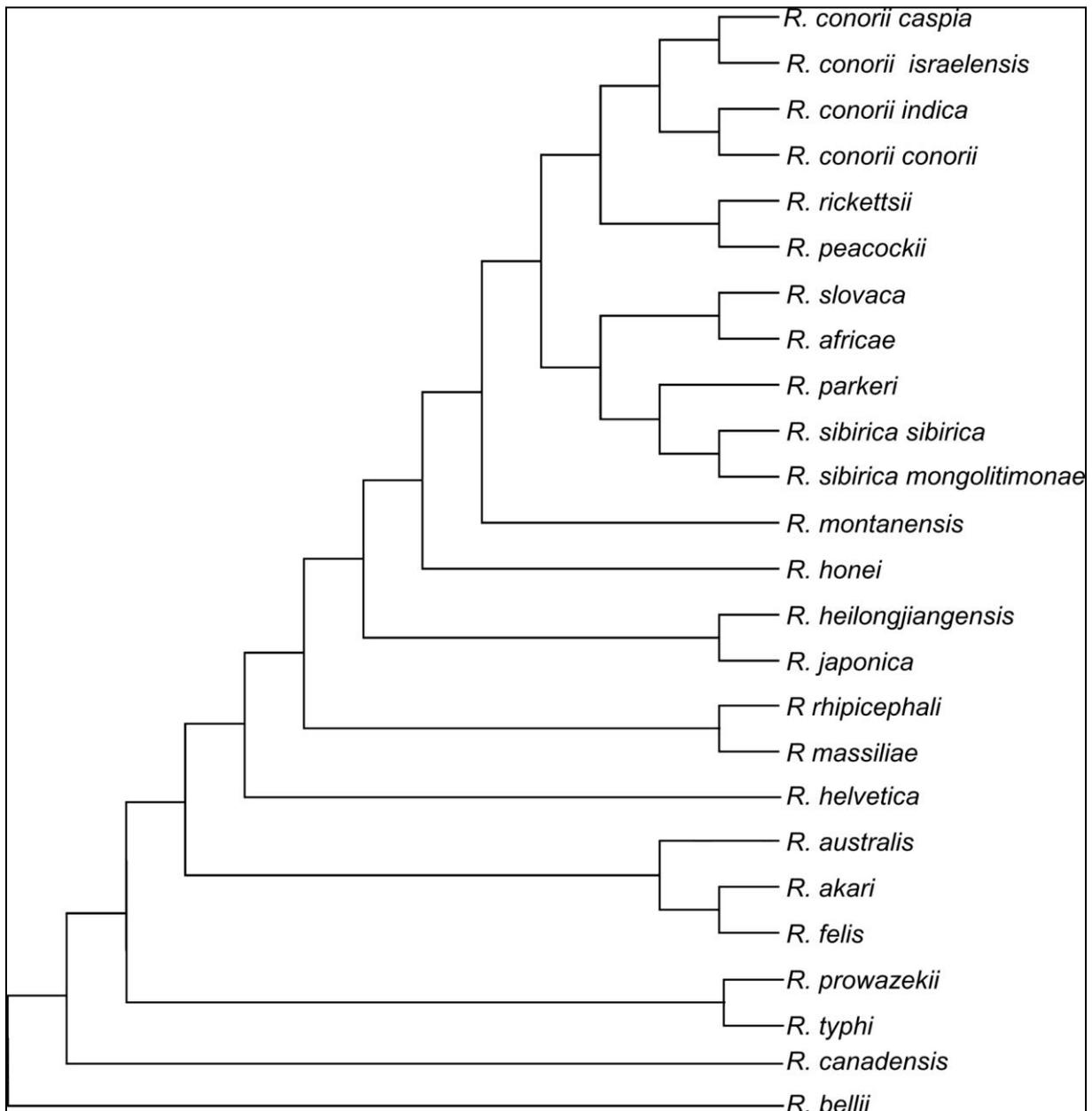


Figure 2 : Arbre phylogénétique à base de séquences génomiques des espèces de rickettsia. (Arbre élaboré en alignant les 597 gènes orthologues de tous les génomes étudiés). Ref [102 ; 107]

### 2.2.3. Pathogénie et physiopathologie des rickettsioses

La séquence d'évènements dans l'infection à *rickettsia* est bien établie. Les rickettsies du GFB, transmises par les tiques ou les mites, sont inoculées à la peau à partir de la salive de l'arthropode durant son repas sanguin [108]. Les rickettsies du GT sont éliminées dans les fèces des puces et des poux puis vont, par auto-inoculation, pénétrer à travers les lésions de grattage au niveau du site de la piqûre de la puce ou du pou [42]. La cible initiale des rickettsies au niveau du site d'inoculation est encore méconnue [108]. Toutes les cellules nucléées du derme (fibroblastes, macrophages, cellules dendritiques et cellules endothéliales) peuvent constituer une cible. Les bactéries vont passer, ensuite, dans les vaisseaux lymphatiques pour atteindre les ganglions régionaux puis regagner la circulation sanguine. Ainsi, tous les organes peuvent être atteints mais les cibles préférentielles restent le poumon et le cerveau [108]. L'entrée des rickettsies dans les cellules est rapide et se fait grâce aux protéines majeures de membrane, OmpA et OmpB, qui interagissent avec une protéine de la membrane cytoplasmique Ku70 [109]. Les rickettsies échappent à la fusion phagolysosomiale par destruction rapide de la membrane phagolysosomiale [110]. La diffusion vers les autres cellules se fait différemment pour les rickettsies du GFB et celles du GT. Pour *R. typhi* et *R. prowazekii*, la cellule épithéliale une fois infectée, va éclater et la bactérie va infecter les cellules adjacentes. Ainsi, la bactérie va passer dans les globules rouges, les tissus et les plaquettes [111].

Pour les rickettsies du GFB, la bactérie passe de cellule en cellule par mobilité grâce à la polymérisation des filaments d'actines. Ainsi, les bactéries ne s'accumulent pas dans les cellules mais occasionnent des dommages au niveau de la membrane cellulaire d'où la production de produits hyperactifs d'oxygène qui entraînent la peroxydation des membranes cellulaires (112 ; 113).

Au cours des infections à *rickettsia*, une inflammation vasculaire est observée. La vasodilatation, premier phénomène à apparaître, est responsable du rash cutané. Ainsi, l'augmentation de la perméabilité vasculaire entraîne un oedème périvasculaire puis une accumulation périvasculaire de lymphocytes (CD4 et CD8) et de macrophages. L'augmentation de la perméabilité vasculaire, la blessure endothéliale et la réponse lympho-histiocytaire sont responsables de la vascularite. Un infiltrat lympho-histiocytaire périvasculaire est observé dans le cerveau, les poumons, le coeur, les reins, la peau, le tube digestif, le pancréas, les muscles, les testicules ... [108].

## Données théoriques

---

Ces blessures endothéliales entraînent des altérations de la fonction anticoagulante par exposition de la membrane basale et du collagène aux facteurs de coagulation du plasma, du facteur de Von Willebrand et les plaquettes.

Les caillots de plaquettes et de fibrine, observés uniquement dans les foci des lésions vasculaires sévères, sont rarement obstructifs [113].

Les thrombi occlusifs peuvent être cause d'infarctus au niveau des organes comme le cerveau, la peau et les reins avec risque de nécrose tubulaire aiguë [114]. L'atteinte de la microcirculation et l'effet systémique des cytokines entraînent une augmentation de la perméabilité vasculaire avec pour conséquence un œdème, une hypovolémie, une hypotension avec parfois même une ischémie. L'hyponatrémie entrainerait également une hypovolémie par augmentation de la sécrétion d'ADH d'où une rétention d'eau. L'hypoalbuminémie entrainerait des dommages au niveau de la microcirculation au niveau des tissus. Concernant la dynamique cardio-pulmonaire, une pneumopathie interstitielle avec œdème alvéolaire et une détresse respiratoire ont pu être observés dans les formes les plus sévères. *R. rickettsii* entraîne une arythmie dans 7 à 16% des cas, suite à des lésions vasculaires. L'atteinte neurologique, au cours des rickettsioses, serait secondaire à une hypoxémie, une ischémie et un œdème cérébral associé à l'inflammation. Pour le TG, un état de tufhos est noté.

Au cours de la fièvre pourprée des montagnes rocheuses (FPMR), une encéphalite peut se rencontrer dans 26 à 28% des cas caractérisée par une confusion et une léthargie. L'atteinte des vaisseaux contigus au liquide céphalo-rachidien (LCR) entraîne une pléiocytose de l'ordre de 10 à 100 cellules/ ml à prédominance lymphocytaire, dans 34 à 38% des cas.

La survenue d'une atteinte hépatique compliquée d'un coma est d'évolution fatale [115].

La nécrose hépatocellulaire focale est à l'origine de l'augmentation des transaminases. L'infection vasculaire focale entraîne une atteinte de la triade portale. L'hyperalbuminémie est notée dans 18 à 30 % des cas au cours de la FPMR et un ictère dans 8 à 9% des cas.

Dans la FPMR et la FBM, un état procoagulant est observé avec des lésions endothéliales d'où la libération de facteurs de procoagulation et l'activation de la coagulation en cascade. Il en résulte une formation de thrombi, une activation des plaquettes, une augmentation des facteurs fibrinolytiques et une consommation des anticoagulants naturels [116].

Une thrombocytopénie est observée dans 32 à 52% des cas dans la FPMR et dans 35% des cas dans la FBM probablement par adhésion des plaquettes aux cellules infectées d'une part, et en raison de leur consommation dans les caillots d'autre part. L'augmentation de la bêta-thromboglobuline avec la diminution de la concentration du facteur 4 plaquettaire suggèrent l'activation des plaquettes observée lors de la FPMR [117]

Au cours de la FPMR et de la FBM, il existe une activation du système fibrinolytique

## Données théoriques

---

avec augmentation de la concentration de la fibrine et des produits de dégradation du fibrinogène [108].

Les caractéristiques moléculaires et l'expression de gènes spécifiques contribuent aux différences de pathogénicité des diverses espèces de rickettsies. Ainsi, la présence d'un gène codant une phospholipase D (enzyme qui joue un rôle important dans la transduction des signaux intracellulaires) pourrait être un facteur important de virulence.

Plus récemment, une protéine de surface de *R. conorii*, RickA, a été identifiée in vitro comme activateur du complexe Arp2/3, essentiel dans la polymérisation de l'actine [118].

### 2.2.4. Données épidémiocliniques des rickettsioses

#### 2.2.4.1. Les rickettsioses du groupe boutonneux à tiques

##### a. Arthropodes et rickettsies

Le cycle de vie de ces bactéries associe obligatoirement un arthropode vecteur et un animal vertébré qui est à la fois réservoir amplificateur et disséminateur [119]. Les Ixodidae ou « tiques dures » sont les vecteurs les plus anciennement connus des rickettsies du groupe boutonneux (figure 3). Ces acariens hématophages parasitent la quasi-totalité des vertébrés à travers le monde et peuvent piquer l'homme. Chacun des trois stades de ces tiques (larves, nymphes, adultes mâle et femelle) ne prend qu'un seul repas sanguin [11]. Ainsi, une rickettsie acquise lors d'un repas sanguin sur un animal bactériémique ne pourra être transmise à un autre animal que lors du repas sanguin suivant, après la mue de la tique, ce qui nécessite donc une transmission transstadiale de la rickettsie chez les tiques (passage des rickettsies des larves aux nymphes et des nymphes aux adultes, mâles ou femelles). Les rickettsies sont parfois transmises par voie transovarienne (d'une génération à l'autre par infection des ovaires de la femelle) chez les tiques. Dans ces cas, les tiques seront non seulement vecteurs (lorsque les rickettsies infectent les glandes salivaires des tiques) mais aussi réservoirs des rickettsies.

Les relations entre tiques et rickettsies ont été peu étudiées. Certaines espèces de rickettsies sont associées à une seule tique vectrice mais il n'est pas rare qu'une espèce de rickettsie soit transmise par plusieurs espèces de tiques ; notamment *R. conorii conorii* est transmise par *Rhipicephalus sanguineus* en région méditerranéenne et par *Haemaphysalis leachi* et *Rh. simus* en Afrique subsaharienne ; *R. rickettsii* est transmis par *D. andersoni*, *D. variabilis*, *R. sanguineus* et *A. sculptum*; etc... [1].

## Données théoriques

---

Il existe encore de nombreuses inconnues concernant d'une part, la spécificité entre certaines espèces de tiques et certaines rickettsies et, d'autre part les conséquences de l'infection des tiques par les rickettsies.

Ainsi, l'infection des tiques par les rickettsies peut être sans conséquence, comme par exemple dans le cas de *R. slovaca* [11]. En revanche, *R. rickettsii*, agent de la FPMR, causerait une forte mortalité de son vecteur *D. andersoni*, ce qui expliquerait le faible pourcentage de tiques infectées dans la nature.

Dans ces cas, l'intervention de réservoirs animaux est nécessaire. La rickettsiémie chez l'animal pourrait, en effet, permettre d'infecter de nouvelles lignées de tiques dans la nature. De nombreuses questions restent à élucider concernant l'éco-épidémiologie des rickettsioses à tiques.

L'homme n'est pas considéré comme un réservoir de rickettsies car il est rarement parasité par les tiques et la rickettsiémie est, de surcroît, courte.

### b. Épidémiologie

L'épidémiologie des rickettsioses à tiques est directement liée aux caractéristiques écologiques ou comportementales des tiques vectrices [120] (figure 3). Le climat, l'ensoleillement, la température et l'humidité conditionnent la répartition géographique des tiques, leur cycle biologique et leur activité. Chaque espèce a, ainsi, une répartition géographique particulière. Seule la tique brune du chien, *Rhipicephalus sanguineus* (*Rh.s*) (image 2) a une répartition mondiale. Endémique en zone tropicale et subtropicale, on la trouve en fait entre 50 ° nord et 35 ° sud, et en été dans les zones tempérées. Elles peuvent aussi survivre dans les régions plus froides où elles peuvent trouver à l'intérieur des maisons des conditions de vie et de température acceptables.

De plus, quand l'activité des tiques est saisonnière, le risque de transmission de la maladie est également saisonnier. Ainsi, la FBM, due à *R. conorii*, est transmise par *Rh.s*, dont le nombre d'adultes est maximal en mai. De nombreux cas sont en fait rapportés en juillet- août, lorsque les stades immatures, larves et nymphes, de plus petite taille et donc moins remarqués, sont actifs.

Pour les tiques exophiles, vivant dans des biotopes ouverts, deux stratégies de recherche d'hôtes existent : (i) l'attente passive (« ambush strategy »), où les tiques grimpent sur la végétation, attendent le passage d'un hôte, pattes antérieures relevées, pour s'y accrocher (comme *Ixodes ricinus* en Europe (images 3 et 4), *Dermacentor variabilis* aux Etats-Unis) et (ii) l'attaque (« hunter strategy ») où les tiques repèrent leurs hôtes par différents stimuli émis pour les attaquer (comme les adultes et nymphes d'*Amblyomma hebraeum* en Afrique). Enfin, certaines espèces ou certains stades de tiques sont dits endophiles car vivent dans des terriers ou des nids et attendent le retour de l'animal pour le piquer [11].

Par ailleurs, certaines tiques ont une spécificité d'hôte importante. Ainsi, *Rh.s* ne pique quasiment que le chien et ne piquera l'homme qu'en son absence.

## Données théoriques

---

Ainsi, la prévalence de la FBM dans le sud de la France est faible (48 pour 100 000 habitants) malgré la fréquence des contacts avec l'animal car la tique est aussi peu infectée.

D'autres tiques ont une grande variété d'hôtes qui peuvent être différents à chaque stade. *A. hebraeum*, vecteur de *R. africae*, agent de la fièvre à tique africaine, attaque les grands mammifères, les rongeurs, les oiseaux, et volontiers l'homme. Une forte séroprévalence de la fièvre à tique africaine a été rapportée ; ces tiques étant aussi très infectées par les rickettsies il est, même fréquent que plusieurs tiques infectées piquent la même personne.

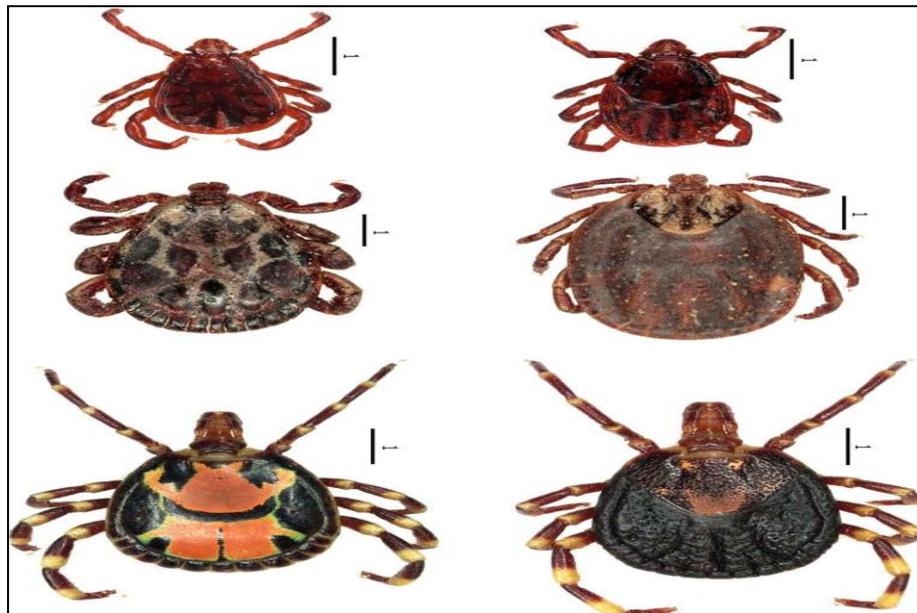


Figure 3 : Trois tiques vectrices des rickettsioses du groupe boutonneux (Echelle: 1 mm). [Ref 1] De haut en bas :

- *Rhipicephalus sanguineus*, vecteur de *R. conorii* subsp. *conorii*, agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne;
- *Dermacentor marginatus*, vecteur de *R. slovaca* et *R. raoultii*;
- *Amblyomma variegatum*, vecteur de *R. africae*, agent de l'ATBF. Les mâles sont sur le côté gauche et les femelles sur le côté droit. Echelle: 1 mm



Image 2 : *Rhipicephalus sanguineus*, vecteur de la FBM due à *rickettsia conorii* [Ref 1]

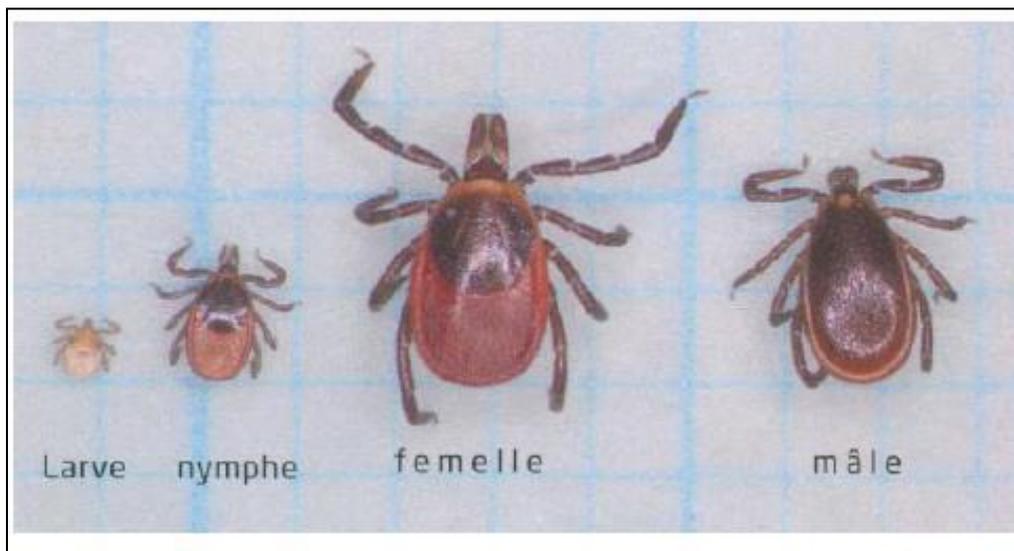


Image 3 : *Ixodes ricinus* (Pérez-Eid. 2007).



Image 4 : Femelle d'*Ixodes ricinus* après un repas sanguin (Pérez-Eid. 2007).

### c. Agents et maladies à travers le monde

Un total de 21 espèces ou sous-espèces de rickettsies du groupe boutonneux (certaines encore incomplètement décrites) infectent les hommes. Les agents, les maladies et leurs caractéristiques épidémiologiques et cliniques principales sont présentées dans le tableau I. D'autres rickettsies de pathogénicité inconnue existent et pourraient être identifiées comme pathogènes à l'avenir [13].

### d. Manifestations cliniques

Les manifestations cliniques des rickettsioses à tiques varient selon l'espèce en cause. Classiquement, après une incubation de 6 à 10 jours, le début est marqué par une fièvre sans caractères évocateurs, des céphalées, des myalgies, une éruption (maculeuse ou maculopapuleuse le plus souvent) (image 5), une adénopathie de drainage et, une ou plusieurs escarres d'inoculation (image 6), celle-ci peut être absente [120 ;121].

Une thrombopénie, une leucopénie, une anémie ou une ascension des enzymes hépatiques sont fréquentes [93]. Certaines particularités cliniques permettent cependant d'évoquer d'emblée un diagnostic précis : la présence d'adénopathies occipitales douloureuses associées à une lésion nécrotique du cuir chevelu évoque une *Tibola* (Tick-BOrne LymphAdenopathy). Cependant, une grande diversité d'agents infectieux transmis par les tiques sont potentiellement impliqués dans cette symptomatologie [122].

- une lymphangite associée à une escarre d'inoculation suggère une *Lar* (Lymphangitis-Associated Rickettsiosis) [123].

- de multiples escarres localisées aux membres inférieurs sont typiques de la fièvre à tique africaine, les cas groupés sont fréquents.

- une fièvre anéruptive prolongée, dépourvue d'escarre ou d'adénopathies évoque une infection par *Rickettsia Helvetica* [124;125].



Image 5 : Eruption maculo-papuleuses (collection personnelle)



Image 6 : Escarre d'inoculation (collection personnelle)

## Données théoriques

---

Les manifestations cliniques de la FBM sont très proches de celles des autres rickettsioses du groupe boutonneux.

Après une incubation d'une durée moyenne de 6 jours, parfois 3 à 16 jours, le début est volontiers brutal et associe une fièvre atteignant souvent 39 °C ou 40 °C, des frissons, des myalgies et des céphalées [122]. 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 « tache noire » [120 ; 121]. Celle-ci, présente dans 50 à 75 % des cas, doit être recherchée attentivement. Elle se présente parfois typiquement (image 6) : lésion croûteuse noirâtre, indolente, de 0,5 à 2 cm de diamètre, cernée d'un halo érythémateux. Elle est souvent atypique : aspect de furoncle simple, croûte grisâtre de petit diamètre. Il faut la rechercher attentivement dans les plis (aine, aisselle, pli fessier) et dans le cuir chevelu, localisation prédominante chez l'enfant. 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 [1]. L'escarre va évoluer lentement, se décruster, mais peut laisser une lésion séquelle qui disparaîtra en quelques semaines.

La période d'état associe les deux éléments de la phase de début, fièvre et escarre à l'éruption. La fièvre est en règle en plateau et dépasse 39 °C. Elle s'accompagne d'une asthénie extrême, d'une anorexie, de myalgies, de céphalées intenses et d'une oligurie. Le pouls est le plus souvent légèrement dissocié. Une hypotension relative est notée, parfois associée à des œdèmes des membres inférieurs.

À la « tache noire » vient s'ajouter dans 97 à 99 % des cas une éruption [120]. 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 (image 5). 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, banal au niveau des membres inférieurs, mais témoignant d'une forme grave quand il est généralisé. 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.

Manifestations extra cutanées [1]. L'atteinte digestive peut consister en des lésions gastroduodénales, une pancréatite aiguë, ou une diarrhée. L'hépatite de la fièvre boutonneuse méditerranéenne est en général modérée. Une hépatomégalie est fréquemment rencontrée chez l'enfant, plus rarement chez l'adulte. La biopsie hépatique montre une hépatite modérée prédominante au niveau des espaces portes

## Données théoriques

---

et comprenant une infiltration lymphoplasmocytaire. Un ictère peut être noté au cours des formes graves.

La splénomégalie est rare chez l'adulte (7 %) mais plus fréquente chez l'enfant (28 % des cas). Les signes méningés sont fréquents [122]. L'atteinte neurologique centrale est habituelle dans les formes sévères : stupeur ou syndrome confusionnel. Des convulsions peuvent apparaître chez le nourrisson ou dans les formes graves. Une ataxie cérébelleuse passagère peut être notée. Ces atteintes neurologiques régressent en règle sans séquelle. L'atteinte des nerfs périphériques est plus rare ; la huitième paire crânienne est le plus souvent en cause, responsable d'une hypoacousie qui peut mettre plusieurs mois à régresser. Enfin, plus rarement, une polyradiculonévrite a pu être rapportée. Sur le plan cardiovasculaire, 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, blocs de branche). Une bradycardie est observée dans les formes graves de la maladie. Des phlébites des membres inférieurs ont également été décrites. Les myalgies sont banales, de même que les arthralgies. Nous avons pu observer également un cas d'arthrite séreuse. Des chorio-rétinites ont été décrites. La toux est fréquente (10 % des cas), de même que la dyspnée. Celle-ci peut devenir majeure, témoin d'une hypoxémie, accompagnée d'une hypocapnie dans les formes sévères [1]. Radiologiquement, on peut observer des images réticulonodulaires, hilifuges, voire un œdème en « ailes de papillon » dans les formes sévères.

Sur le plan biologique, 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. Une anémie (hémoglobine < à 14 g/dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme) était notée dans 33 % des cas et une anémie importante (hémoglobine < à 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>e</sup> jour puis un rebond vers le 15<sup>e</sup> jour, 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>e</sup> jour (240 à 170 G/L) puis un

## Données théoriques

---

rebond au 15<sup>e</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. Enfin, dans les formes graves, des stigmates de coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD) peuvent se rencontrer. En cas de syndrome méningé, la ponction lombaire retrouve un liquide hypertendu, acellulaire ou contenant quelques lymphocytes. Parfois, la réaction est plus franche. L'ionogramme sanguin peut révéler une hyponatrémie, quasi constante dans les 15 premiers jours, maximale au 7<sup>e</sup> jour, modérée dans 50 % des cas ou plus marquée (< à 130 mmol/L) dans 25 % des cas. L'hypokaliémie est plus rare (26 % des cas). Une hypocalcémie franche est notée dans les cas sévères (83 % des formes sévères). Une hypo protidémie inférieure à 30 g/L est retrouvée dans 23 % des cas et la cinétique de la protidémie montre une diminution du 1<sup>er</sup> au 10<sup>e</sup> jour. L'albumine diminue également, moins rapidement, au cours des 2 premières semaines. De nombreux auteurs attribuent l'hypo protidémie à l'augmentation de la perméabilité capillaire. Une élévation de la créatininémie (> 130 µmol/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>e</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>e</sup> jour et se normalisent ensuite au 15<sup>e</sup> jour. Une hyper bilirubinémie totale supérieure à 20 µmol/L est notée dans 9 % des cas mais reste inférieure à 99 µmol/L.

L'élévation des SGOT et des SGPT est probablement due à l'atteinte de la cellule endothéliale plutôt qu'à une atteinte hépatique [93]. L'étude histologique hépatique a rarement été réalisée mais montre en effet des modifications mineures non spécifiques, et plus rarement des lésions granulomateuses.

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 1<sup>er</sup> mois. Des taux élevés de gammaglobulines peuvent persister plus de 1 mois.

### e. Évolution et pronostic

La tendance à la gravité de la FBM est en train d'augmenter de manière très significative en Europe (en particulier en France et au Portugal) sans que l'on en connaisse la raison. Les patients les plus sévèrement atteints sont des hommes âgés de plus de 60 ans, diabétiques, alcooliques, déficients en G6PD ou présentant d'autres pathologies (insuffisance respiratoire ou cardiaque).

Les formes graves se compliquent de défaillance multi viscérale et se rencontrent

## Données théoriques

---

dans 5 à 6 % des cas. Elles comportent une éruption purpurique, une atteinte viscérale, des troubles ioniques et des troubles de la coagulation. Ces formes sont mortelles une fois sur deux. Elles surviennent en général sur un terrain particulier : patient âgé de plus de 60 ans, éthylique chronique, diabétique, atteint d'insuffisance cardiaque ou immunodéprimé. Dans ces formes graves, l'apyrexie sous traitement est plus longue (7 jours en moyenne). Dans les formes moins sévères, l'évolution est rapidement favorable en 2 à 3 jours sous antibiothérapie efficace. Avant l'ère des antibiotiques, ces formes se prolongeaient 3 semaines. Les enfants sont apyrétiques plus rapidement et ont une convalescence courte. Les adultes perdent en règle 3 à 8 kg pendant leur maladie et ont une convalescence souvent longue et marquée par une asthénie. Il existe des variations de la fréquence des formes sévères dans les différentes zones endémiques

Les caractéristiques comportementales ou écologiques des tiques conditionnent aussi les particularités cliniques de certaines rickettsioses. Ainsi, les tiques du genre *Dermacentor*, responsables de l'infection à *R. slovaca*, sont bien connues en Europe pour piquer les hommes sur le cuir chevelu où elles laissent une escarre d'inoculation. Par ailleurs, plusieurs tiques *A. hebraeum*, vecteurs de la fièvre à tique africaine due à *R. africae*, peuvent piquer simultanément un même individu. Ainsi, les sujets mordus présentent souvent plusieurs escarres d'inoculation, notamment aux membres inférieurs. Les aspects de la vie des tiques et leurs conséquences sur les maladies bactériennes transmises ont fait l'objet d'une revue récente [120].

Les caractéristiques cliniques et épidémiologiques des différentes rickettsioses du groupe boutonneux à tiques sont présentées en annexe 2.

### 2.2.4.2. Fièvre boutonneuse à puces

La fièvre boutonneuse à puces ou « cat flea typhus » est une maladie émergente insuffisamment décrite, due à une rickettsie du groupe boutonneux *rickettsia felis*.

*R.felis* a probablement été identifiée pour la première fois dans des puces de chat appartenant à l'espèce *Ctenocephalides felis* décrite en 1918 puis redécouverte en 1990. L'isolement définitif en culture à basse température et, la caractérisation de *R. felis* a été obtenue en 2001 à Marseille [126].

En 2000, au Mexique, l'ADN de la bactérie a été détecté par PCR dans la peau et le sérum de trois patients présentant une fièvre éruptive. En 2002, deux cas de rickettsiose boutonneuse typique avec escarre d'inoculation ont été rapportés chez un couple allemand. Les deux patients avaient une sérologie positive et *R. felis* était détecté par PCR dans le sérum de l'épouse. Enfin, le premier cas en Asie d'infection à *R. felis*, documentée par sérologie, a été dernièrement signalé en Thaïlande [127]. Ces dernières années, *R. felis* a été associée à plusieurs espèces de puces (*C. felis*, *C. canis*, *Pulex irritans*, *Archeopsyllaerinacei*) à travers le monde : Brésil, Espagne, France, Royaume-Uni, Thaïlande, Nouvelle-Zélande, Éthiopie et Algérie récemment [23]. L'infection semble ubiquitaire, d'autant que les puces pourraient être réservoirs de la bactérie.

## Données théoriques

---

### 2.2.4.3. Rickettsiose vésiculeuse

La rickettsiose vésiculeuse est due à *Rickettsia akari*, du groupe boutonneux et, elle est transmise par *Liponyssoides sanguineus*, acarien ectoparasite des souris *Mus musculus*. *R. akari* a également été détectée chez l'écureuil coréen *Microtus fortis pelliceus*.

L'incubation est de 7 à 10 jours et, le début de la maladie brutal avec une fièvre élevée, des frissons, des myalgies, une anorexie et une photophobie.

Au niveau du site d'inoculation apparaît généralement une papule rouge et indolore devenant vésiculeuse les jours suivants. Une adénopathie satellite peut être retrouvée. L'éruption apparaît habituellement en trois jours environ, mais peut accompagner les premiers signes. Elle est d'abord maculo-papuleuse avec des lésions de 2 à 10 mm, puis ensuite vésiculeuse et, enfin croûteuse. La maladie évolue communément, même en l'absence de traitement, vers la guérison en trois semaines sans cicatrice aucune. Les céphalées et l'asthénie peuvent persister une à deux semaines. Des cas de rickettsiose vésiculeuse ont été rapportés, principalement aux Etats-Unis [128], en Croatie (le premier isolat humain depuis 40 ans et, le seul obtenu en Europe du Sud), en Slovénie, en Ukraine, en Afrique du Sud et récemment en Turquie [129].

### 2.2.4.4. Rickettsioses du groupe des typhus

#### a. Le typhus murin

##### a.1. Épidémiologie

Le typhus murin, dû à *rickettsia typhi*, est une zoonose ubiquitaire transmise à l'homme par les ectoparasites des muridés. La puce du rat (*Xenopsylla cheopis*), vecteur principal, ne meurt pas de l'infection et, pourrait transmettre la rickettsie à une faible partie de sa descendance par voie transovarienne. La puce contamine l'homme par ses déjections qui vont pénétrer dans l'organisme à la faveur de lésions de grattage, par voie muqueuse ou par inhalation, et peut-être aussi par piqûre.

Les espèces réservoirs de la maladie sont les rongeurs *Rattus rattus* et *Rattus norvegicus*. D'autres vertébrés, tels les souris, les opossums, les musaraignes ou les chats, peuvent être porteurs de *R. typhi*. Les rickettsies peuvent rester infectantes des années durant dans les poussières de déjections des puces dans l'habitat des rats. Enfin, d'autres arthropodes (*Ctenocephalides felis*, puce du chat, *Leptopsylla segnis*, puce de souris, poux, acariens) peuvent être vecteurs de la maladie dans les conditions de laboratoire.

La maladie a une répartition mondiale et, est vraisemblablement endémique dans les pays où les contacts avec les muridés sont fréquents notamment en zone tropicale et dans les pays en voie de développement [10]. La maladie est toujours présente aux États-Unis. Elle est rarement rapportée en France où les cas décrits concernent souvent des voyageurs [130].

## Données théoriques

---

### a.2. Manifestations cliniques

Après une incubation de 7 à 14 jours, le début peut être brutal ou progressif. Le tableau de début associe par une fièvre élevée, des céphalées, une asthénie extrême et des myalgies.

A la phase d'état, la fièvre est en plateau. Il n'y a pas de lésion d'inoculation et une éruption apparaît en trois à six jours (jusqu'à 18 jours). L'éruption, discrète ou purpurique, est maculeuse puis maculo-papuleuse et n'est présente que dans 50 % à 79 % des cas [131]. Elle peut débuter au tronc puis s'étendre aux membres et atteindre les paumes des mains et les plantes des pieds. Elle est plus difficile à déceler sur peau noire.

Certaines manifestations cliniques sont variables : gastro-intestinales (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée), respiratoires (toux sèche), neurologiques (confusion) [131]

Les anomalies biologiques non spécifiques sont fréquentes : anémie, thrombopénie, leucopénie puis hyperleucocytose, hyponatrémie, cytolysé hépatique, insuffisance rénale, hypo albuminémie.

L'évolution sous antibiotique est favorable en 7 à 14 jours. Si la guérison spontanée est la règle, même en l'absence de traitement, on déplore 2 % à 3 % de décès.

Un contact avec des puces ou des rats est rapporté dans moins de 50 % des cas.

### b. Le typhus épidémique

#### b.1. Épidémiologie

Le typhus épidémique, encore appelé typhus à poux, typhus historique ou typhus exanthématique, est dû à *rickettsia prowazeki*, une rickettsie du groupe typhus dont le génome a été séquencé [106].

Le typhus épidémique est transmis à l'homme par le pou du corps *pediculus human corporis* ou *pediculus humanus humanus*, qui survit dans les vêtements au contact de l'homme et, profite du froid et du manque d'hygiène [8] pour se multiplier.

Son épidémiologie est liée au manque d'hygiène corporelle et à la prosmicité : il prolifère ainsi pendant les périodes de guerre, de conflit, de famine et lors de catastrophes naturelle [42]. Il marque encore aujourd'hui l'inconscient collectif des populations confrontées aux deux dernières guerres mondiales.

Même si le typhus épidémique est parfois qualifié d'historique, il peut, aujourd'hui, toujours continuer à sévir. Au Burundi, il a entraîné dans les suites de la guerre civile de 1993 une épidémie d'environ 100 000 cas et le déplacement de plus de 400 000 personnes. Actuellement, l'incidence annuelle reste faible, mais le typhus reste un problème en Afrique (Éthiopie, Burundi), en Amérique centrale, en Amérique du Sud et en Asie. Des cas importés de typhus épidémique ont été rapportés dans des pays industrialisés. Ainsi, un cas de typhus épidémique a été diagnostiqué en France chez un patient algérien qui allait, à son arrivée, dormir dans un foyer d'accueil, où étaient hébergés de nombreux sans domicile fixe parasités par des poux de corps [11]. Le risque d'une épidémie de typhus épidémique, comme on le voit, ne peut donc être écarté dans les pays industrialisés.

*R. prowazekii* est transmis à l'homme soit par contact avec les déjections de poux

## Données théoriques

---

infectés en cas de lésions de grattage dues au prurit déclenché par leurs piqûres, soit par inhalation ou contact des muqueuses ou conjonctives avec ses fèces ou avec des poux écrasés.

Les patients qui survivent au typhus restent infectés toute leur vie et peuvent souffrir d'une forme de recrudescence parfois tardive de l'affection, la maladie de Brill-Zinsser.

Le réservoir du typhus a longtemps été considéré comme seulement humain, mais *R. prowazekii* a été isolé chez les écureuils volants et leurs ectoparasites. Enfin, le rôle des tiques dans l'épidémiologie du typhus épidémique reste inconnu mais il faut noter que *R. prowazekii* a été identifié dans des tiques de bétail en Éthiopie.

Les œufs du pou de corps sont pondus dans les plis des vêtements (sous-vêtements, ceintures, chaussettes, cols) où ils sont maintenus par une substance adhésive produite par la glande accessoire de la mère et, éclosent en 6 à 9 jours lorsqu'ils sont maintenus à température constante (vêtements non quittés). La larve se déplace sur la peau pour se nourrir avant de retourner dans les plis des vêtements où elle reste jusqu'au repas suivant. Les poux muent trois fois dans leur vie, le pou mature pouvant vivre environ 20 jours. Seuls quelques poux sont observés sur le même homme, bien que des rapports historiques aient mentionné des infestations par « des milliers de poux ». Les poux de corps, strictement hématophages à tous les stades, ont des repas sanguins fréquents et répétés (typiquement 5 par jour). Leurs matières fécales, poudreuses et extrêmement sèches, contiennent une grande quantité d'ammonium qui attire les autres poux.

Les conditions optimales de survie sont un taux d'humidité de 70 % à 90 % et une température comprise entre 29 °C et 32 °C. Dans la nature, ils trouvent cette température en se nichant dans les vêtements. Ainsi, si l'hôte devient très chaud à cause de la fièvre ou après un exercice physique intense, les poux le quittent. Ils meurent à 50 °C mais ne sont pas tués par l'eau ou le savon.

Le pou acquiert *R. prowazekii* après avoir piqué un homme infecté, mais ne devient infectieux que 5 à 7 jours plus tard. Les rickettsies infectent les cellules épithéliales de la première partie du tube digestif, puis se multiplient en entraînant l'éclatement des cellules infectées. Les rickettsies sont alors libérées dans la lumière intestinale et éliminées dans les fèces où elles peuvent rester infectieuses pendant au moins 100 jours. Avec la rupture de l'épithélium digestif, le sang humain ingéré passe à travers l'intestin dans l'hémolymphe (le « sang du pou »). Le pou devient alors rouge et meurt peu de temps après.

Ainsi, le typhus épidémique a également été appelé « la maladie des poux rouges ». Cette coloration rouge est très rare chez des poux sains. Cependant, parmi les poux de laboratoire, qui ne prennent qu'un seul repas sanguin par jour, cette couleur rouge apparaît, mais elle est passagère et ne colore pas les pattes [132].

### b.2. Manifestations cliniques

Après une incubation de 10 à 14 jours, la maladie se manifeste par une sensation de malaise avant l'apparition brutale de la fièvre (100 %), de céphalées (100 %) et de myalgies (70-100 %), entraînant une position d'accroupissement appelée « sutama ». D'autres symptômes sont fréquents : nausées, vomissements, anorexie, arthralgies, douleurs abdominales. Une atteinte pulmonaire (bronchite, pneumopathie interstitielle, bronchiolite), une splénomégalie ou une conjonctivite peuvent survenir.

## Données théoriques

---

Les complications neurologiques (signes d'irritation méningée, confusion, prostration, somnolence, coma, hémiplégie, monoplégie, myélite, névrite) [6] et cardiaques font la gravité de la maladie.

Elles sont présentes dans 80 % des cas. Il n'y a pas d'escarre d'inoculation aux sites de piqûre des poux.

La plupart des patients développent une éruption cutanée maculaire, maculo-papulaire ou pétéchiale débutant au tronc et s'étendant aux membres. La face, la paume des mains et la plante des pieds sont en règle épargnées. Une gangrène des extrémités peut se produire dans les cas graves.

Les perturbations du bilan biologique ne sont pas spécifiques : elles comprennent une cytolyse hépatique (jusqu'à 63 % des cas), une thrombopénie (40 %) et une hyperbilirubinémie (20 %). La numération des globules blancs est variable.

L'histoire naturelle de la maladie est caractérisée par une létalité de 60 %, réduite à 4 % par l'antibiothérapie. La maladie de Brill-Zinsser peut apparaître de nombreuses années après la phase aiguë; l'éruption est alors moins fréquente, les symptômes moins bruyants et la létalité plus faible (1,5 %).

### 2.2.5. Diagnostic

#### 2.2.5.1. Sérologie

La sérologie est la technique la plus utilisée pour le diagnostic des rickettsioses mais elle ne permet qu'un diagnostic rétrospectif.

Le premier outil sérologique, le test de Weil et Felix, de technique facile, utilise l'agglutination de trois souches de *proteus* ayant des communautés antigéniques avec les rickettsies : OX2 (pour les rickettsies du groupe boutonneux), OX19 (pour le groupe typhus) et OXK (pour *O. tsutsugamushi*). Cette technique peu spécifique et peu sensible n'est plus usitée; elle n'a tout au plus qu'une valeur d'orientation et, ne permet pas de reconnaître la rickettsiose en cause.

L'immunofluorescence (IF) est actuellement considérée comme la technique de référence [92 ; 93]. Cependant, la séroconversion peut être tardive. De plus, il existe de nombreuses réactions croisées entre les rickettsies du même groupe, du même genre, voire entre les rickettsies et des bactéries très différentes.

Des taux d'anticorps anti-immunoglobulines M (IgM) > 1/64 et/ou un taux d'anticorps anti-immunoglobulines G (IgG) > 1/128, ou une séroconversion sur le 2ème sérum, ou une élévation des IgG à 4 fois le taux de base sont considérés comme des preuves d'une infection récente à *Rickettsia*. Lorsque des réactions croisées entre les antigènes testés sont observées, l'espèce retenue est celle dont les titres d'anticorps (Ig M + Ig G) sont 2 fois supérieurs aux autres espèces [92].

Afin d'identifier les rickettsies présentant des réactions croisées, des techniques spécialisées comme le WB ou l'AC peuvent être utilisées [13]. Ces techniques sont, toutefois, longues, coûteuses et, en pratique, disponibles uniquement dans les centres de référence.

## Données théoriques

---

### 2.2.5.2. Culture

Les rickettsies sont des bactéries intracellulaires et ne peuvent donc pas être isolées sur milieux usuels. De plus, la culture doit être effectuée dans des laboratoires de niveau de sécurité biologique 3.

Actuellement, la méthode utilisée au Centre National de Référence à Marseille (CNR-France) est l'isolement par centrifugation en tubes bijoux. Au fond d'un tube stérile, est placée une lamelle de verre, support d'un tapis cellulaire. Le produit pathologique (sang, biopsies de peau, broyat de tiques...) est déposé dans le tube puis centrifugé une heure afin de faciliter l'adhésion des bactéries aux cellules. L'inoculum est ensuite retiré et remplacé par du milieu frais de culture. Les cellules utilisées en routine sont les fibroblastes embryonnaires HEL [133], mais d'autres types cellulaires peuvent être utilisés (Vero, L929, XTC-2 ou MRC5). Les rickettsies sont ensuite détectées directement sur la lamelle par IF. Le prélèvement de choix pour l'isolement des rickettsies est l'escarre d'inoculation après biopsie cutanée, quand elle est présente.

Même si la technique est actuellement utilisée en routine, environ 1/3 des isolats sont perdus lors des repiquages pour des raisons encore inconnues.

### 2.2.5.3. Coloration et immun détection

La coloration de Gimenez [93] permet de détecter les rickettsies dans le sang ou les tissus [134], et ce avant la séroconversion, ce qui permettrait un traitement plus précoce.

L'immunohistochimie, utilisant des anticorps spécifiques polyclonaux ou monoclonaux, rend possible également le diagnostic sur tissus fixés en paraffine [13].

### 2.2.5.4. Biologie moléculaire

La détection moléculaire des rickettsies par amplification génique ou *polymerase chain reaction* (PCR) et le séquençage des fragments d'ADN amplifiés sur sang, biopsies cutanées, prélèvements d'escarre ou arthropodes sont des outils diagnostiques rapides, sensibles et spécifiques très utiles. De nombreux gènes des rickettsies peuvent être utilisés, comme *OmpA*, *OmpB*, *gltA* ou « gene D ». Mais la PCR est peu rentable quand les seuls prélèvements disponibles sont le sang ou le sérum.

Une nouvelle technique, dénommée « PCR suicide », a été récemment proposée par le CNR-France de Marseille. Il s'agit d'une PCR nichée (*nested PCR*) dont la cible génique est amplifiée par des amorces à usage unique. Cette procédure a pour but d'éviter les contaminations de la PCR par des fragments préalablement amplifiés. Il n'y a pas de contrôle positif et, tous les amplicons sont séquencés. Cette technique a été utilisée avec succès au CNR-France à partir de sang prélevé sur un tube Éthylène Diamine Tétra-Acétique (EDTA), de sérum ou de ganglions [135].

## Données théoriques

### 2.2.5.5. Critères et scores diagnostiques

L'examen clinique et le contexte épidémiologique sont suffisants pour évoquer le diagnostic et débiter un traitement avant la confirmation par le laboratoire dont l'apport est irremplaçable dans les formes atypiques.

La confirmation sérologique nécessite deux prélèvements à 10-15 jours d'intervalle.

Le diagnostic moléculaire ou l'isolement en culture est fondé dans les formes graves ou atypiques ou dans des zones où il n'a pas été jusque là décrit de rickettsiose.

Raoult avait établi en 1996, un score diagnostique de la FBM, basé sur des critères épidémiologiques, cliniques, biologiques, bactériologiques et sérologiques [136 ; 137].

Le diagnostic de FBM est posé si le total des points correspondants aux critères présents chez le patient est supérieur à 25 (Tableau 3).

Des scores ont été récemment proposés pour le diagnostic des rickettsioses du groupe boutonneux [92].

Tableau 3 : Score diagnostique de la fièvre boutonneuse méditerranéenne [(99)]

	<b>Critères</b>	<b>Points</b>
Critères épidémiologiques	1-Séjour en zone d'endémie	2
	2-Premiers signes entre mai et septembre	2
	3-Contact avec des tiques de chien	2
Critères cliniques	4-Fièvre supérieure à 39°	5
	5-Escarre	5
	6-Eruption maculo-papuleuse ou purpurique	5
	7-Deux des trois critères cliniques	3
	8-Les trois critères cliniques à la fois	5
Critères biologiques non spécifiques	9-Plaquettes inférieures à 150 millions/ml	1
	10-Enzymes hépatiques (GOT ou GPT) supérieures à 50 UI/	1
Critères bactériologiques	11-Isolement de Rickettsia coronii dans le sang	25
	12-Détection de Rickettsia coronii dans la biopsie de peau	25
Critères sérologiques	13-Ig totales supérieures à 1/128	5
	14-IgG supérieures à 1/128 et IgM supérieures à 1/64	10
	15-Elévation de 4 dilutions du titre à deux semaines d'intervalle	20

## Données théoriques

---

TOTAL
RESULTATS: Un score > 25 est évocateur d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne

### 2.2.5.6. Les arthropodes comme outils diagnostiques

Les arthropodes peuvent être employés comme outils diagnostiques ou épidémiologiques. Idéalement, ils devraient être adressés vivants au laboratoire.

Ainsi, pour ce qui est des tiques, un tube aéré fermé par du coton légèrement humidifié est suffisant. Les arthropodes peuvent également être envoyés congelés, réfrigérés ou à défaut placés dans de l'alcool. Il faut éviter de les mettre dans du formol ou du liquide de Bouin.

Les techniques de coloration, de culture, d'immunodétection ou les techniques moléculaires peuvent être utilisées selon le mode de conservation [120 ; 138].

### 2.2.6. Traitement des rickettsioses

Une antibiothérapie empirique doit être prescrite devant toute suspicion de rickettsiose, avant la confirmation diagnostique. La rapidité de prise en charge contribue largement à réduire la sévérité des infections.

Les formes bénignes peuvent être soignées à domicile et, le traitement prescrit dès que le diagnostic clinique posé sans attendre la confirmation par le laboratoire.

L'antibiotique de choix des rickettsioses est représenté par les cyclines, administrées à la dose quotidienne de 200 mg par jour. Une dose orale unique de 200 mg de doxycycline est très efficace dans le typhus épidémique, le typhus murin et la fièvre boutonneuse méditerranéenne. Dans les autres rickettsioses, la durée du traitement n'est pas codifiée (1 à 7 jours selon l'évolution, ou 3 à 5 jours après l'apyrexie).

En cas de contre-indication (femmes enceintes, jeunes enfants), les alternatives à la doxycycline, sont la josamycine (3 g/j chez l'adulte ou 50 mg/kg/j chez l'enfant) pendant 8 jours et les nouveaux macrolides, qui ont été proposés dans la FBM : clarythromycine (15/mg/kg/j en 2 prises) pendant une semaine et l'azithromycine ( 500 mg/j ) [139].

La rifampicine qui peut être proposée chez l'enfant est inefficace sur *R. massiliae* et *R.raoultii*.

Les fluoroquinolones (notamment la ciprofloxacine à la posologie de 750 mg/12 h dans la FBM) sont actives in vitro sur les rickettsies du groupe boutonneux ou du groupe typhus [140;141].

Un effet délétère des fluoroquinolones sur un modèle in vitro d'infection cellulaire à *R. conorii* a été observé, effet qui n'a pas été observé avec la doxycycline. Au cours d'une étude clinique rétrospective portant sur 161 cas de FBM, le traitement par

## Données théoriques

---

fluoroquinolones était associé à une évolution défavorable, ce qui à ce jour n'avait jamais été rapporté, alors que la doxycycline semble, en revanche, être protectrice [142 ; 143].

En cas de forme sévère, les cyclines peuvent être utilisées même chez l'enfant malgré le risque de coloration de l'émail dentaire (doxycycline : 2,2 mg/kg/12h jusqu'à 45 kg ; maximum de 100 mg/12 h) [13].

Dans les régions du monde où les équipements diagnostiques font défaut, le chloramphénicol (500 mg/6 h chez l'adulte ; 50-75/mg/kg/j chez l'enfant) est largement utilisé comme traitement empirique, puisque son large spectre inclut d'autres maladies sévères comme une méningococcémie, ou une fièvre typhoïde qui peuvent ressembler au début à une forme sévère de rickettsiose. Malgré son efficacité, le chloramphénicol n'est pratiquement plus aujourd'hui prescrit.

### 2.2.7. Prévention

#### 2.2.7.1. Vaccination

Aucun vaccin n'est actuellement disponible, y compris contre le typhus épidémique. Un vaccin (souche E, vivante et atténuée de *R.prowaseckii*) a été développé par le passé mais, le traitement antibiotique étant très efficace, ce vaccin n'a pas été considéré comme une priorité.

#### 2.2.7.2. Lutte et protection anti vectorielle

La meilleure prévention contre les rickettsioses consiste à éviter la piqûre d'arthropode. Cela passe par l'utilisation de répulsifs à base de DEET (N, N-Diéthyl-m-toluamide, 15 % à 30 %) sur la peau exposée et, par le traitement des vêtements par des acaricides de contact (efficaces jusqu'à plusieurs semaines) à base de perméthrine. Ce protocole est notamment utilisé par de nombreuses armées à travers le monde pour protéger leurs soldats.

Ces répulsifs sont efficaces contre les différents vecteurs de rickettsies. Le port de pantalons longs rentrés dans des bottes et, l'examen de la peau sont préconisés après un passage en zone infestée.

Toute tique trouvée attachée peut être retirée avec une pince spécialisée ou une pince à épiler, suivi d'une désinfection superficielle à l'alcool [120].

Tout « traitement » préalable d'une tique attachée (éther, pétrole, colle, etc.) est à proscrire. En l'absence de signes cliniques, il n'y a pas d'indication à débiter une antibiothérapie préventive.

Concernant les poux de corps, l'éradication est la seule stratégie de lutte [42]. La méthode la plus simple pour se débarrasser des poux de corps est de changer complètement de vêtements.

D'autres mesures, comme leur lavage avec de l'eau chaude (> 50 °C), peuvent être efficaces. Dès qu'ils sont secs, les vêtements peuvent être à nouveau portés.

Une autre méthode encore plus rapide, qui a l'avantage de réduire le risque de ré infestation par les poux, est le saupoudrage des vêtements avec de la poudre de

## Données théoriques

---

DDT à 10 %, de malathion à 1 % ou de perméthrine à 1 % [42]. Cependant, les poux sont susceptibles de développer une résistance au DDT, au malathion et au lindane. L'efficacité thérapeutique de l'ivermectine et du cotrimoxazole administrés par voie orale pour éradiquer les poux a été rapportée.

### 2.2.8. Conclusion

Bien qu'elles soient connues depuis longtemps, les rickettsioses sont également des maladies émergentes, avec la découverte, ces 20 dernières années, de 11 nouvelles espèces ou sous-espèces impliquées en pathologie humaine.

Le développement des outils de biologie moléculaire ainsi que les nouvelles techniques de culture permettent de mieux les isoler, les identifier, les classer et, d'incriminer de nouvelles bactéries en pathologie humaine. Certaines rickettsies, d'abord isolées chez les tiques, ont été reconnues par la suite pathogènes pour l'homme.

Le développement du tourisme rural et exotique et l'attrait des activités en plein air augmentent le risque de contact avec les vecteurs des rickettsies. Enfin, des changements écologiques pourraient contribuer à leur essor.

Ainsi les rickettsioses, maladies traditionnelles, restent d'actualité et font l'objet d'importantes innovations conceptuelles et techniques.

### III. Caractéristiques générales de la wilaya de Tizi-Ouzou

#### 3.1. Sur le plan géographique

La wilaya de Tizi-Ouzou, d'une superficie de 2 957,93 km<sup>2</sup>, est située au centre du littoral algérien à 100 km de la capitale. Elle fait partie de la région de la Kabylie. Le chef lieu de la wilaya, est situé à 110 Km à l'est d'Alger. (Figure 4)

La géographie est marquée par la diversité de ses paysages. Ceux-ci s'étagent sur des contreforts montagneux du sud du Djurdjura jusqu'à la mer Méditerranée, en passant par les zones de moyennes montagnes entre 800 et 1000 d'altitude situées entre l'oued Sebaou et la dépression de Drâa El Mizan - Ouadhias. Elle compte 115 000 km<sup>2</sup> de forêts et 143 253 km<sup>2</sup> de terres agricoles.

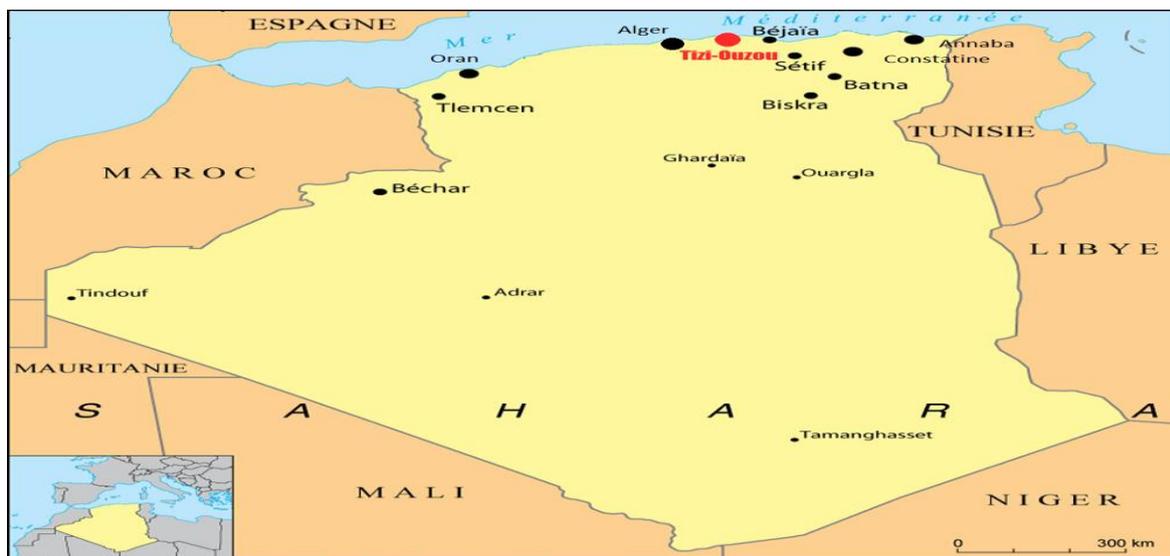


Figure 4 : Situation géographique de la wilaya de Tizi-Ouzou.

#### 3.2. Sur le plan administratif et démographique

Dans le sens des aiguilles d'une montre, elle est limitrophe des wilayas de Béjaïa à l'est, de Bouira au sud, de Boumerdès à l'ouest, de Béjaïa à l'est et elle est ouverte au nord sur la mer méditerranée avec 85 km de littoral. La wilaya de Tizi-Ouzou compte 21 daïras et 67 communes (figure 5).



## Données théoriques

neige en altitude. Les autres mois de l'année, les masses d'air tropical remontent et créent chaleur et sécheresse. Les températures sont particulièrement élevées dans les vallées intérieures.

**Tableau 4 : Tableau climatologique de Tizi-Ouzou (période 2001-2015)**

Mois	jan.	fév.	mars	avril	mai	juin	jui.	août	sep.	oct.	nov.	déc.	année
Température minimale moyenne (°C)	7,2	7,5	9	11,2	14,2	18,2	21,6	21,9	19	16,2	11,4	8,1	13,9
Température moyenne (°C)	11,4	11,4	14,1	16,7	20,2	25,1	28,7	28,9	25,2	22,1	15,8	12,2	19,2
Température maximale moyenne (°C)	15,4	15,9	19,2	22,2	26,1	32	35,8	35,9	31,4	27,9	20,3	16,4	24,8
Record de froid (°C)	-3	0	0,6	4	6,6	8	16	16	12,4	7,5	3,5	0,7	-3
Record de chaleur (°C)	23,4	30	31,9	37,8	39	43	45,7	45,2	43	40,5	31,7	27	45,7
Précipitations (mm)	98,2	95,3	90	80,8	52,8	18,4	4,6	7,8	36,8	55,3	106,4	116,3	705

Source : Infoclimat<sup>9</sup>

°C : Degrés celsius      mm : Millimetres

## Deuxième partie : Données pratiques

### IV. Données pratiques

#### 4.1. Objectifs de l'étude

##### 4.1.1. Objectif principal

- Déterminer la place des rickettsioses dans les éruptions fébriles observées chez les patients admis en consultation et suivis au CHU Tizi-Ouzou, à l'aide de la sérologie par IFI.

##### 4.1.2. Objectifs secondaires

- décrire les caractéristiques épidémiocliniques et évolutives des rickettsioses observées chez la population d'étude.
- identifier les espèces rickettsiennes en cause.

#### 4.2. Matériel et Méthodes

##### 4.2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective de type descriptif en intention de prendre en charge les éruptions fébriles.

##### 4.2.2. Durée de l'étude

L'étude s'est déroulée sur une période de trois ans du 1<sup>er</sup> janvier 2012 au 31 décembre 2014.

##### 4.2.3. Population étudiée et recrutement

###### 4.2.3.1. Recrutement des patients et lieux de l'étude

Le recrutement des malades dans l'étude a été successif; il a concerné tous les patients qui se sont présentés en consultation ou hospitalisés au niveau du service de Maladies Infectieuses du CHU de Tizi-Ouzou ou des établissements publics hospitaliers (EPH) et des établissements publics de santé de proximité (EPSP) de la wilaya de Tizi Ouzou : Azazga, Aïn El Hammam, Boghni, Draâ El Mizan, Larbâa Nath Irathen, Azeffoun et Tizirt.

###### 4.2.3.2. Nombre de patients prévus

La taille de l'échantillon de l'étude a été calculée sur la base d'une prévalence estimée de 77 % retrouvée dans l'étude de Mouffok [35] réalisée en 2007 sur la fièvre boutonneuse méditerranéenne à Oran.

## Matériel e t méthodes

---

De ce fait, l'échantillon est calculé comme suit :

$$N = \frac{\Sigma^2 (p q)}{l^2} \qquad N = 284$$

$\Sigma = 1,96$  (risque d'erreur fixé à 5%)

$p =$  prévalence retrouvée = 0,77

$q = 1 - p$

$l =$  précision = 5%

Ainsi, 284 patients présentant une éruption fébrile ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) sont prévus pour l'étude.

### 4.2.3.3. Critères d'inclusion

- Enfants de plus de 10 ans et adultes des 2 sexes consultant pour une fièvre ( $\geq 38^\circ\text{C}$ ) éruptive résidant dans la wilaya de Tizi Ouzou.
- Patients acceptant par consentement éclairé verbal d'être suivi pendant la durée de l'étude.

### 4.2.3.4. Critères de non –inclusion

- Enfants des 2 sexes âgés de moins de onze ans.
- Patients des 2 sexes consultant pour une éruption apyrétique.
- Patients des 2 sexes atteints d'une maladie chronique avec une composante dermatologique possible.

## 4.2.4. Moyens

### 4.2.4.1. Moyens humains

- Personnel médical et paramédical du service de maladies infectieuses du CHU de Tizi Ouzou.
- Personnel médical et paramédical du pavillon des Urgences Médicales du CHU de Tizi Ouzou.
- Pédiatres du CHU de Tizi Ouzou chargés du recrutement et de l'exploration des enfants présentant une fièvre éruptive.

## Matériel et méthodes

---

- Médecins réanimateurs du CHU de Tizi Ouzou : chargés de la prise en charge des patients présentant des complications graves.
- Médecins des établissements publics hospitaliers (EPH) et des établissements publics de santé de proximité (EPSP) de la wilaya de Tizi Ouzou : Au total 22 médecins dont 12 infectiologues, 4 médecins internistes, 2 pédiatres et 4 médecins généralistes ont participé à l'étude, en recrutant des cas de fièvre éruptive.
- Biologistes : chargés de la pratique des différents bilans biologiques.
- Médecins radiologues : chargés des explorations radiologiques (échographie abdominale et tomodensitométrie cérébrale).
- Biologiste Entomologiste médical (IPA) : a assuré l'étude sérologique des prélèvements sanguins par IFI.
- L'équipe médicale (médecins infectiologues et chercheurs) de l'Unité de Recherches de Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes (URMITE) du Centre national de référence des rickettsioses (CNRr) de Marseille (Pr Raoult) qui a assuré l'étude des sérums par des tests sérologiques et l'étude des prélèvements cutanés par biologie moléculaire (PCR).
- Un coordinateur scientifique de l'enquête : il s'agit d'un épidémiologiste chargé de l'élaboration du protocole d'étude, l'élaboration du masque de saisie, le traitement et l'analyse des résultats.

### 4.2.4.2. Moyens matériels

#### a. Produits consommables :

- Aiguilles épicroâniennes.
- Tubes secs.
- Ecouvillons.
- Sérum physiologique.

Source de financement : CHU Tizi Ouzou.

- Immunoglobulines.
- Antigènes.

Source de financement : IPA.

#### b. Produits non consommables :

#### ➤ Matériel implanté au CHU Tizi Ouzou

- Réfrigérateur.
- Congélateur.
- Centrifugeuse.
- Appareils pour examens biologiques et biochimiques.
- Stéthoscope, tensiomètre, thermomètre.
- Electrocardiographe.
- Appareils de radiographie, Echographe, Scanner, IRM.

Mise en fonction et entretien : personnel du CHU Tizi-Ouzou.

## Matériel et méthodes

---

Matériel implanté à L'IPA - service d'écologie des systèmes vectoriels :

- Microscope à fluorescence.
- Centrifugeuse réfrigérée.
- Thermocycleur.
- Microscope binoculaire.
- Ph mètre.
- Loupe binoculaire à fort grossissement.
- Vortex.
- Agitateur magnétique.
- Kits d'extraction d'ADN.

➤ Matériel implanté à l'URMITE du CNRS (PR Raoult), Marseille (France) :

- Etuve thermoscientific.
- Microscopes à fluorescence.
- Pyrosequençeur.
- Thermocycleurs.
- Broyeurs.
- Séquenceurs.
- Automate EZ1.
- *CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System*.
- Hottes BIOCAP DNA.
- Appareils à électroporation.
- Cuves à migration.
- Appareil pour électrophorèse à champ pulsé.
- Four à hybridation.
- Bio analyseur.
- Centrifugeuse.
- Coulter.
- Chambre UV, Table UV + Imager.

### 4.2.5. Fiche d'enquête :

Un dossier médical créé pour les besoins de l'étude a été tenu pour chaque patient. Toutes les informations requises par le protocole y ont été consignées (Annexe5).

La fiche d'enquête est une fiche préétablie composée de plusieurs volets :

- Volet : identification du patient.
- Volet : antécédents.
- Volet : épidémiologie.
- Volet clinique : examen clinique.

## Matériel et méthodes

---

- Volet para clinique : examens biologiques (spécifiques et non spécifiques) et examens radiologiques.
- Volet thérapeutique : famille d'antibiotiques, posologie et durée du traitement.
- Volet évolutif : guérison, complications, décès.

### 4.2.6. Déroulement de l'étude

Tableau 5 : Echancier de l'étude

Phase préparatoire		Phase de réalisation	
Recherche bibliographique, Rédaction du protocole de l'étude	Sensibilisation des médecins	Recrutement des patients	Analyse des données, Rédaction de la thèse
01.06.2011 au 31.12.2011	01.01.2012 au 31.03.2012	01.04.2012 au 31.12.2013	01.01.2014 au 31.12.2014

#### 4.2.6.1. Phase préparatoire

Des réunions de travail et des séances ont été programmées au niveau de tous les services et établissements concernés par le recrutement, le diagnostic, la prise en charge des fièvres éruptives, de la wilaya de Tizi-Ouzou, d'Alger et de Marseille. L'objectif étant de les sensibiliser sur l'étude en vu de leur contribution.

Il s'agit des médecins des établissements publics hospitaliers (EPH) et des établissements publics de santé de proximité (EPSP) de la wilaya de Tizi Ouzou, des biologistes de l'IPA et des professionnels de l'URMITE de Marseille. Les confrères avaient été chargés d'adresser en consultations de maladies infectieuses du CHU, tout patient présentant une fièvre éruptive consultant dans leurs structures respectives. Une fiche de liaison a été établie et mise à leur disposition pour accompagner le patient durant son transfert.

#### 4.2.6.2. Phase de réalisation

Les patients présentant des signes cliniques en faveur d'une fièvre éruptive sont reçu pour la première fois au CHU de Tizi-Ouzou, comme suit :

## Matériel et méthodes

---

- au pavillon des urgences médicales : pour ceux adressés ou évacués dans le cadre de l'urgence.
- en consultations de maladies infectieuses : pour les patients adressés par les confrères préalablement sensibilisés.
- au service de maladies infectieuses, au service de réanimation, au service de pédiatrie et au service de médecine interne pour les patients hospitalisés.

Tous les patients ont bénéficié d'une anamnèse et d'un examen clinique complet dans le cadre de leur prise en charge en consultation. La recherche de complications et d'une escarre d'inoculation a été primordiale.

Au terme de l'examen physique, la décision de la nature de la prise en charge ambulatoire ou en hospitalisation a été décidée :

- o les patients présentant une forme bénigne ont été traités et suivis en ambulatoire avec des contrôles cliniques et parfois biologiques, 3 jours et 10 jours après le début du traitement.
- o les patients présentant, soit des vomissements, soit une forme grave, ont été systématiquement hospitalisés.
- o Les patients hospitalisés dans un autre service ont été systématiquement transférés vers le service de maladies infectieuses. Ceux hospitalisés en réanimation médicale ont été transférés une fois le pronostic vital écarté.

Tous les patients ont bénéficié systématiquement d'une exploration para clinique (examens de confirmation diagnostique et examens d'orientation).

- Examens de confirmation diagnostique :
  - L'immunofluorescence indirecte (IFI) à l'IPA :

Chaque patient a bénéficié d'un prélèvement sanguin précoce (dès la première consultation) et, à chaque fois que cela a été possible, d'un prélèvement tardif 10 jours plus tard, en vue d'une étude sérologique par IFI pour la recherche d'anticorps dirigés contre deux antigènes rickettsiens du groupe boutonneux (*R. conorii conorii*, *R. felis*) et un antigène du groupe des typhus : *R. typhi*. Ce test a été réalisé à l'IPA au Laboratoire d'entomologie médicale et a permis de détecter les immunoglobulines G et M.

Une fois prélevés sur tube sec, les échantillons de sang ont été centrifugés et, les sérums obtenus ont été conservés à une température inférieure ou égale à 4°C au niveau du service de maladies infectieuses du CHU de Tizi-Ouzou, dans l'attente de leur acheminement à l'IPA.

Tous les sérums ont été acheminés à l'IPA dans une glacière et ont été accompagnés d'une fiche de recueil des renseignements épidémiologiques et cliniques (Annexe 3).

## Matériel et méthodes

---

A l'IPA, tous les sérums ont été soumis à l'IFI. Le diagnostic de rickettsiose a été retenu devant une sérologie positive (taux d'anticorps anti-immunoglobulines M (IgM) > 1/64 et/ou taux d'anticorps anti-immunoglobulines G (IgG) > 1/128 ou une séroconversion sur le 2<sup>ème</sup> sérum, ou une élévation des IgG à 4 fois le taux de base).

- L'immunofluorescence indirecte (IFI) à l'URMITE :

Lorsque l'IFI réalisée à l'IPA n'a pas été concluante (valeurs de positivité limites), les sérums ont été soumis à une seconde IFI réalisée dans l'URMITE du CNRS de Marseille. Deux antigènes de rickettsies supplémentaires ont été utilisés par rapport à l'IFI réalisée à l'IPA, à savoir *R. aeschlimannii* et *R. massiliae* en plus de *R. conorii conorii*, *R. felis* et *R. typhi*. Cette seconde sérologie a permis d'une part de rechercher parmi les sérums négatifs, des cas d'infection à *R. aeschlimannii* et à *R. massiliae* et d'autre part, de confirmer ou d'infirmer les cas de positivité limite.

Dans ce cadre, les sérums ont été également accompagnés de la fiche de recueil des renseignements épidémiologiques et cliniques (Annexe 3).

Des taux d'anticorps anti-immunoglobulines M (IgM) > 1/64 et/ou un taux d'anticorps anti-immunoglobulines G (IgG) > 1/128, ou une séroconversion sur le 2<sup>ème</sup> sérum, ou une élévation des IgG à 4 fois le taux de base ont été considérés comme des preuves d'une infection récente à *Rickettsia*. Lorsque des réactions croisées entre les antigènes testés ont été observées, l'espèce retenue était celle dont les titres d'anticorps (Ig M + Ig G) étaient 2 fois supérieurs aux autres espèces.

- Western-Blot (WB) couplé à l'adsorption croisée (AC) :

Lorsque l'IFI n'a pas été concluante, notamment en cas de réactions croisées entre *R. conorii*, *R. felis* et *R. typhi*, les sérums avaient été, par ailleurs, soumis à Marseille, pour la technique du WB couplée à l'adsorption croisée. Cette technique apporte, en effet, une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité permettant un diagnostic d'espèce.

- PCR en temps réel :

Un prélèvement de l'escarre à l'écouvillon pour examen par PCR quantitative en temps réel (qPCR) a été réalisé chez 73 patients porteurs d'une escarre d'inoculation.

La technique de prélèvement a consisté à frotter l'escarre à l'aide d'un écouvillon stérile, préalablement mouillé avec du sérum physiologique, jusqu'à ce qu'il soit souillé par les suintements de l'escarre (images 7 et 8).



Image 7 : Technique de prélèvement de l'escarre à l'écouvillon (1).



Image 8 : Technique de prélèvement de l'escarre à l'écouvillon (2).

## Matériel et méthodes

---

Les écouvillons ont été conservés au congélateur à - 20°C, puis acheminés à l'aide d'une glacière à l'URMITE du CNRr de Marseille, pour une étude par biologie moléculaire (PCR) (Annexe 4).

Deux stages d'une durée de 15 jours chacun en mars 2012 et en mars 2014, à l'URMITE, ont été réalisés sous la direction du Pr Philippe Parola. Ces stages ont permis d'assister aux différentes techniques de diagnostic des rickettsioses, à savoir, la sérologie (IFI) et la biologie moléculaire appliquée aux prélèvements de nos patients.

- Examens complémentaires d'orientation diagnostique :

Dans le cadre des explorations, chaque patient a bénéficié d'un bilan biologique d'orientation : FNS, bilan hépatique, glycémie, bilan rénal, cholestérol, CPK, LDH, ionogramme sanguin, bilan phosphocalcique, protidémie, taux de prothrombine, chimie des urines.

- D'autres examens complémentaires ont été demandés selon le contexte clinique :
  - une ponction lombaire (PL),
  - une échographie abdomino-pelvienne,
  - une échographie cardiaque,
  - un examen ophtalmologique,
  - un électromyogramme (EMG),
  - une tomodensitométrie (TDM) cérébrale.

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement antibiotique instauré en urgence dès que le diagnostic de rickettsiose a été évoqué. La molécule, ainsi que la voie d'administration per os ou parentérale ont été choisies selon la gravité du tableau clinique, de l'âge et du terrain du patient :

- Patients présentant une forme bénigne ou modérée :
  - en première intention : doxycycline.
  - en deuxième intention :
    - en cas de grossesse : Josamycine.
    - en cas d'allergie à la doxycycline : Josamycine.
    - en cas de vomissements :
      - chez les patients âgés de plus de 15 ans : Thiamphénicol ou fluoroquinolones: (ofloxacin, ciprofloxacine) par voie injectable.
      - chez les patients âgés de moins de 15 ans: Thiamphénicol.

## Matériel et méthodes

---

- Patients présentant une forme grave (sévère\* ou maligne\*\*):  
Thiamphénicol ou fluoroquinolones .

La durée de traitement a été en moyenne de dix (10) jours pour chaque patient.

Un traitement symptomatique a été administré en fonction de la symptomatologie clinique:

- antipyrétiques,
- transfusion de sang ou de culots plaquettaires,
- anticonvulsivants,
- corticothérapie,
- séances d'hémodialyse.

Des photographies de l'éruption et /ou de l'escarre ont été prises chez certains patients après consentement verbal du patient ou de son entourage. Pour les enfants, l'avis d'un parent ou d'un tuteur a été demandé. Un appareil photo numérique a été utilisé. Les photographies ont été enregistrées, par la suite, dans le micro ordinateur, en précisant le nom du patient et la date de la prise de la photographie.

Tous les patients présentant une fièvre éruptive, ont été suivis et surveillés comme suit :

1. En cas de traitement ambulatoire, un suivi essentiellement clinique a été assuré par des contrôles cliniques en externe au 3<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> jour.

2. En cas d'hospitalisation :

- Surveillance clinique quotidienne : courbe thermique, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, examen neurologique, digestif, respiratoire, cutané et de tous les appareils.

- Surveillance biologique :

FNS, CRP, glycémie, bilan rénal, bilan hépatique, ionogramme sanguin ont été réalisés aux 3<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> jours. La répétition de ces examens biologiques était variable selon les cas.

Pour les patients atteints d'une complication méningée, une analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) a été réalisée, comprenant une étude cyto bactériologique, une culture et une étude biochimique.

- Surveillance thérapeutique : suivi quotidien de l'efficacité, recherche des éventuels effets secondaires des antibiotiques. Les changements thérapeutiques ont été immédiatement notés sur la fiche du patient.

---

(\*) Forme sévère : Forme avec au moins une atteinte viscérale

(\*\*) Forme maligne : Forme avec faillite multi viscérale

## Matériel et méthodes

---

### 4.2.7. Recueil et traitement des données

#### 4.2.7.1. Traitement des résultats

La saisie et l'analyse des données ont été effectués sur é logiciels Epi Info version 6 puis celui du logiciel IBM SPSS Statistics 20.

L'analyse descriptive a porté sur :

- le critère de jugement principal qui est de déterminer la sérologie positive de rickettsioses parmi les fièvres éruptives observées sur une période de deux (02) ans dans la wilaya de Tizi- Ouzou
- les différents caractères épidémio-cliniques et évolutifs des rickettsioses.
- L'identification des espèces rickettsiennes en cause.

#### 4.2.7.2. Description des méthodes statistiques

Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs et pourcentages.

Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes et en écart types.

Pour la comparaison des pourcentages, le test de Chi 2 est effectué avec un seuil de signification  $\alpha = 5 \%$ .

La comparaison des moyennes est effectuée par le test de Student ( $t\alpha$ ) avec un seuil de signification  $\alpha = 5 \%$ .

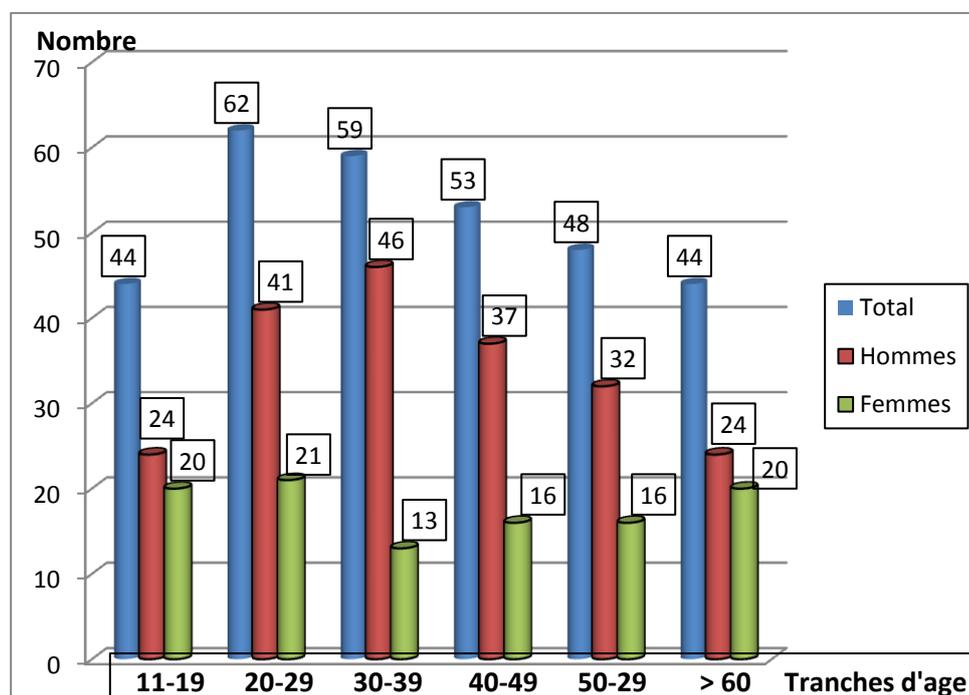
## 4.3. Résultats

### 4.3.1. Description de la population d'étude

Durant une période de trois ans (de 2012 à 2014), dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 310 patients ayant présenté une fièvre éruptive ont été colligés.

#### 4.3.1.1. Répartition des patients par âge et par sexe :

La tranche d'âge des 20-49 ans est la plus représentée respectivement 40 % et 16.12% des cas masculins et féminins (Graphe 1).



Graphe 1 : Répartition des cas de fièvre éruptive selon l'âge et par sexe dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

#### 4.3.1.2. Répartition des patients selon la commune de résidence

Les patients de l'étude étaient originaires de 9 communes sur les 67 que compte la wilaya de Tizi-Ouzou (Figure 6) :

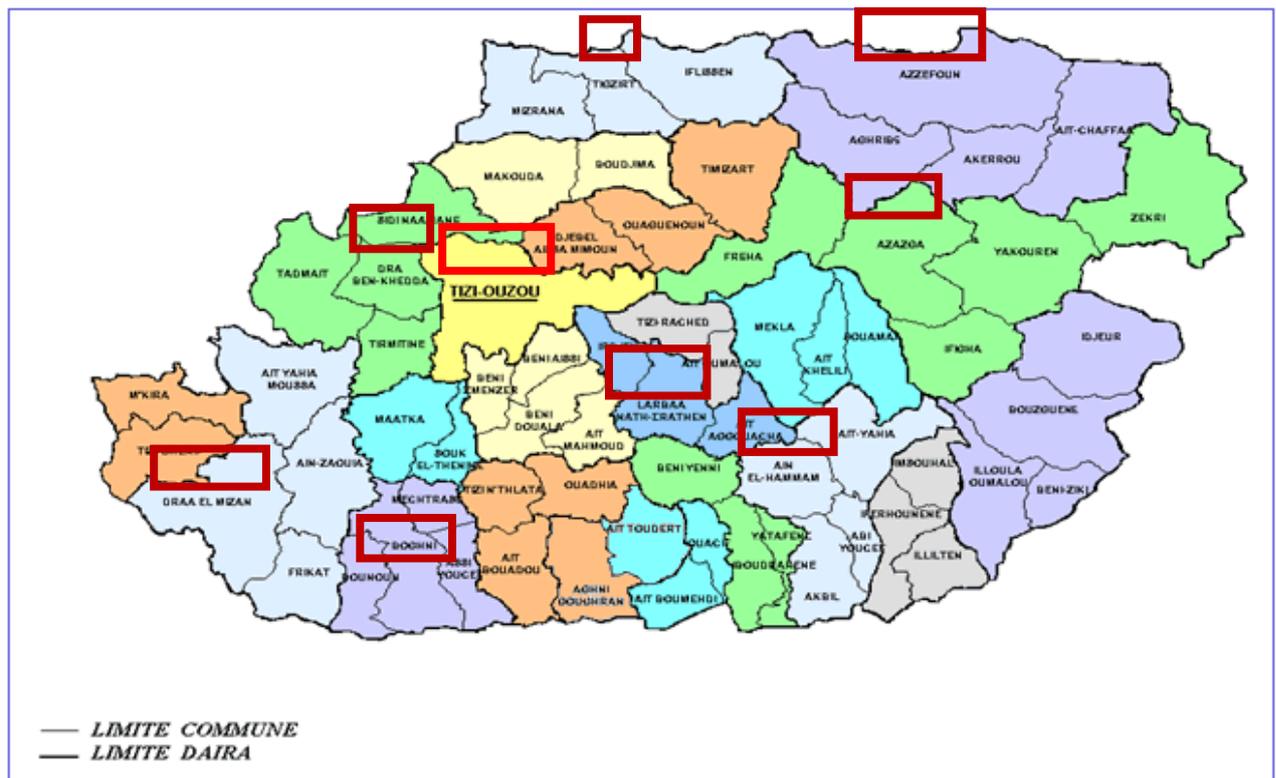
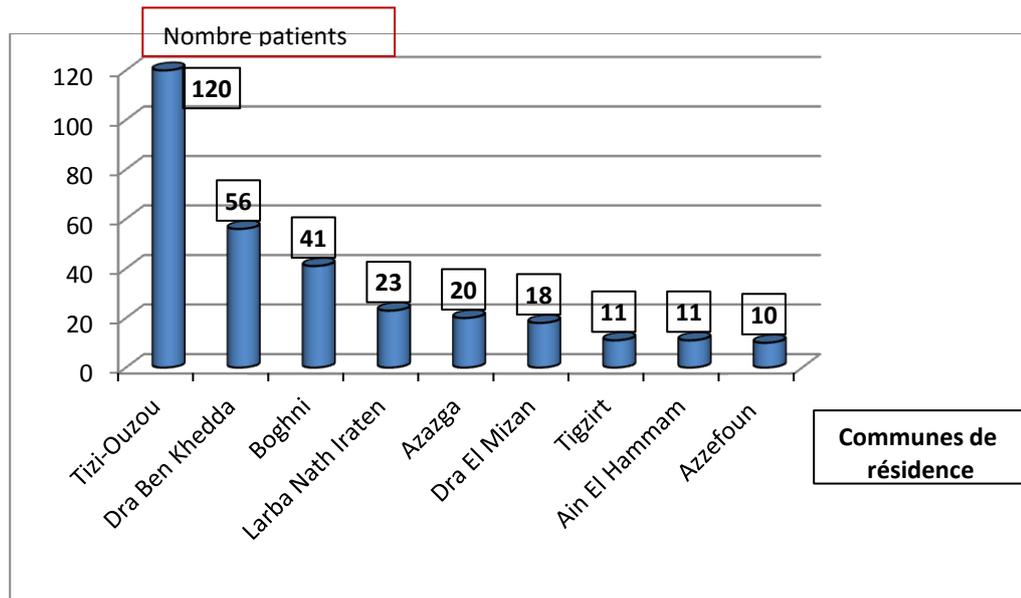


Figure 6 : Communes de résidence de la population de l'étude, dans la wilaya de Tizi- Ouzou, durant la période 2012-2014.

En structurant la population d'étude selon le lieu de résidence, les communes les plus représentées étaient par ordre de fréquence décroissante (Graphe 2) :

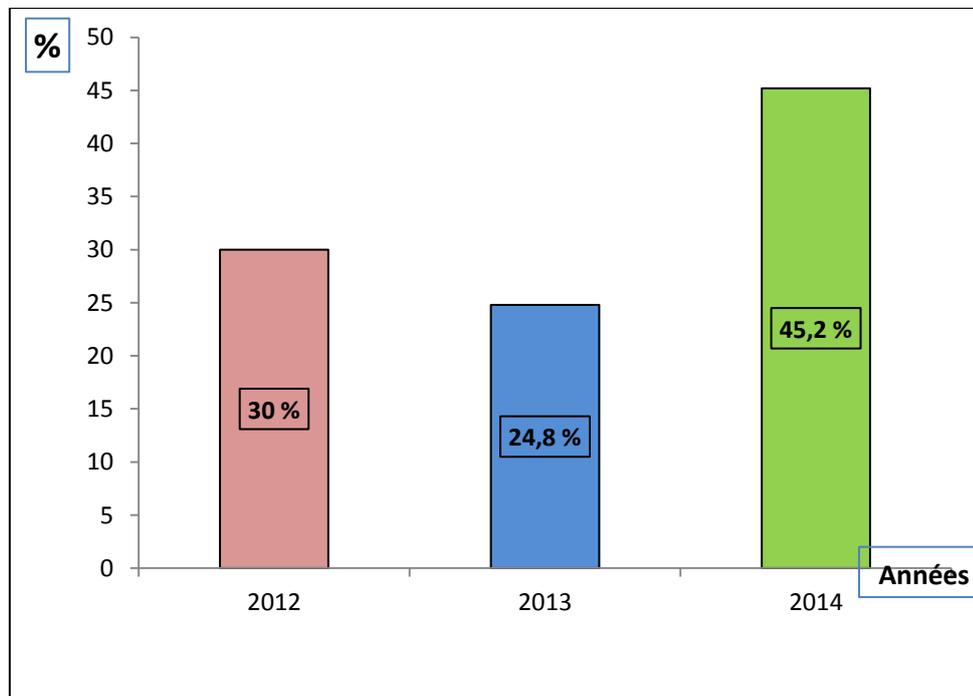
- commune de Tizi-Ouzou : 120 patients,
- commune de Dra Ben Khedda : 56 patients,
- commune de Boghni : 41 patients,
- commune de Larbaa nath irathen : 23 patients,
- commune d'Azazga : 20 patients,
- commune de Dra El Mizan : 18 patients,
- commune de Tizirt: 11 patients,
- commune d'Ain El Hammam : 11 patients,
- commune d'Azzefoun : 10 patients.



Graphe 2 : Répartition des cas de fièvre éruptive selon la commune de résidence dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

### 4.3.1.3. Répartition temporelle

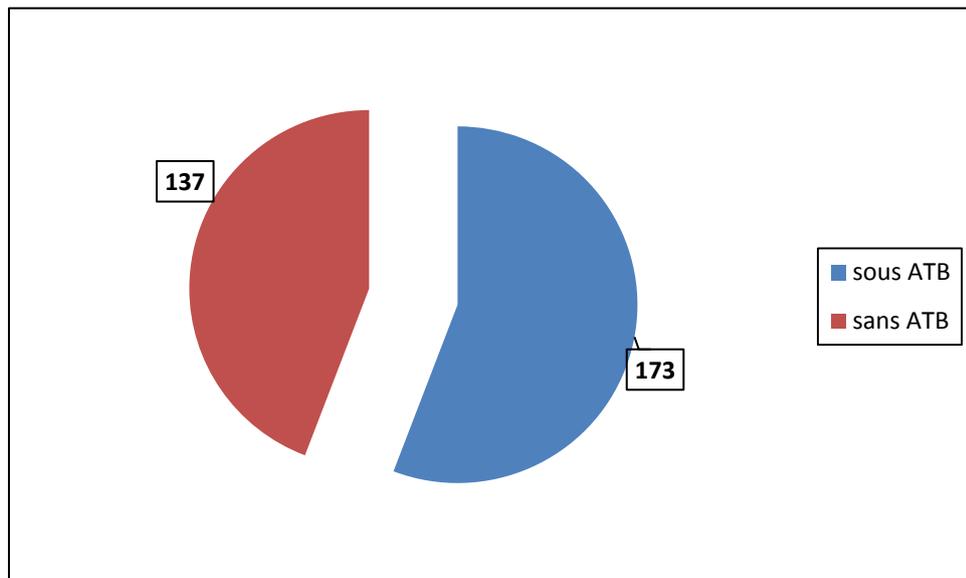
La répartition par année d'inclusion dans l'étude est illustrée dans le Graphe 3. La plupart des patients 140 (45.2%) ont été incorporés en 2014, 93 (30%) en 2012 et 77 (24.8%) en 2013.



Graphe 3 : Répartition des cas de fièvre éruptive selon l'année d'inclusion dans l'étude dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

### 4.3.1.4. Répartition des patients à l'inclusion en fonction de la prise d'antibiotiques:

Près d'un patient sur deux (55.8%) présentant une éruption fébrile a reçu des antibiotiques avant d'être enrôlé dans l'étude (Graphe 4 ).

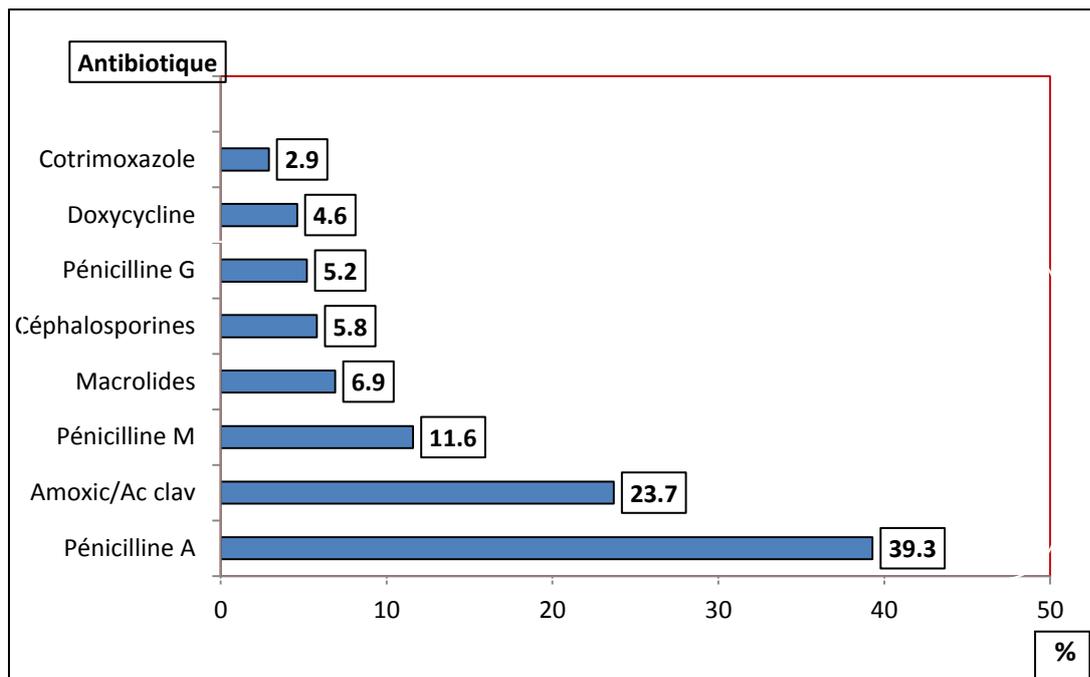


Graphe 4 : Répartition des cas de fièvre éruptive selon la prise d'antibiotiques à l'inclusion dans l'étude dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

Les molécules antibiotiques prescrites ont été par ordre de fréquence décroissante les (Graphe 5) :

- pénicillines A dans 68 cas (39.3%),
- association amoxicilline/ acide clavulanique dans 41 cas (23.7 %),
- pénicillines M : 20 cas (11.6 %),
- pénicillines G ou V : 9 cas (5.2%),
- macrolides : 12 cas (6.9%),
- céphalosporines de 1ère et 3 ème génération : 10 cas (5.8%),
- doxycycline : 8 cas (4.6%),
- cotrimoxazole : 5 cas (2.9%).

## Résultats



Graph 5 : Répartition des cas de fièvre éruptive selon les molécules antibiotiques prescrites avant l'inclusion dans l'étude dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

### 4.3.2. Rickettsioses confirmées

#### 4.3.2.1 Méthodes diagnostiques de confirmation

##### a. Immunofluorescence indirecte (IFI)

##### a.1. Immunofluorescence indirecte IFI 1 (IPA)

Parmi les trois cent dix (310) patients inclus dans l'étude, 146 (47%) patients ont eu un seul prélèvement de sang et 164 (52.9%) ont eu deux prélèvements. Le premier prélèvement a été réalisé dès l'inclusion dans l'étude soit en moyenne 7.6 jours après le début de la maladie et, le deuxième prélèvement environ 10 jours après.

Les résultats sont les suivants (tableau 6) :

Parmi les sérums qui provenaient des 146 patients qui ont eu un seul prélèvement, l'IFI1 a détecté 4 (2.7%) sérums positifs et 142 (97.3 %) sérums ont été déclarés négatifs ou douteux : 96 patients négatifs (65.7%) et 46 patients douteux (31.5%).

Parmi les 328 sérums qui provenaient des 164 patients qui ont eu deux prélèvements, l'IFI1 a détecté 166 (50.6%) sérums positifs (140 patients positifs, soit 85.4 %) et 162 (49.4%) sérums ont été déclarés négatifs ou douteux (24 patients, soit 14.6 %) :13 patients négatifs (7.9%) et 11 patients douteux (6.7%).

Parmi les 166 sérums positifs, 26 l'ont été dès le premier sérum et 114 ne l'ont été qu'au second sérum.

## Résultats

---

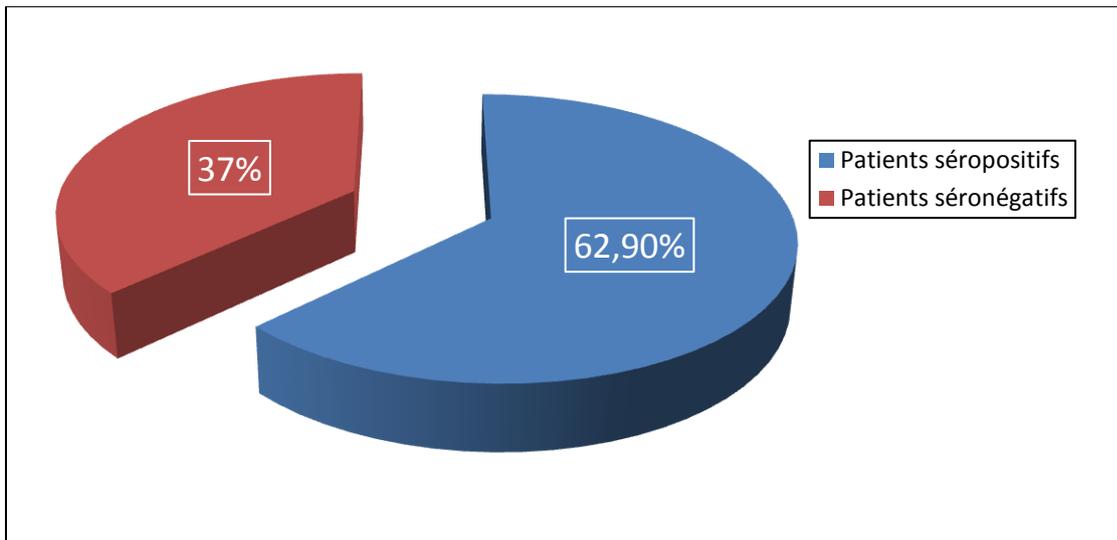
Au total, les résultats de l'étude sérologique par IFI1 ont donné 170 (35.9%) sérums positifs (144 patients positifs, soit 46.5%) et 304 (64.1%) sérums ont été rendus négatifs ou douteux (166 patients négatifs, soit 53.5%) : 109 patients négatifs (35.2%) et 57 patients douteux (18.4%).

### a. 2. Immunofluorescence indirecte IFI 2 (URMITE)

Parmi les 304 sérums négatifs ou douteux à l'IFI1, 190 sérums provenant de 166 patients ont été soumis à l'IFI 2 (tableau 7). Ces patients ont eu soit un seul prélèvement : 142 (85.5%) soit deux prélèvements : 24 (14.5%).

Parmi les sérums des 142 patients qui ont eu un seul prélèvement, l'IFI2 a détecté 38 (26.8%) sérums positifs (38 patients positifs, soit 26.8%) et 104 (73.2%) sérums ont été déclarés négatifs (104 patients négatifs, soit 73.2%). Parmi les 48 sérums des 24 patients ayant eu deux prélèvements, l'IFI2 a détecté 23 sérums positifs (47.9%) (13 patients positifs, soit 54.2%), et 25 sérums ont été rendus négatifs (52%) (11 patients négatifs, soit 45.8%). Parmi les 13 patients positifs, 3 l'ont été dès le premier sérum et 10 ne l'ont été qu'au second sérum. Au total, 51 (30.7%) patients sont séropositifs en IFI2, alors que 115 (69.3%) patients sont déclarés négatifs.

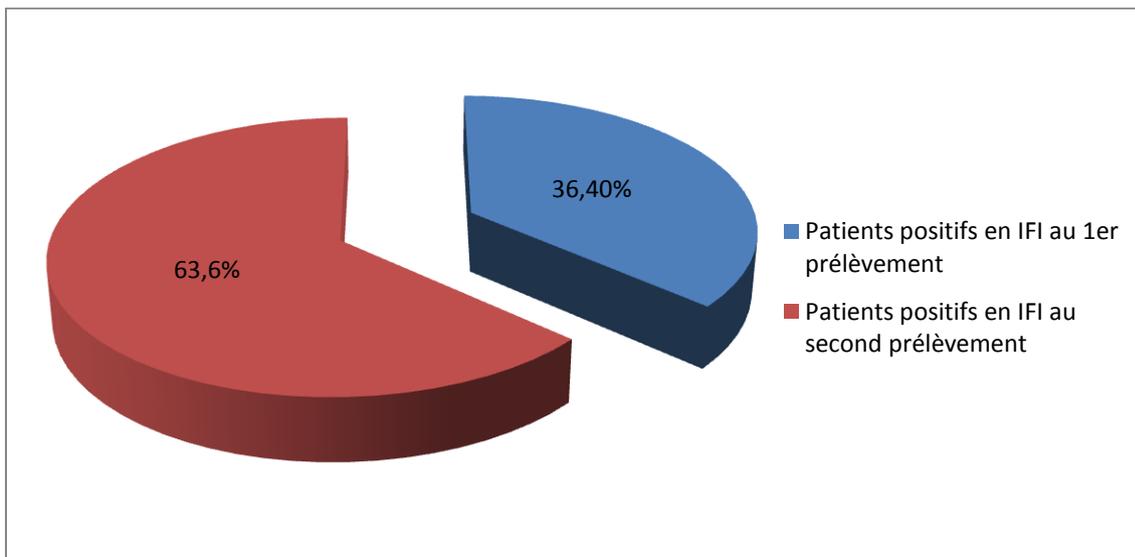
Au total, le diagnostic de rickettsiose par la sérologie IFI a été confirmé dans 195 (62.9 %) cas, 144 en IFI1 et 51 en IFI2 au vu d'un taux élevé d'anticorps dirigés contre les antigènes rickettsiens (Graphe 6).



Graph 6 : Répartition des cas de fièvre éruptive selon la confirmation sérologique par IFI dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

Le diagnostic de rickettsiose a été porté chez (Graph 7) :

- 71 sur 195 patients soit 36.4 % dès le premier prélèvement (élévation significative des IgM et/ou des IgG),
- 124 sur 195 patients soit 63.6 % au second prélèvement (séroconversion ou élévation des IgG à 4 fois le taux de base).

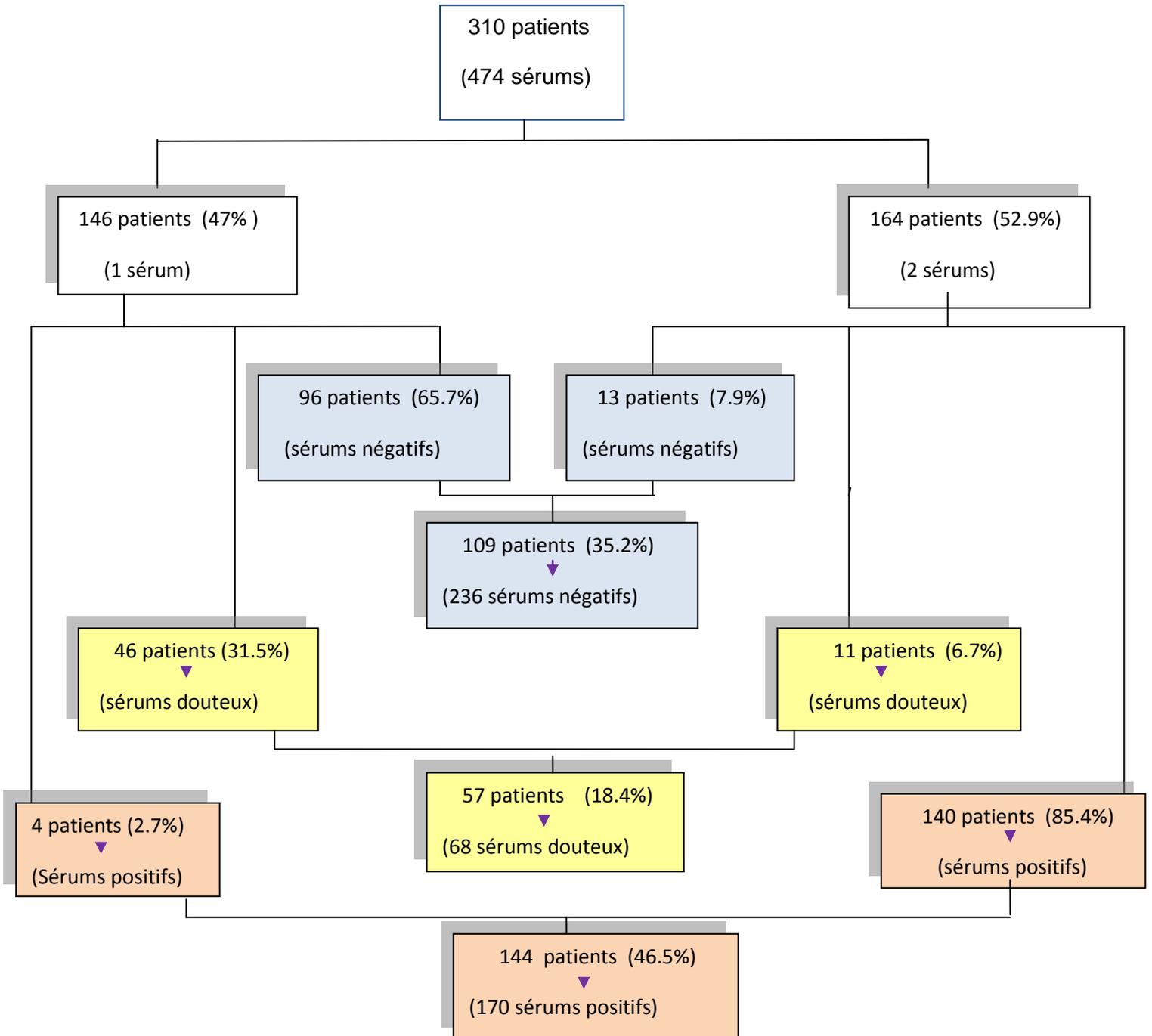


Graph 7 : Répartition des cas de rickettsiose confirmée par IFI, selon la date de réalisation du prélèvement (premier ou second prélèvement) dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

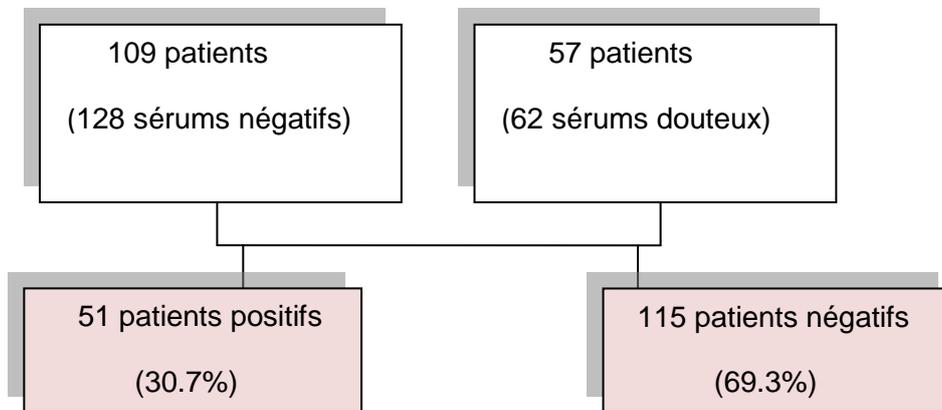
# Résultats

## Récapitulatif des résultats de la sérologie

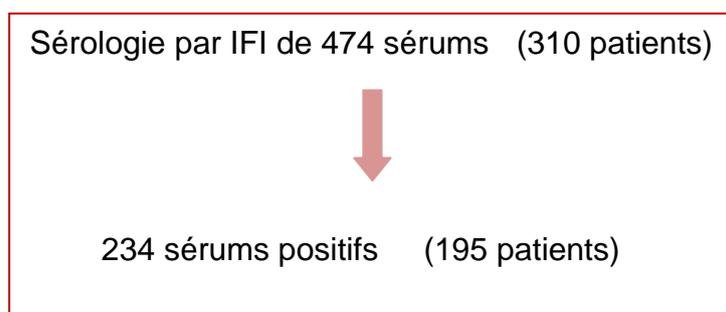
**Tableau 6** : Tableau récapitulatif des résultats de la sérologie par IFI réalisée à l'IPA



**Tableau 7** : Tableau récapitulatif des résultats de la sérologie par IFI réalisée à l'URMITE



Au total, l'étude sérologique de 474 sérums provenant de 310 patients, a permis de confirmer le diagnostic de rickettsiose chez 195 patients (234 sérums positifs).

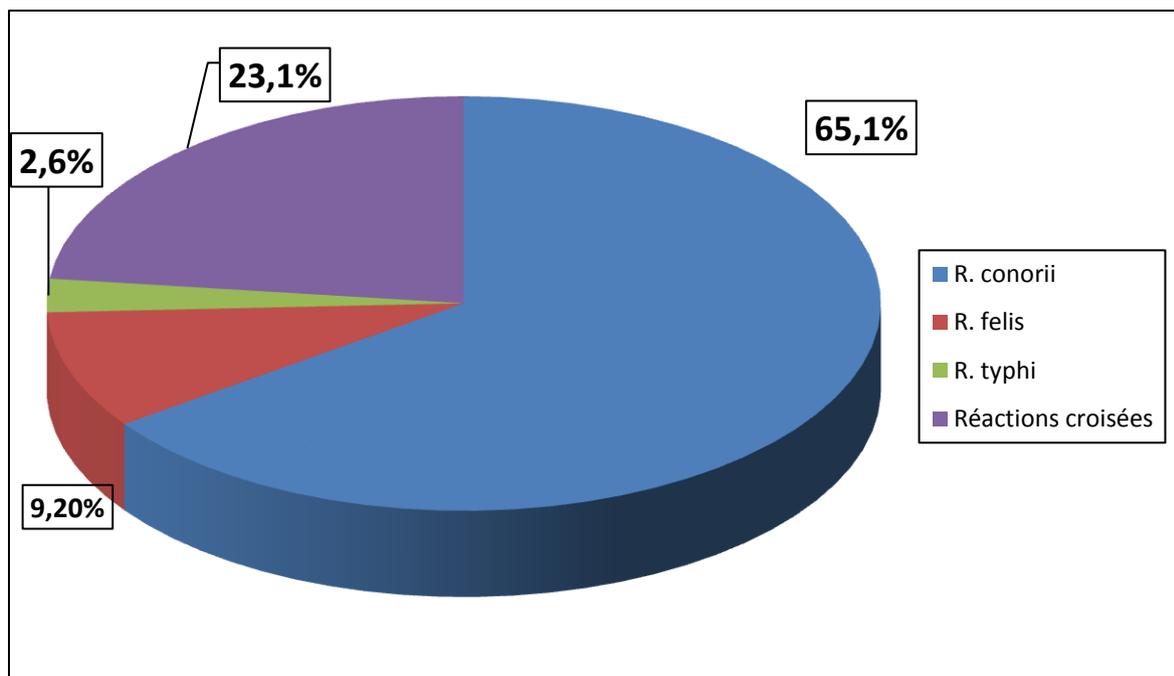


## Résultats

---

### a.3. Espèces rickettsiennes identifiées par IFI

L'étude des sérums par IFI au niveau de l'IPA et de l'URMITE a permis d'identifier l'espèce en cause chez 150 (76.9%) patients. Parmi les 195 patients séropositifs (Graphe 8) : il s'agit de *R. conorii* 127 cas (65.1%), de *R. felis* [18 cas (9.2%) et de *R. typhi* 5 cas (2.6%).



Grappe 8 : Répartition des cas de rickettsiose confirmée par IFI, selon les espèces rickettsiennes identifiées dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

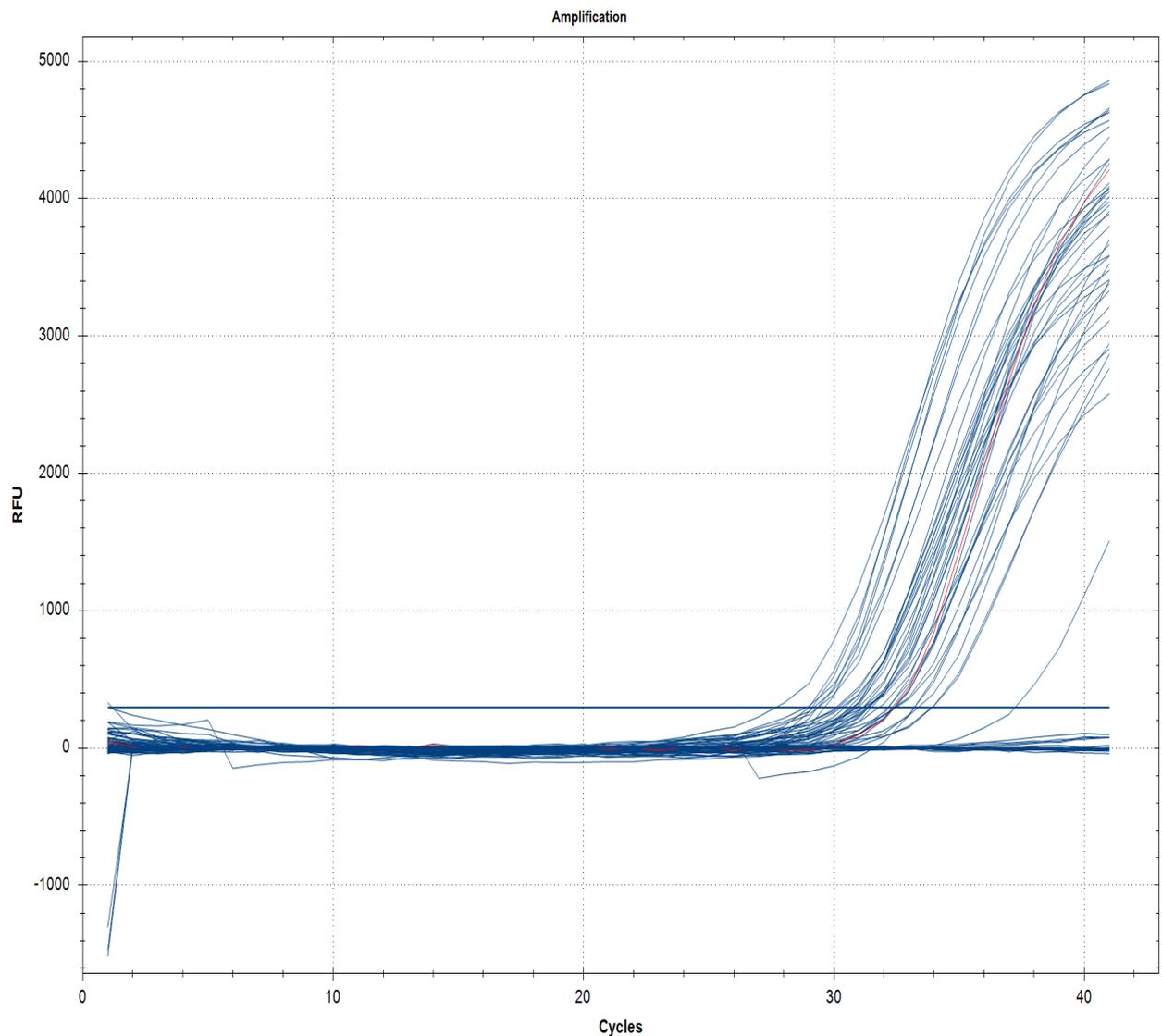
## Résultats

---

### b. Polymérase chain reaction (PCR)

Pendant la technique q PCR, l'émission de fluorescence est proportionnelle à la quantité d'ADN synthétisé et peut être visualisée sous forme d'amplification.

Au total, les prélèvements d'escarre de 57 (78%) patients se sont révélés positifs en qPCR pour *R.conorii conorii*, alors que 16 patients étaient négatifs, comme illustré dans le graphe 9.



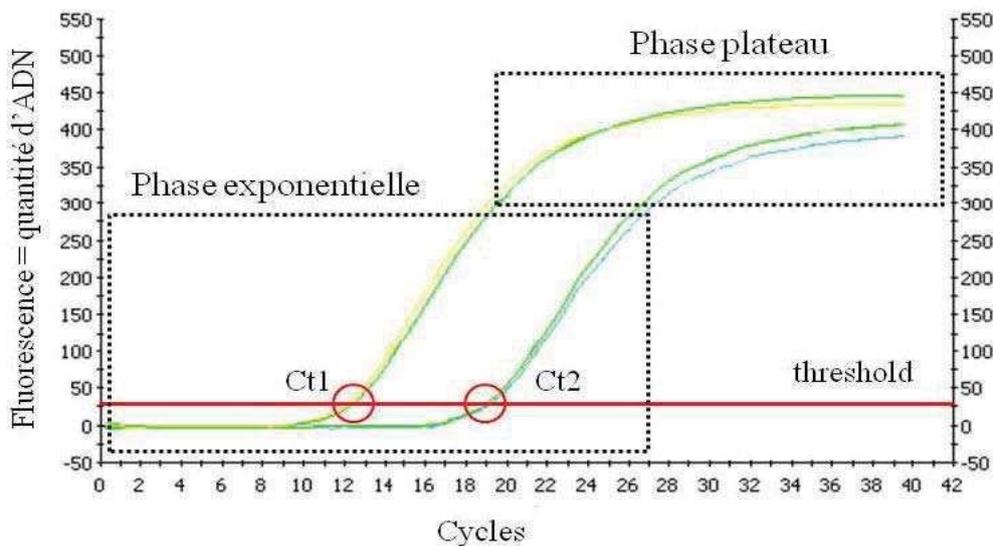
Graphe 9 : Illustration des résultats de la q PCR dans notre étude.

## Résultats

Courbes d'amplification en vue semi logarithmique obtenues à partir de dilutions en série d'un ADN cible. Encart. Courbe de régression obtenue à partir de valeurs en Ct.

La Graphe 10 représente un exemple facilitant l'interprétation de nos résultats. Il illustre des courbes d'amplifications obtenues lors d'une PCR quantitative sur 2 échantillons dosés en duplicat. Deux phases sont observées lors de l'amplification d'un brin d'ADN, une phase exponentielle durant laquelle les amplicons se dupliquent à chaque cycle, et une phase plateau représente la consommation des réactifs.

Il est noté que les Ct les plus faibles correspondent à une charge bactérienne très élevés alors que ceux ou les Ct sont sortie fort signifie que la quantité des ADN des échantillons sont très faibles.



Graphe 10 : Illustration des courbes d'amplifications obtenues lors d'une PCR quantitative sur 2 échantillons dosés en duplicat

Le Graphe 9 correspond aux résultats des malades atteints de FBM, comme on le remarque bien, il y a 57 courbes correspondant aux malades positifs, les premières courbes qui décollent de gauche vers la droite représentent les malades positifs fort alors que ceux ou la courbe sort tardivement sont considérés comme positifs faibles.

La dernière courbe de droite correspond à un échantillon de malade qui est positif à *Rickettsia* qui sort très tardivement, ceci pourrait signifier une réaction croisée avec une autre *Rickettsia* très proche de celle de *R. conorii conorii*.

Parmi les 57 patients positifs en qPCR, figurent 10 patients négatifs en IF et 47 patients positifs. La qPCR a permis ainsi le diagnostic de 10 nouveaux cas de rickettsioses et la confirmation du diagnostic dans 47 cas. Tous les patients (10) positifs en qPCR et négatifs en IFI, ont eu un prélèvement sanguin probablement

## Résultats

---

trop précoce. Parmi les 16 patients négatifs en qPCR et positifs en IFI, 12 patients ont eu deux prélèvements sanguins et 4 patients un seul prélèvement.

Au vu de ces résultats, nous concluons que l'apport de la PCR dans le diagnostic des Rickettsies est plus qu'important grâce à la spécificité et sensibilité de cette dernière comparativement à la Sérologie.

### c. Rickettsioses confirmées par IFI associée à la qPCR

Au total, en utilisant les deux techniques de référence, 205 (66.12%) cas de rickettsioses sont ainsi, confirmés.

### 4.3.3. Résultats épidémiologiques

#### 4.3.3.1. Répartition géographique (figure 7) (tableau 8)

La fréquence la plus élevée des rickettsioses confirmées a été enregistrée dans la commune de Draa ben khedda (0.14%), suivie par la commune de Boghni (0.09%) puis par les communes de Tizi-Ouzou et de Tigzirt (0.06%) chacune.

## Résultats

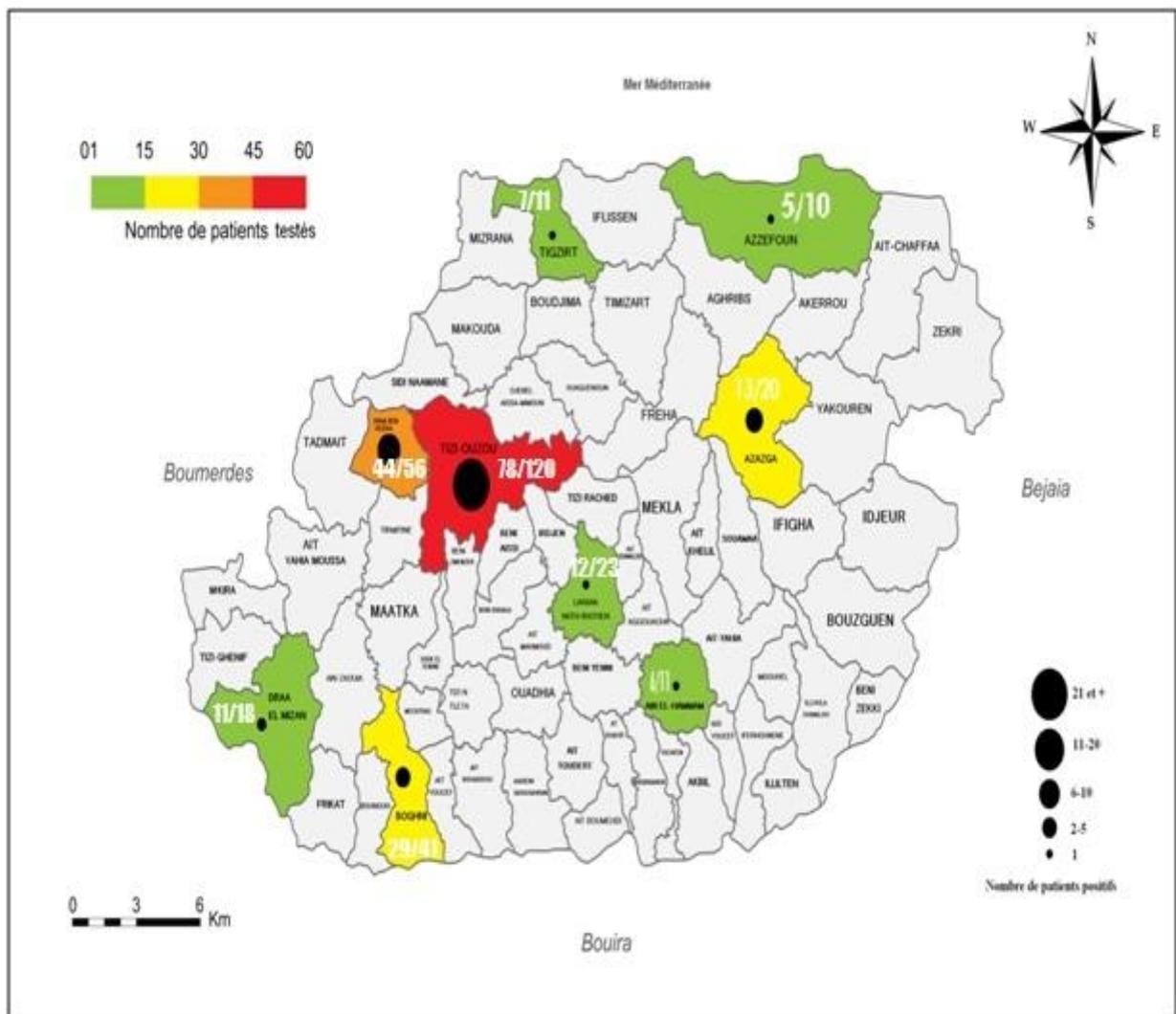


Figure 7 : Répartition géographique des cas de rickettsiose confirmés dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

Tableau 8 : Répartition des cas de rickettsiose confirmée par q PCR et/ou sérologie IF par commune dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

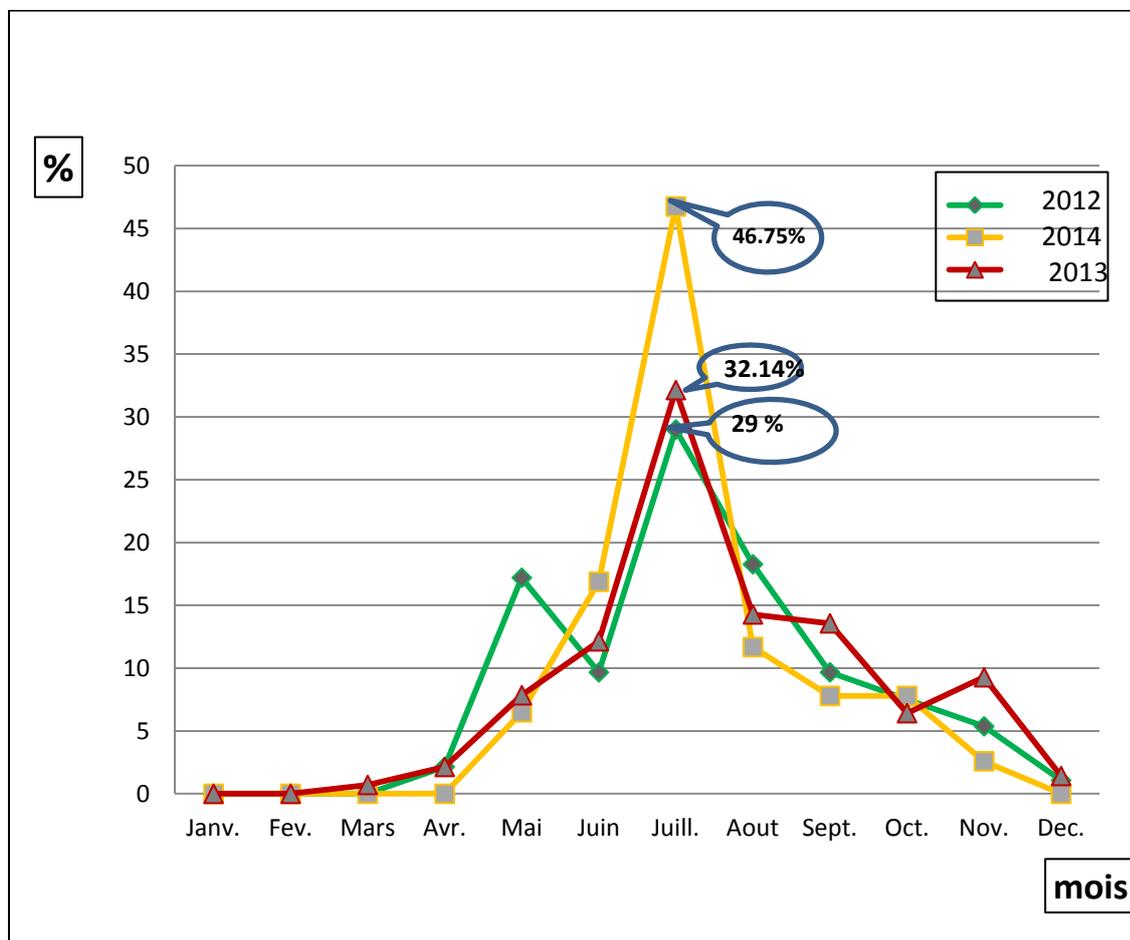
Communes	Nombre de cas	Population x 1000 (RGPH 2008)	Fréquence (%)
Draa ben khedda	44	30.889	0.14
Boghni	29	30.692	0.09
Tizi-Ouzou	78	127.677	0.06
Tigzirt	07	11.962	0.06
Larbaa-Nath-Irathen	12	29.004	0.04

## Résultats

Azazga	13	33.654	0.04
Draa-El-Miazan	11	38.844	0.03
Ain-El-Hammam	06	20.231	0.03
Azeffoun	05	17.435	0.03

### 4.3.3.2. Répartition mensuelle

La répartition mensuelle des cas de rickettsioses au cours des 3 années est représentée dans le graphe 11 : la plupart (70%) enrôlés l'ont été pendant la saison estivale entre juin (12%) et septembre (9.35 %) avec un pic en juillet (34.8%).



Graphe 11 : Répartition mensuelle des cas de rickettsiose confirmés dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.

Ainsi, en :

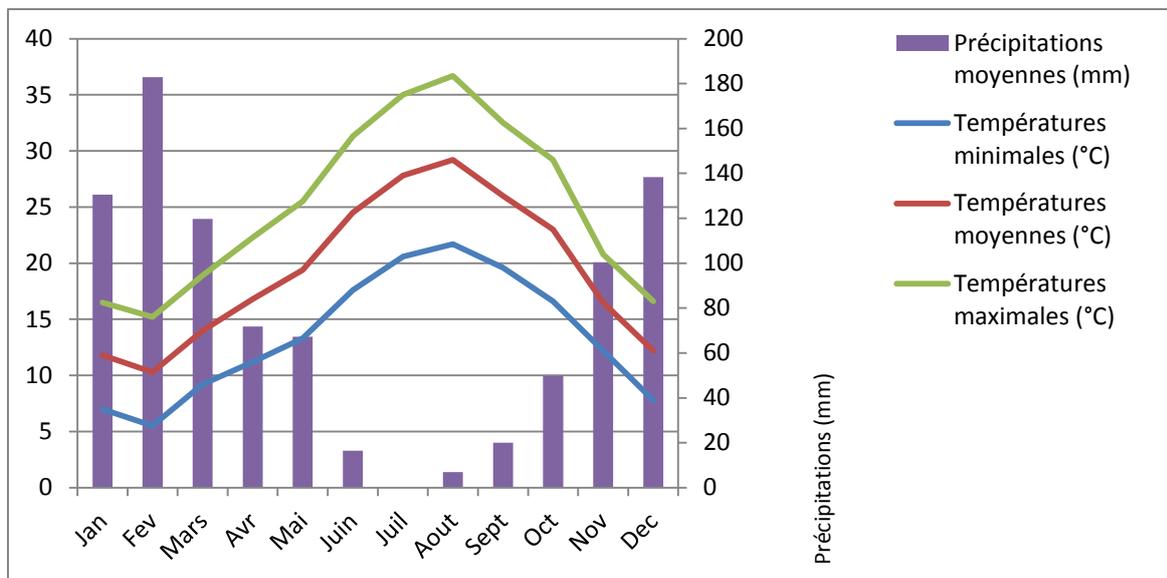
- 2012, le premier cas est enregistré le 23 mars et le dernier cas le 05 décembre ;

## Résultats

- 2013, le premier cas est enregistré le 15 mars et le dernier cas, le 30 novembre;
- 2014, le premier cas est enregistré le 27 avril et le dernier cas, le 21 décembre.

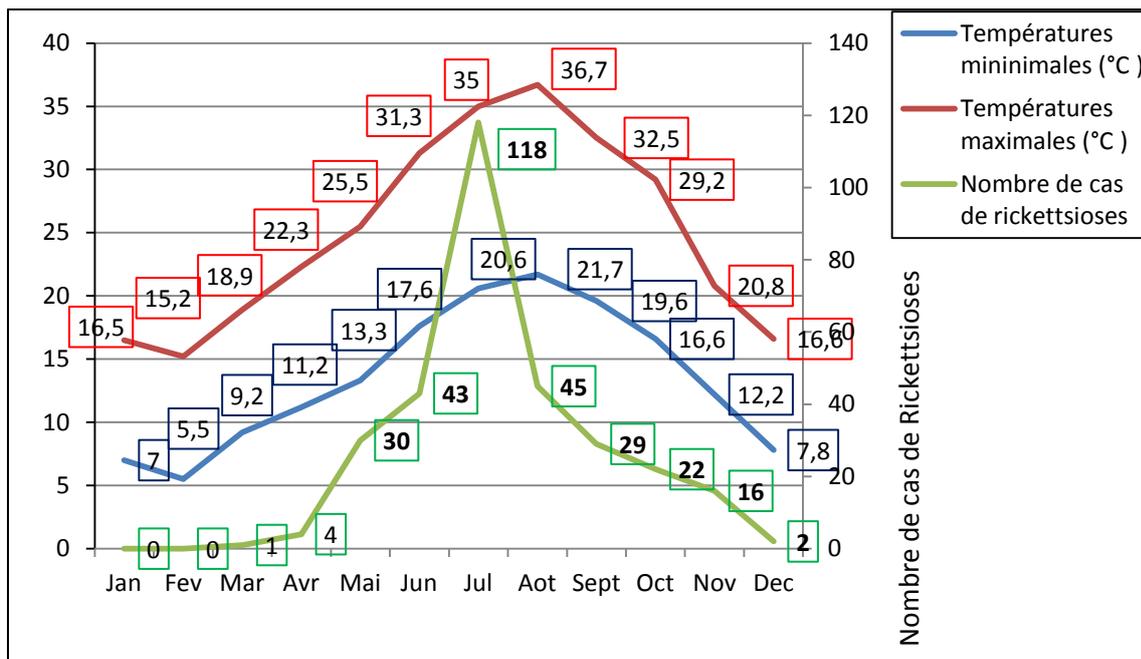
### 4.3.3.3. Température extérieure, précipitations et rickettsioses

Il existe un lien graphique significatif entre les températures mensuelles élevées relevées entre juin et septembre au cours des années (2012-2013-2014) de l'étude (Graphe 12) et le nombre mensuel de cas de rickettsioses colligés (Graphe 13).



Grappe 12 : Diagramme de Gaussen, Tizi-Ouzou, 2012-2013-2014. Source : Office National de Météorologie (ONM)

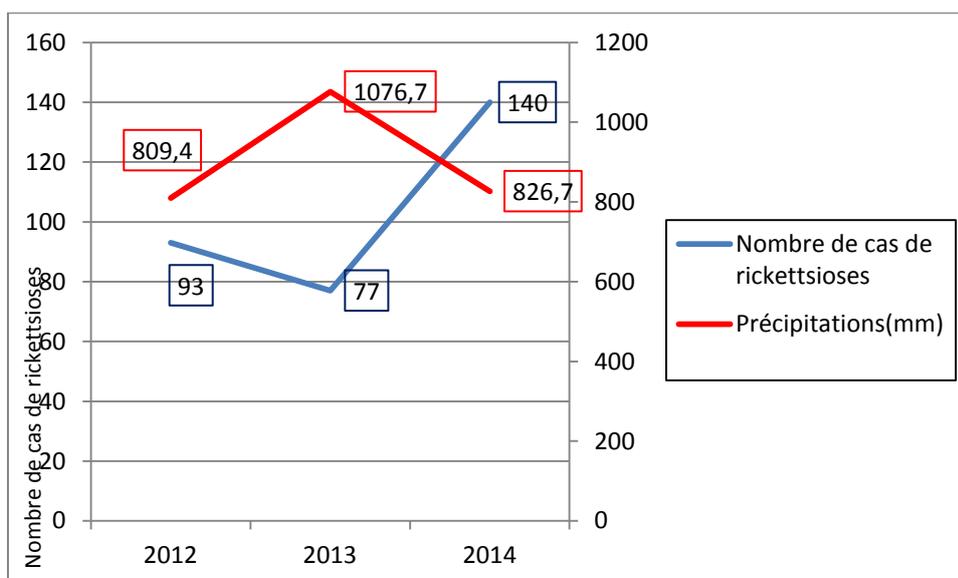
## Résultats



Graphe 13 : Variations mensuelles des températures minimales et maximales et nombre de cas de rickettsioses observées dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

Il semble exister une corrélation entre le degré de chaleur extérieure et la survenue de cas de rickettsioses.

L'augmentation de l'incidence de la maladie observée pendant les années de l'étude, semble corrélée avec des températures plus élevées et une moindre pluviométrie (Graphe 14).

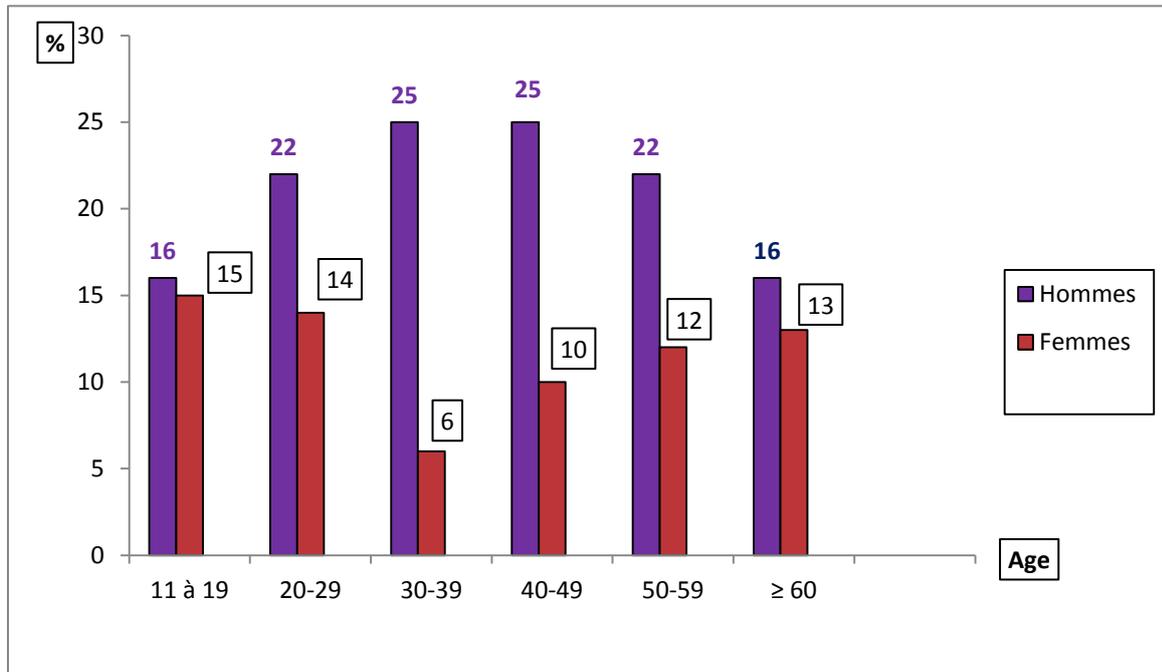


Graphe 14 : Cumul annuel des précipitations et le nombre de cas de rickettsioses dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

## Résultats

### 4.3.3.4. Répartition par âge et par sexe

Les patients présentant une rickettsiose confirmée étaient principalement des hommes avec un sex ratio hommes/femmes de 1.8. L'âge moyen des patients était de  $39,6 \pm 17,8$  ans (extrêmes : 11- 86 ans),  $40,5 \pm 17,4$  ans pour les hommes et  $39,9 \pm 20,3$  ans pour les femmes (graphe 15).



Graphe 15 : Répartition par âge et sexe des cas de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

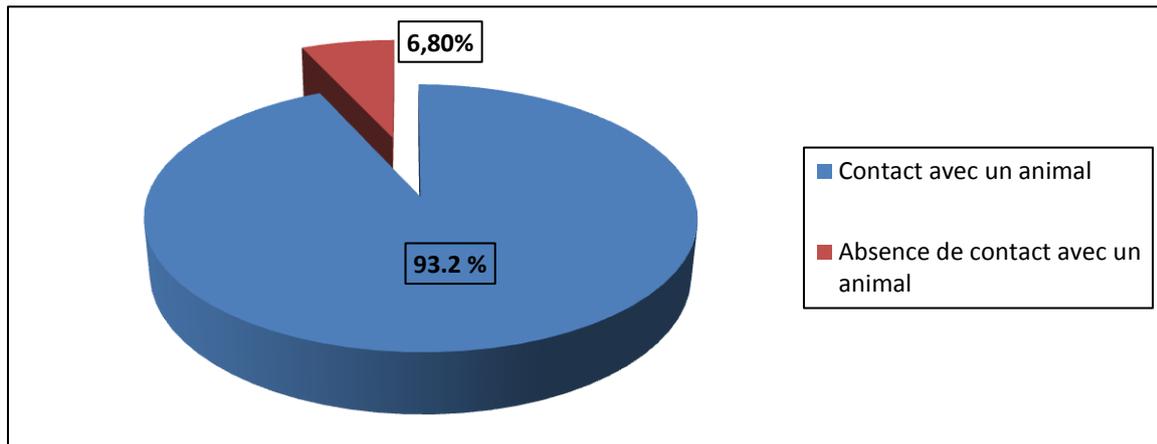
De manière globale, la différence n'est pas statistiquement significative, entre les sexes ( $p = 0.82$ ).

### 4.3.3.5. Evaluation du risque d'apparition et de développement des rickettsioses

#### a. Notion de contact avec un animal

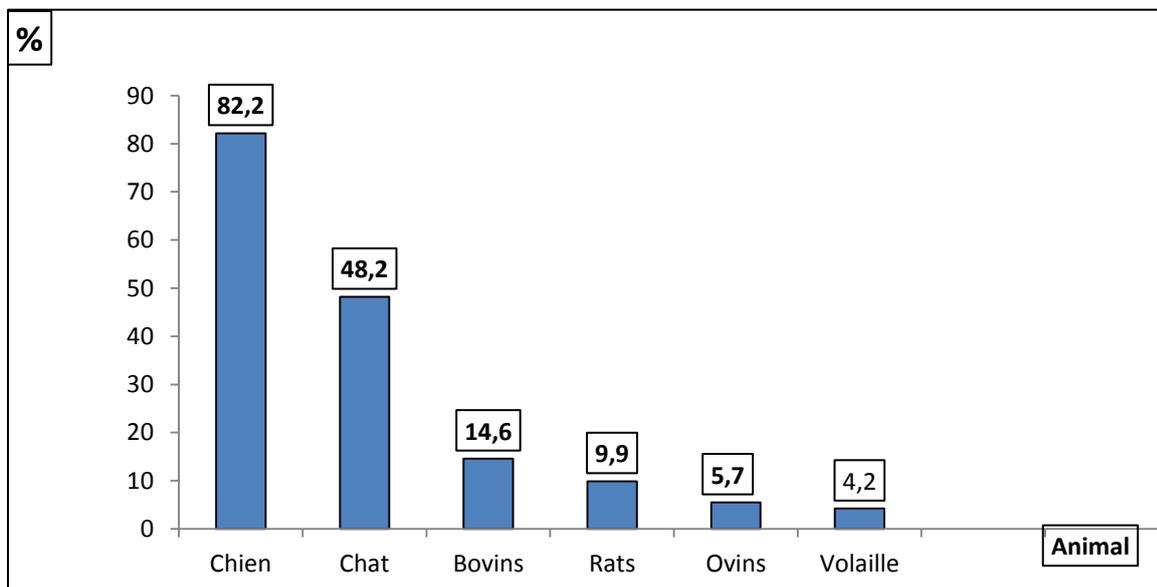
La majorité des cas confirmés de rickettsioses 191 cas (93.2%) ont rapporté un contact avec un ou plusieurs animaux (Graphe 16).

## Résultats



Graph 16 : Répartition selon la notion de contact avec un animal des cas de rickettsiose dans la wilaya de tizi Ouzou, 2012-2014

L'animal le plus cité par 157 patients (82.2%) était le chien. D'autres animaux ont été également nommés : un chat : 92(48.2%) cas, un ovin : 11(5.7%) cas, un bovin : 28 (14.6%) cas, une volaille : 8 (4.2%) cas et un rat : 19 (9.9%) cas (Graph 17). Mais, souvent les patients déclaraient, en fait, avoir été en contact avec de multiples animaux.



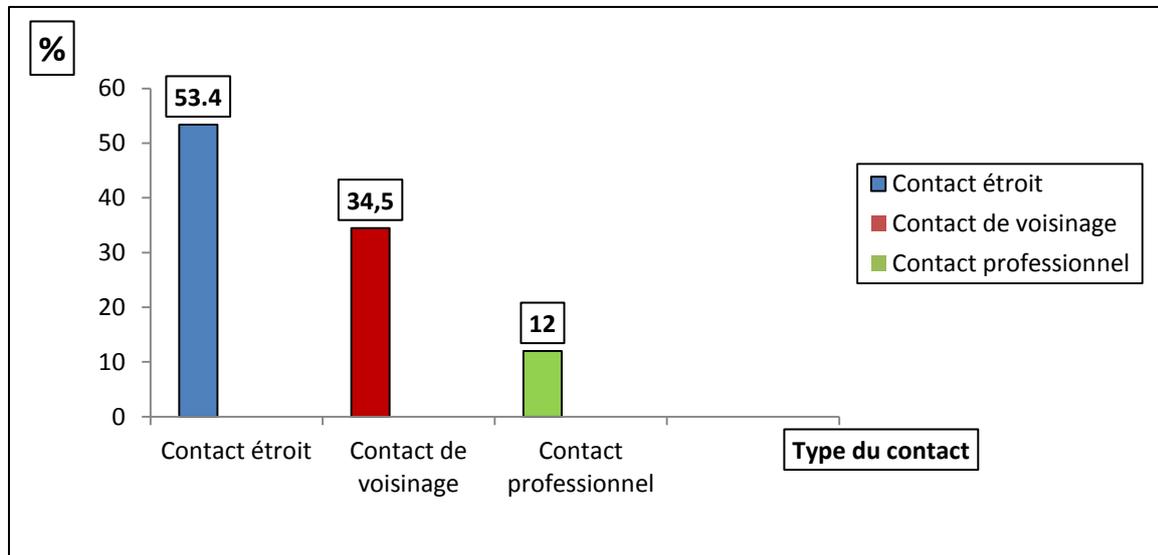
Graph 17: Répartition selon l'animal cité par des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.

### b. Type du contact

Dans notre série, 102 (53.4 %) patients ont indiqué avoir eu un contact étroit avec un animal. Dans 66 (34.5 %) cas, l'animal se trouvait dans le voisinage et,

## Résultats

dans 23 (12 %) cas, le contact était en rapport avec l'activité professionnelle (Graphe 18). La plupart des contacts (87.9%) ont eu lieu, toutefois, autour du domicile.



Graphe 18: Répartition selon le type de contact avec l'animal des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

### c. Notion de morsure de tiques

Neuf (4.4%) patients ont rapporté la notion de morsure de tique et, trois (1.5%) autres patients la présence d'un arthropode sur le corps, qu'ils auraient immédiatement retiré, dans les 5 à 6 jours qui ont précédé le début des symptômes.

#### 4.3.3.6. Cas groupés

Des cas groupés de patients adultes, entre 2 et 7, d'une même famille présentant une rickettsiose confirmée, ont été observés au sein de 9 (4.4 %) foyers. Dans la commune de Draa Ben Khedda, c'est une famille de 7 personnes qui a contracté la FBM.

Le lien épidémiologique commun à ces micro-foyers est la notion d'un contact avec un chien.

#### 4.3.3.7. Répartition des cas selon le terrain

Une co-morbidité était présente chez 63 (30.7%) patients (tableau 9) : il s'agit essentiellement d'un diabète (11.2 %), d'une consommation de tabac (6.3%) et d'une hypertension artérielle (5.4%).

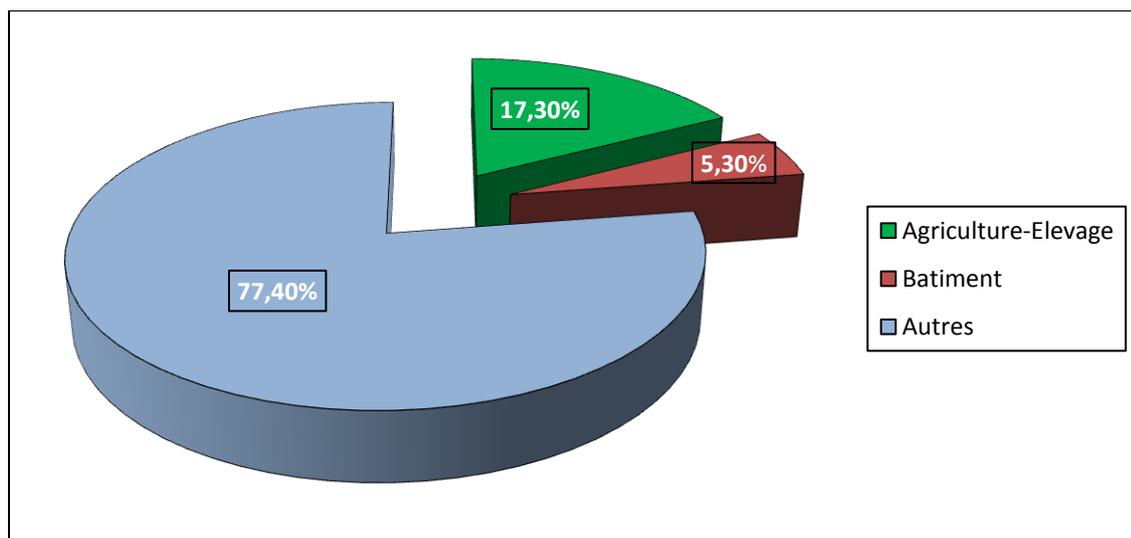
## Résultats

Tableau 9 : Répartition des cas de rickettsiose selon le terrain de survenue, dans la wilaya de Tizi-Ouzou

Terrain	Nombre(n)	%
Diabète	23	11.2
Consommation de tabac	13	6.3
Hypertension artérielle	11	5.4
Pathologie pulmonaire	4	1.9
Cardiopathie	3	1.5
Ethylisme	2	1
Infection VIH	2	1
Grossesse	2	1
Corticothérapie	1	0.5
Déficit en C3	1	0.5
Néoplasie	1	0.5

### 4.3.3.8. Répartition selon la profession

Parmi les 133 patients déclarant exercer un emploi, 23 (17.3%) étaient des agriculteurs et/ou des petits éleveurs de bovins, de caprins et/ou de volailles, 7(5.3%) des ouvriers dans des entreprises du bâtiment (Graphe 19). L'un des patients était un gardien de parking propriétaire de 3 chiens. Le métier de la majorité des patients (77.4%) n'était pas à priori une profession exposante au risque de rickettsiose (à l'abri des animaux et des tiques).



Graphique 19 : Répartition selon la profession des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou,, 2012-2014

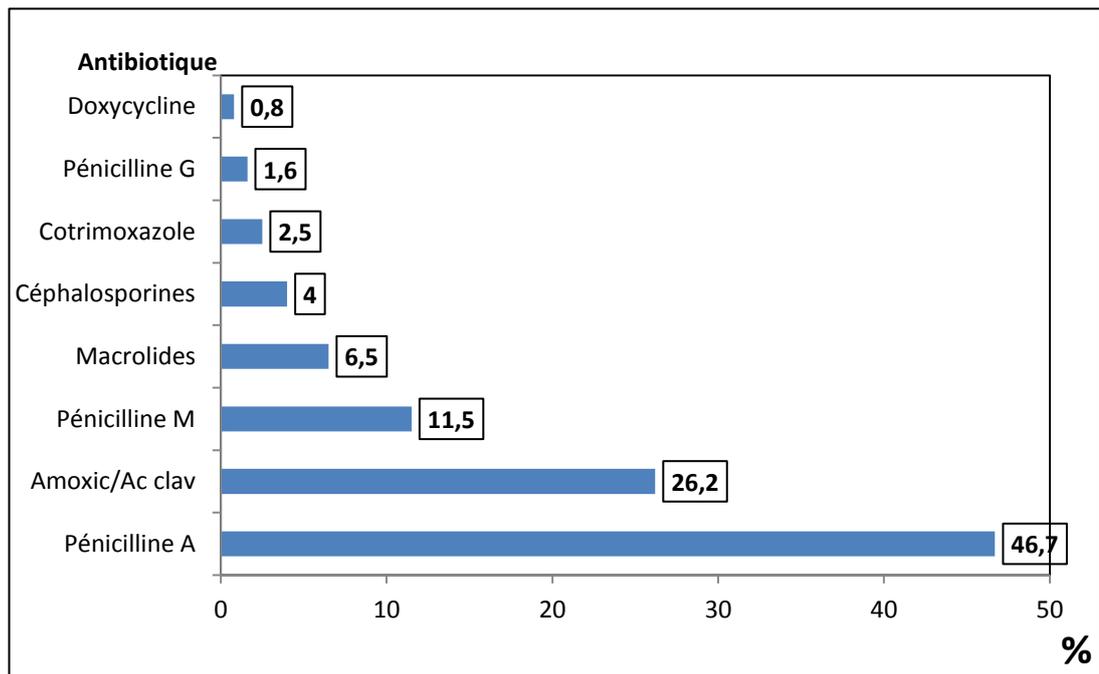
## Résultats

### 4.3.4. Répartition des cas selon la prise de médicaments avant l'inclusion dans l'étude

#### 4.3.4.1. Répartition selon la prise d'antibiotiques

Cent vingt deux 122 (59.5%) patients étaient sous traitement antibiotique, à l'entrée dans l'étude (Grappe 20), essentiellement de la famille bêta-lactamines (85.5%) avec par ordre de fréquence décroissante :

- les pénicillines A dans 57 (46,7%) cas,
- l'association amoxicilline/ acide clavulanique dans 32 (26.2 %) cas,
- les pénicillines G ou V dans 2 (1.6%) cas,
- les pénicillines M dans 14 (11.5 %) cas,
- les céphalosporines de 1ère et 3 ème génération dans 5(4%) cas,
- les macrolides (Spiramycine) dans 8 (6.5%) cas,
- la doxycycline dans 1 (0.8%) cas,
- Cotrimoxazole dans 3 (2.5%) cas.



Grappe 20 : Répartition selon les molécules antibiotiques prescrites avant l'inclusion dans l'étude des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

N=122 patients (59.5%).

## Résultats

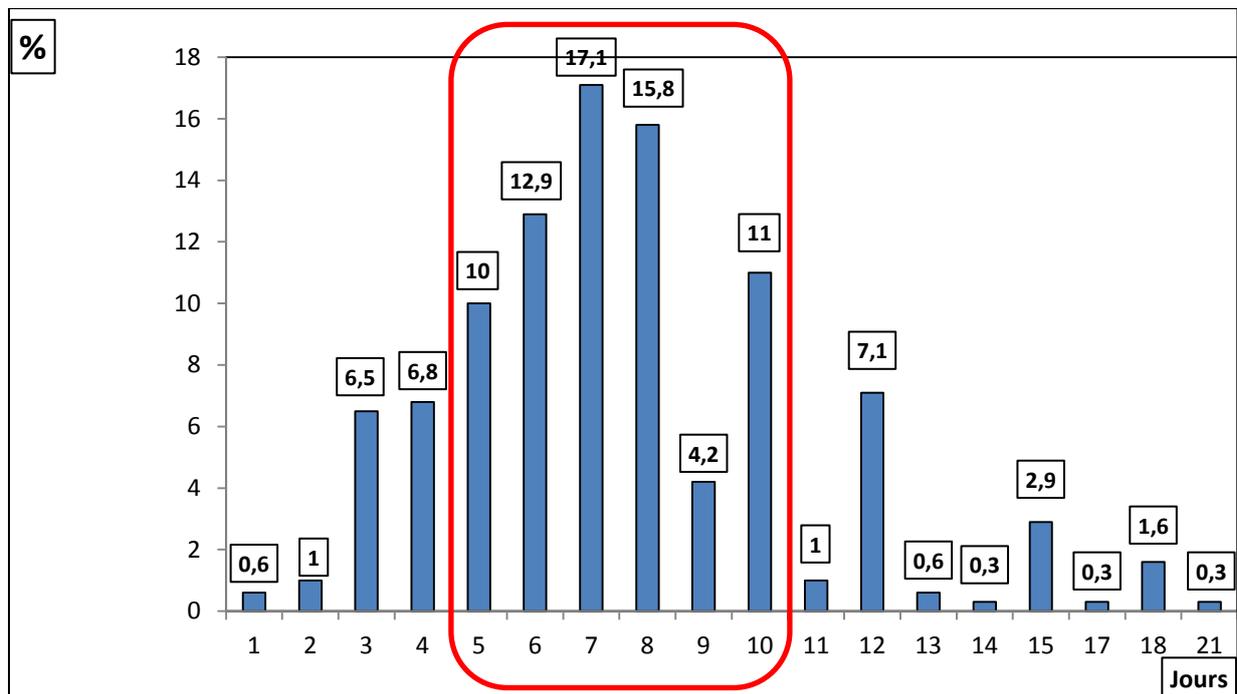
### 4.3.4.2. Répartition selon la prise de corticoïdes

Neuf (4.4%) patients étaient sous traitement corticoïde à l'entrée dans l'étude : il s'agit d'un traitement au long cours prescrit pour une polyarthrite rhumatoïde (1 cas), d'un traitement court prescrit pour une sinusite aiguë (3 cas) et pour une poussée d'allergie (5 cas).

### 4.3.5. Résultats cliniques

#### 4.3.5.1. Répartition des cas selon le délai de consultation

Le délai moyen entre le début de la symptomatologie et la consultation a été, en moyenne, de  $7.64 \pm 3,3$  jours (extrêmes : 24 heures à 21 jours). La majorité des patients ont consulté entre la fin de la première semaine et le début de la deuxième semaine de maladie, soit à la période d'état, comme illustré dans la Graphe 21.



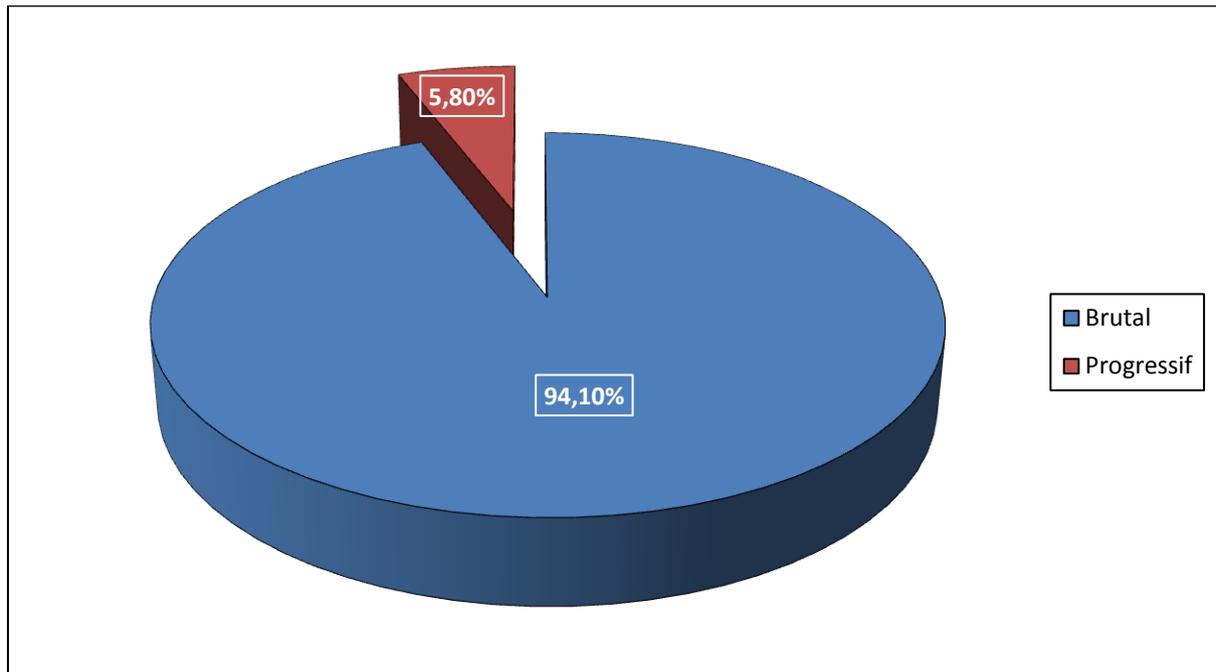
Graphe 21: Répartition selon le délai (jours) entre le début de la symptomatologie et l'entrée dans l'étude des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

## Résultats

---

### 4.3.5.2. Mode de début

Le début de la symptomatologie a été, en règle générale, brutal : 193 (94.1%) patients (Graphe 22).



Graphique 22 : Répartition selon le mode de début des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

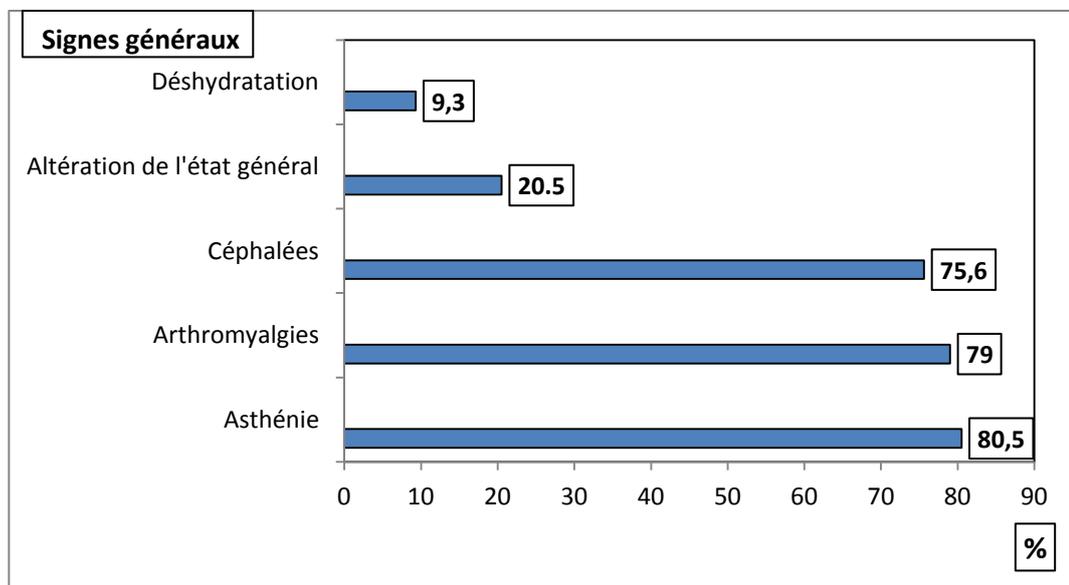
### 4.3.5.3. Signes généraux et fonctionnels

Des frissons, de la fièvre ont marqué le plus souvent l'installation de la maladie. Cette fièvre était présente, entre 38,8 et 41°C, avec une moyenne de 39.3°C, chez 100 % des patients. Ce syndrome infectieux accompagné de signes généraux et fonctionnels variés avec par ordre de fréquence croissante (Graphe 23) :

- une déshydratation dans 9.3 % (19 patients) des cas dont 3 formes sévères (15.8%) ;
- une altération de l'état général dans 20.5 % (42 patients) des cas;
- des céphalées dans 75.6 % (155 patients) des cas, parfois tellement intenses qu'elles ont dû nécessiter des investigations neuro-radiologiques ;

## Résultats

- des arthromyalgies dans 79% (162 patients) des cas parfois invalidantes en particulier chez le sujet âgé;
- une asthénie dans 80,5% (165 patients) des cas, particulièrement profonde chez :
  - o le sujet âgé : 16 patients (55.2%) ,12 hommes (75%) et 4 femmes (25%), dont l'âge moyen était de  $66 \pm 3.2$  ans,
  - o le sujet immunodéprimé : 11 patients (17,5%), 8 hommes (72.7%) et 3 femmes (27.3%) dont l'âge moyen était de  $53 \pm 3.8$  ans et, qui ont un diabète 9 cas (81.8%), une cardiopathie (1 cas) et un cancer de la prostate (1 cas).
- un amaigrissement : 35 sur 112 patients déclarent, après leur pesée, avoir maigri entre 1 et 2 Kg, soit en moyenne  $1.37 \pm 0,5$  kg, en 1 semaine.



Graph 23 : Répartition selon les principaux signes généraux et fonctionnels observés des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

### 4.3.5.4. L'éruption cutanée

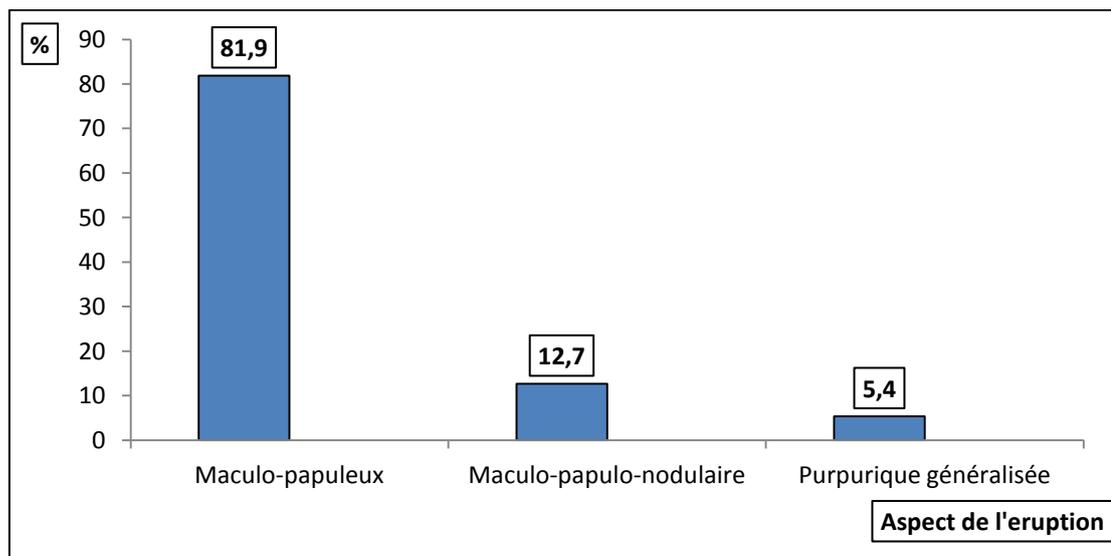
#### a. Aspect de l'éruption

Une éruption cutanée maculo-papuleuse généralisée, évoluant souvent par poussées et intéressant fréquemment les paumes des mains et les plantes des pieds a été observée dans 81.9 % (168 patients) des cas avec une participation nodulaire dans 12.7 % (26 patients) des cas réalisant l'aspect boutonneux caractéristique.

## Résultats

---

Un aspect pétéchial a été constaté au niveau des membres inférieurs dans 14.1 % (29 patients) des cas. Dans 5.4% (11 patients) des cas, l'éruption était de type purpurique généralisée (Graphe 24).



Grappe 24 : Répartition selon les aspects de l'éruption observée des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

## Résultats

---

Quelques aspects observés de l'éruption sont illustrés ci-après par des photographies de patients prises après leur accord (images 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 et 20).



Image 9 : Aspect maculo-papuleux observé au niveau du tronc (1).



Image 10 : Aspect maculo-papuleux observé au niveau du tronc (2).



Image 11 : Aspect maculo-papuleux observé au niveau du tronc (3).



Image 12 : Aspect maculo-papuleux observé au niveau du dos (1).



Image 13 : Aspect maculo-papuleux observé au niveau du dos (2).



Image 14 : Aspect maculo-papuleux observé au niveau des membres supérieurs.



Image 15 : Aspect maculo-papulo-nodulaire observé au niveau des membres supérieurs.



Image 16 : Aspect maculo-papulo-nodulaire observé au niveau de l'épaule et du membre supérieur droits



Image 17 : Aspect maculo-papuleux observé au niveau des membres inférieurs.



Image 18 : Aspect maculo-papuleux et purpurique observé au niveau des membres inférieurs



Image 19 : Aspect maculo-papuleux et purpurique observé au niveau des membres inférieurs.



Image 20 : Aspect purpurique observé au niveau des membres inférieurs.

b. Intensité de l'éruption

L'intensité de l'éruption était, en règle générale, modérée (images 21, 22)

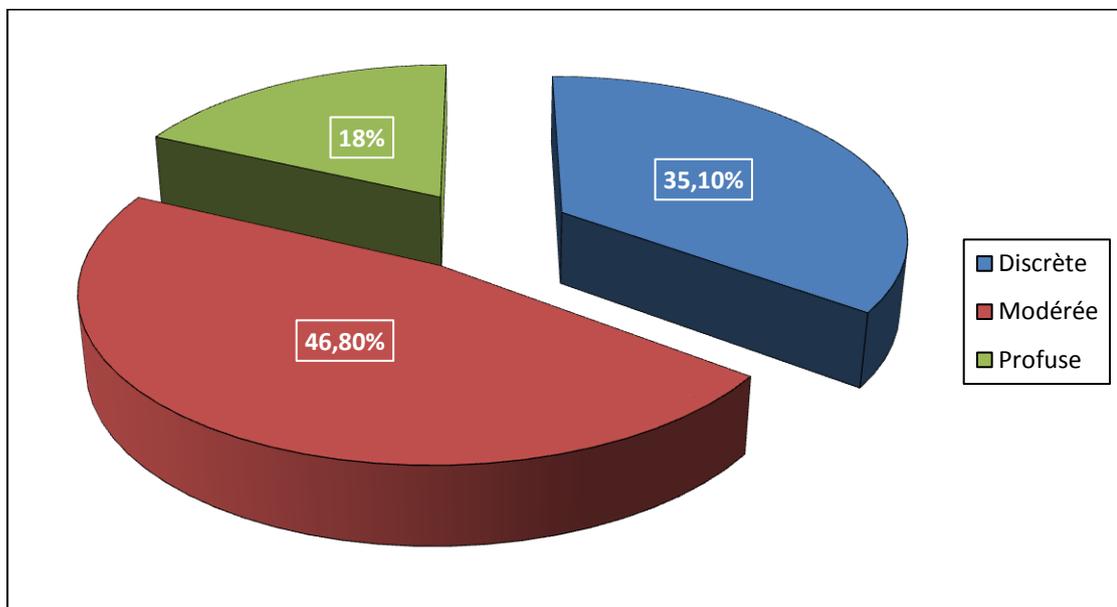


Image 21 : Eruption d'intensité modérée (1)



Image 22 : Eruption d'intensité modérée (2)

et, était relevée dans près d'un cas sur deux environ : 46.80 % (96 patients). Graphe 25



Graphe 25 : Répartition selon l'intensité de l'éruption observée des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

## Résultats

---

Cette éruption était trouvée discrète constituée d'environ une vingtaine à une trentaine d'éléments dans 35.1 % (72 patients) des cas (Image 23).



Image 23 : Eruption d'intensité discrète.

Cette éruption était, en revanche, trouvée profuse et généralisée à tout le corps, y compris les régions palmo-plantaires, en respectant toutefois la face dans 18 % (37 patients) des cas (Image 24).



Image 24 : Eruption d'intensité profuse.

## Résultats

---

### c. Siège de l'éruption

L'éruption était typique, généralisée à tout le corps y compris les régions palmo-plantaires dans 42.4 % (87 patients) des cas comme illustré par les reproductions photographiques (images 25, 26).



Image 25 : Atteinte des paumes des mains.



Image 26 : Atteinte de la plante des pieds.

L'atteinte de la face, quant à elle, était observée dans 12.2 % (25 patients) des cas.

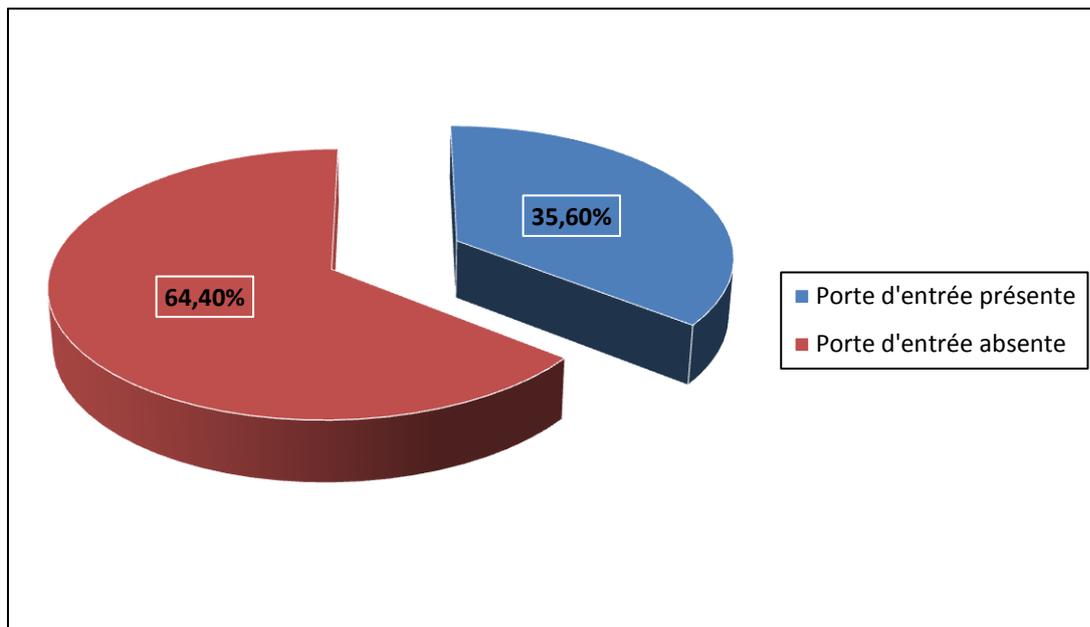
## Résultats

---

### 4.3.5.5. Portes d'entrée

#### a. Porte d'entrée cutanée

La porte d'entrée cutanée était représentée la plupart du temps par l'escarre d'inoculation ou « tâche noire » retrouvée dans plus d'un tiers (35.6% ; 73 patients) des cas (Graphe 26).



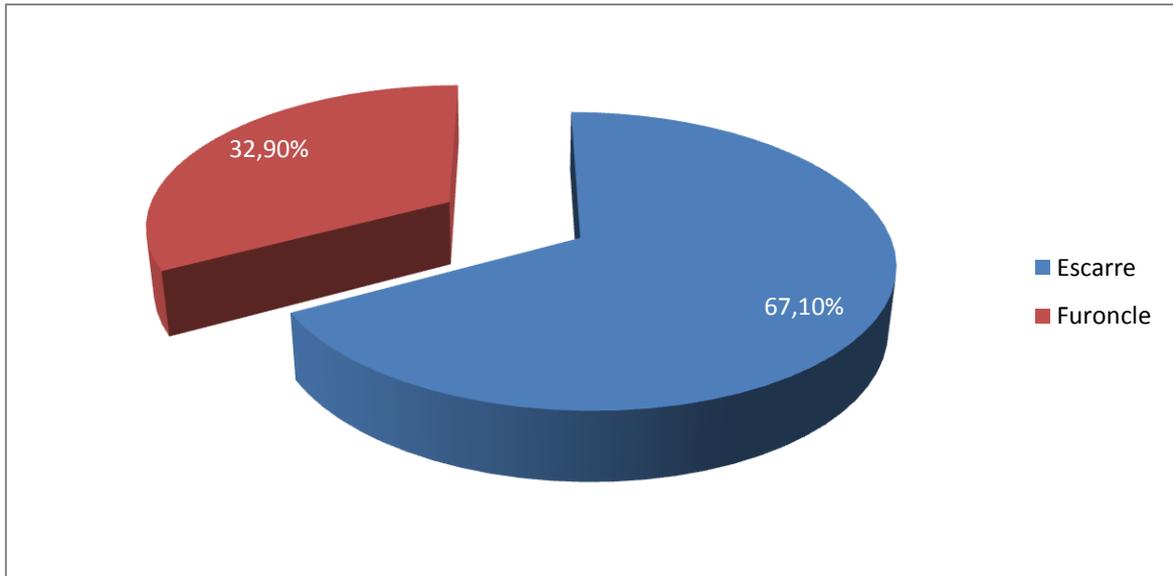
Graphe 26 : Répartition selon la présence de la porte d'entrée des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

#### 1. Aspect de la porte d'entrée cutanée

La porte d'entrée cutanée était présente, chez 49 patients (67,1%), sous forme d'une ulcération nécrotique indolore, non prurigineuse de 0,5 à 1 cm de diamètre (tâche noire de Pieri et Burgas), cernée d'un halo érythémateux inflammatoire. Quelquefois, l'aspect réalisé était, dans 32.9 % (24 patients) des cas, celui d'un « furoncle » (Graphe 27),

## Résultats

---



Graphique 27 : Répartition selon l'aspect de la porte d'entrée des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

comme illustré par les images 27, 28, 29 et 30.



Image 27 : Escarre observée au niveau axillaire.



Image 28 : Escarre observée au niveau de l'abdomen.



Image 29 : Escarre du tiers inférieur de la jambe gauche.



Image 30 : Porte d'entrée de type « furoncle » au niveau de la cuisse droite.

### 2. Nombre de portes d'entrée cutanée

La porte d'entrée quand elle a été retrouvée, était, généralement, unique 67 patients (91.7 %) (images 31, 32), parfois accompagnée d'une adénopathie satellite : 9 cas (12.3 %).



Image 31 : Escarre unique observé au niveau de la région basi-thoracique droite.



Image 32 : Escarre unique observée au niveau du flanc gauche.

Six patients (4 hommes et 2 femmes) ont présenté de multiples escarres :

- double chez 2 patients (2.7%) : (images 33,34)



Image 33 : Deux escarres observées au niveau de l'extrémité supérieure du bras gauche.



Image 34 : Deux escarres observées au niveau de la racine de la cuisse droite.

- triple chez 3 patients (4.1%) :(images 35, 36 et 37)



Image 35 : Trois petites escarres contigües observées au niveau de la région basi-thoracique gauche.



Image 36 : Trois escarres observées au niveau du membre supérieur gauche.



Image 37 : Trois escarres observées au niveau de l'abdomen.

## Résultats

---

- Une patiente a même présenté 7 escarres : Image 38



Image 38 : Sept escarres observées chez une seule patiente (nuque, bras, sein et abdomen).

## Résultats

---

### 3. Siège de la ou des porte(s) d'entrée cutanée :

La porte d'entrée a été trouvée à plusieurs endroits du corps, majoritairement (65.7%) au-dessus de la ceinture (tableau 10) avec par ordre de fréquence décroissante la région du tronc 19 cas (26%), les membres supérieurs 16 cas (21.9 %) et l'aire inguinale 10 cas (13.6 %) comme illustré respectivement dans les figures 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51 et 52.

**Tableau 10** : Répartition selon le siège de la porte d'entrée des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014.

<b>Siège de la porte d'entrée</b>	<b>Nombre</b>	<b>(%)</b>	
Tête (cuir chevelu et menton)	3	(4,1)	} <b>65.7 %</b>
Cou	3	(4,1)	
Tronc	19	(26)	
Membres supérieurs	16	(21,9)	
Creux axillaire	7	(9,6)	} <b>34.1 %</b>
Membres inférieurs	8	(10,9)	
Aire inguinale	10	(13,6)	
Organes génitaux externes	6	(8,2)	
Fesse	1	(1,4)	



Image 39 : Escarre observée au niveau du tronc.



Image 40 : Escarre observée au niveau du sein gauche.



Image 41 : Escarre observée au niveau du sein droit.



Image 42 : Escarre observée au niveau de l'épaule droite.



Image 43 : Escarre axillaire droite.



Image 44 : Escarre axillaire gauche.



Image 45 : Escarre inguinale gauche.



Image 46 : Escarre inguinale droite.



Image 47 : Escarre au niveau du tiers inférieur de la jambe droite.



Image 48 : Escarre au niveau de la cuisse gauche.



Image 49 : Escarre observée au niveau du 1/3 inférieur de la cuisse droite.



Image 50 : Escarre scrotale.



Image 51 : Escarre observée au niveau du cou.



Image 52 : Escarre observée au niveau de la fesse droite

## Résultats

---

### b. Porte d'entrée conjonctivale

Une conjonctivite bilatérale était présente dans 44.4 % (91 patients) des cas (images 53 et 54).



Image 53 : Conjonctivite bilatérale (1)



Image 54 : Conjonctivite bilatérale (2)

Bien qu'il ait été difficile de considérer l'atteinte conjonctivale comme une possible porte d'entrée, elle a été, néanmoins, retenue lorsque la tâche noire était manquante

## Résultats

---

et la conjonctivite unilatérale (images 55,56) comme chez 16 patients (7.8 %) de l'étude.



Image 55 : Conjonctivite unilatérale gauche (1)



Image 56 : Conjonctivite unilatérale gauche (2)

## Résultats

---

### 4.3.5.6. Signes cliniques extra-cutanés

Des manifestations viscérales, d'intensité variable pouvant conditionner le pronostic vital des rickettsioses ont été observées. Il s'agit dans notre étude de :

#### a. L'atteinte neurologique

Les signes neurologiques retrouvés chez 37 (18 %) patients se présentaient sous forme de :

- syndrome méningé : reconnu chez 5 (2.4%) patients, caractérisé dans l'ensemble des cas par des signes méningés fonctionnels manifestes, contrastant avec la discrétion des signes méningés physiques.

La ponction lombaire (PL) pratiquée chez 35 (17%) patients devant:

- un syndrome méningé fonctionnel et physique pour 5 (2.4%) patients,
- des céphalées intenses inhabituelles et/ou des signes encéphaliques mais sans syndrome méningé physique retrouvé pour 30 (14.6 %) patients,

a objectivé une méningite à liquide clair dans 15 (42.8 %) cas,

- lymphocytaire (entre 18 et 95 éléments/ mm<sup>3</sup>) : 14 cas
- polynucléaires neutrophiles : 1 cas.
- modérément hyperalbuminorachique : 5 cas.

Parmi les 15 patients présentant une méningite, deux étaient des enfants âgés de 11 et 14 ans.

- troubles de la conscience : apparus chez 16 (7.8 %) patients. Il s'agit :
  - d'un état de somnolence : 7 (3.4%) cas,
  - d'un coma : 4 (1.9%) cas, avec des scores de Glasgow respectifs de 13/15, 12/15, 9/15 et 7/15,
  - d'un délire hallucinatoire : 5 (2.4%) cas

- Un tableau de confusion mentale avec hallucinations visuelles et retard idéatoire franc a été retrouvé chez un homme de 43 ans, diabétique. L'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) a objectivé des plages d'hypersignal sur les séquences pondérées en T2, qui font évoquer un aspect d'encéphalite. L'analyse cyto bactériologique et biochimique du LCR était en faveur d'une méningite lymphocytaire.

- Un coma (score de Glasgow : 12/15) associé à des convulsions tonico-cloniques généralisées a été observé chez un patient de sexe masculin de 77 ans, diabétique (DID) et hypertendu. L'IRM a objectivé une plage d'hypersignal sur les séquences pondérées en T1 et T2, évoquant un aspect d'encéphalite, comme illustré dans l'image 57). L'analyse cyto bactériologique et biochimique du LCR est revenue normale.

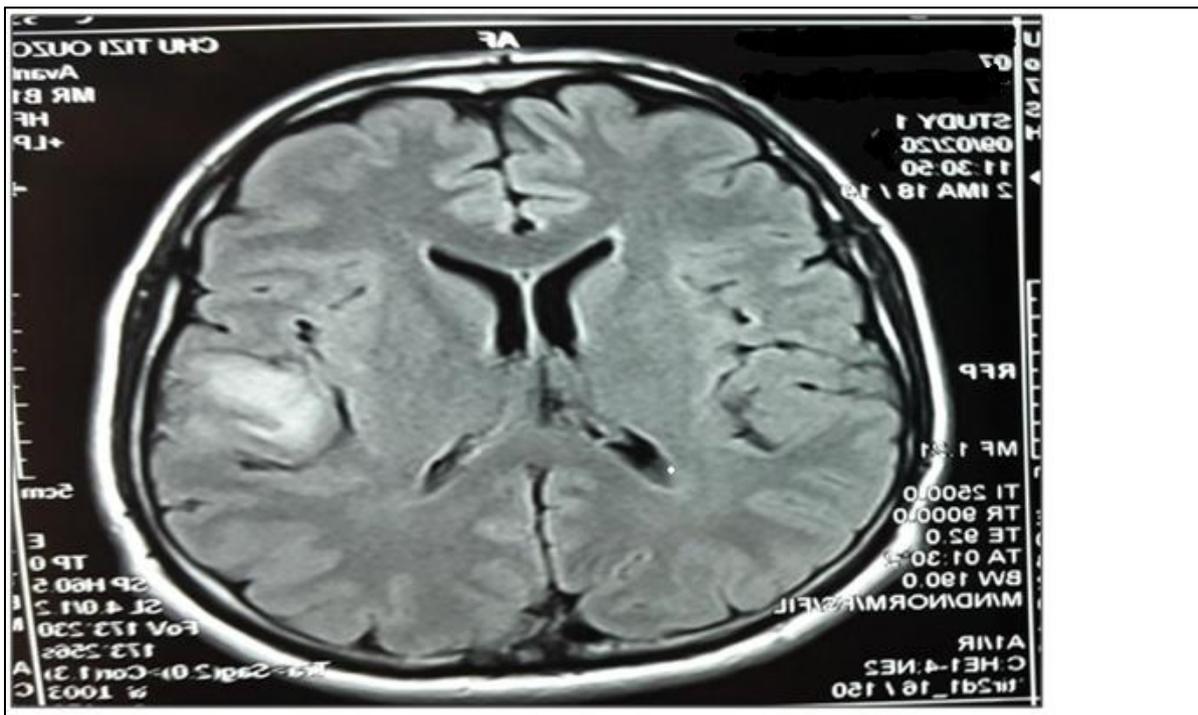


Image 57 : Aspect d'encéphalite du lobe temporal gauche à l'IRM cérébrale : présence d'une plage d'hypersignal sur les séquences pondérées en T2, mal limitée, intéressant le lobe temporal gauche.

- convulsions : constatées chez 2 (0.9%) patients sans antécédents épileptiques connus ; le premier patient de sexe masculin, âgé de 74 ans, diabétique (DID) hypertendu a présenté des convulsions tonico-cloniques généralisées et, le second patient de sexe masculin aussi, âgé de 56 ans, tabagique, a présenté également des crises toniques généralisées, L'EEG a montré, dans les 2 cas, des anomalies à type de souffrance cérébrale diffuse.
- syndrome cérébelleux statique et cinétique : observé chez 7 (3.4%) patients, tous de sexe masculin, âgés entre 38 et 53 ans, avec pour 4 d'entre eux un diabète, un traitement par corticothérapie au long cours (1 cas) et une consommation de tabac (2 cas). L'EEG pratiqué chez ces 7 patients a montré des anomalies à type de souffrance cérébrale diffuse dans 5 cas.
- signes de localisation neurologique : constatés dans 7 (3.4%) cas dont :
  - une monoparésie du membre supérieur droit : 2 (0.9%) cas, chez deux patients âgés de 49 et 56 ans. L'EMG n'a révélé aucune anomalie.
  - une hémiparésie gauche : 1 (0.5%) cas, chez un patient de 61 ans, diabétique (DNID),
  - une para parésie spastique : 1 (0.5%) cas, chez un patient de 57 ans, hypertendu. L'EMG n'a objectivé aucune anomalie.

## Résultats

---

- une paraparésie périphérique : 2 (0.9%) cas. Il s'agissait de 2 patients âgés de 53 et 48 ans, dont l'un était diabétique, et qui présente une paraparésie flasque, précédée de paresthésies, grossièrement symétriques, associée à une aréflexie tendineuse dans les deux cas et à un déficit sensitif dans un cas. L'EMG a objectivé dans les 2 cas un aspect de neuropathie démyélinisante.
- une paralysie faciale périphérique : 1 (0.5%) cas chez une fillette de 11 ans sans passé pathologique notable jusque là (images 58 ,59).



Image 58 : Paralysie faciale périphérique observée chez une fillette de 11 ans (1).



Image 59 : Paralysie faciale périphérique observée chez une fillette de 11 ans (2).

### b. L'atteinte digestive

Les signes digestifs ont été rapportés par 108 (52.7 %) patients et étaient dominés par :

- une anorexie quasi constante ;
- des vomissements : 19(9.3%) cas ;
- une diarrhée rapportée : 24 (11.7%) cas, en particulier chez les enfants et les patients âgés;
- une constipation : 9 (4.4%) cas;
- des douleurs abdominales dans 37 (18%) cas;
- des ulcérations gastroduodénales objectivées à l'examen endoscopique suite à :
  - des douleurs digestives importantes ou une hématomèse ou un méléna 7 (3.4 %) cas;
  - une splénomégalie 7(3.4%) patients;
  - un ictère discret (images 60, 61). à bilirubine mixte 2 (0.9%) cas, noté dans des formes graves.

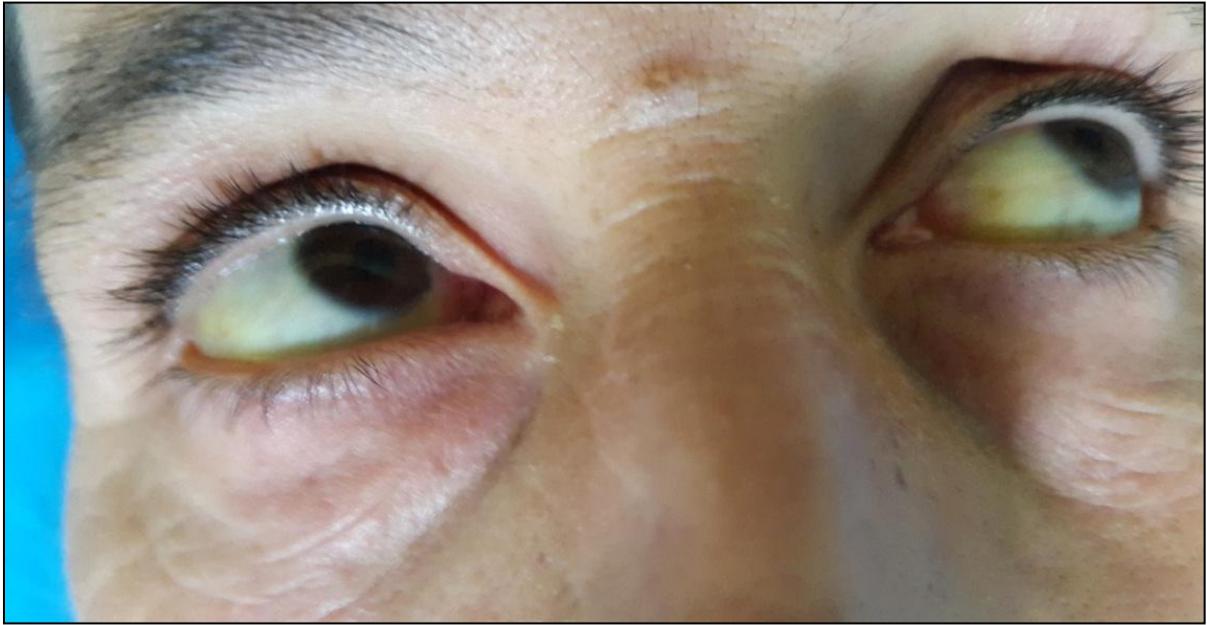


Image 60 : Ictère conjonctival (1)



Image 61 : Ictère conjonctival (2)

- une hépatomégalie homogène et sensible présente chez 3 (1.5%) patients

(flèches hépatiques respectives de 15 cm, 17 cm et 21 cm) présentant une forme grave. L'échographie abdominale a confirmé, dans tous les cas, l'hépatomégalie globale et régulière.

### c. L'atteinte cardiovasculaire

L'atteinte cardiovasculaire a été retrouvée chez 42(20.5%) patients à type :

- d'hypotension artérielle : 16(7.8%) patients ;
- de collapsus cardiovasculaire avec état de choc : 1 (0.5%) cas;
- de tachycardie entre 123 et 152 battements par minute : 11 (5.4%) cas; L'ECG est en faveur d'une tachycardie sinusale : 2 (0.9%) cas, d'une tachycardie supraventriculaire 3 (1.5%) cas et d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) 6 (2.9%) cas;
- de bradycardie sinusale :
  - o légère (entre 52 et 57 battements par minute) : 4 (1.9%) cas,
  - o sévère avec un rythme cardiaque à 46 battements par minute : 1 (0.5%) cas;

Il s'agit, dans tous les cas, de patients jeunes dont l'âge moyen était de 33 ans, sans antécédents notables; l'un deux était un sportif de haut niveau;

- d'assourdissement des bruits du cœur : 6(2.9%) cas ;
- de frottement péricardique : 1 (0.5%) cas;
- d'une phlébite au niveau du :
  - membre supérieur gauche (Image 50) : 1 cas,
  - membre inférieur droit : 1 cas.

Le premier patient était une femme vivant avec le VIH qui a présenté une phlébite du membre supérieur gauche (Image 62). Il s'agissait d'une patiente de 43 ans qui était à 16 mois de traitement anti-rétroviral au moment de l'inclusion dans l'étude. Sa charge virale plasmatique était indétectable et son taux de CD4 à 400 éléments/mm<sup>3</sup>. L'évolution était favorable sous traitement anti-coagulant.



Image 62 : Phlébite du membre supérieur gauche chez une personne vivant avec le VIH.

Le second patient était un homme de 48 ans, sans antécédents pathologiques qui présentait une phlébite du membre inférieur gauche et, dont l'évolution était également favorable sous traitement anti-coagulant.

#### d. L'atteinte rénale

Une oligurie ( diurèse variant entre 100 ml et 400 ml /24 H) a été observée dans 10 cas (4.9%), il s'agit dans la majorité des cas de patients âgés et/ou diabétiques qui ont présenté une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle suite à un état de déshydratation secondaire à des pertes digestives (vomissements et/ou diarrhée).

Dans deux cas, il s'agissait de patients qui présentaient une insuffisance rénale aiguë dans le cadre d'une défaillance multi-viscérale.

#### e. Les œdèmes

Des œdèmes des membres inférieurs (OMI) ont été retrouvés chez 14 (6.8%) patients, en rapport avec une hypo protidémie sévère 9 (64.3%) cas, une insuffisance cardiaque 3 (21.4%) cas et une insuffisance rénale 2 (14.3%) cas.

## Résultats

---

### f. L'atteinte respiratoire

Elle a été relevée dans 87 (42.4%) cas. Il s'agit :

- d'une toux : 53 (25.8%) patients;
- d'une insuffisance respiratoire aiguë : 2 (0.9%) patients, qui avaient de surcroît pour l'un une myocardite aiguë et, pour l'autre une pleuropneumopathie;
- de douleurs thoraciques : 9 (4.4%) patients. La radiographie thoracique a objectivé un épanchement pleural (2 cas), une pneumopathie alvéolaire (1 cas) et une pleuro-pneumopathie (1 cas); l'ECG révèle 2 cas d'ACFA et 1 cas de myocardite;
- des ronchis thoraciques : 23 patients (11.2%).

### g. Le syndrome hémorragique

Un syndrome hémorragique a été observé chez 14 (6.8 %) patients, à type :

- d'hémorragies muqueuses (9 cas)
  - épistaxis bénigne chez 7 (3.4%) patients, parmi lesquels, 2 étaient déjà suivis en oto-rhino-laryngologie (ORL) pour une épistaxis récidivante;
  - hémoptysie de petite abondance chez 2 (0.9%) patients, dont l'un présentait une toux sèche chronique;
- d'hémorragies viscérales (5 cas)
  - digestives (4 cas)
    - ⊖ hématomèse de petite abondance chez 3 (1.5%) patients;
    - ⊖ méléna chez 1 (0.5%) patiente suivie en gastro-entérologie pour pan gastrite;
  - hématurie chez 1 (0.5%) patient qui n'avait aucun antécédent urologique.

### h. L'atteinte oculaire

En dehors de la classique conjonctivite, 9 (4.4%) cas d'atteinte oculaire ont été observés, à type :

- d'hémorragie conjonctivale unilatérale chez 5 (2.4%) patients;
- d'œdème papillaire unilatéral chez 2 (0.9%) patients;
- de chorioretinite chez 1 (0.5%) patient de 27 ans qui a présenté une diminution de l'acuité visuelle de l'œil droit;
- d'uvéite chez 1 (0.5%) patient de 36 ans qui a rapporté une douleur péri-orbitaire et un larmoiement de l'œil gauche (image 63).



Image 63 : Uvéite.

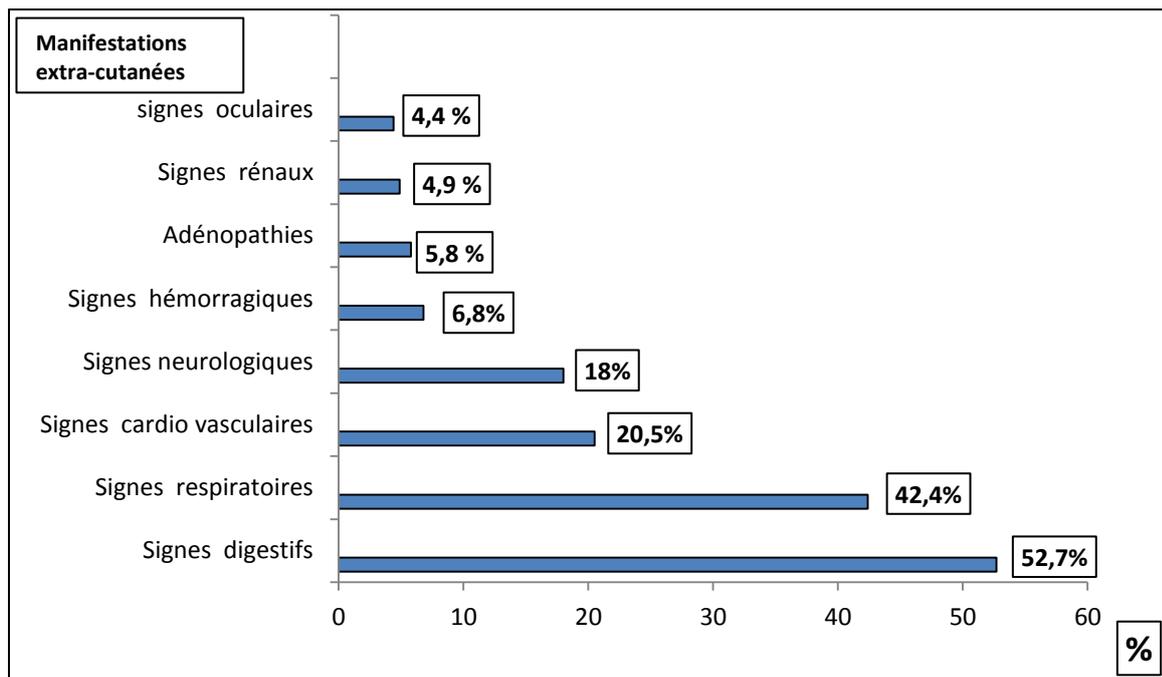
### i. Les adénopathies

Des adénopathies ont été découvertes chez 12 (5.8%) patients. Il s'agissait dans la quasi-totalité des cas d'une adénomégalie unique de drainage dans le territoire de l'escarre d'inoculation.

Ces diverses manifestations sont apparues dans un délai de 6 à 9 jours après le début des symptômes.

L'ensemble de ces manifestations extra-cutanées est illustré dans le Graphe 28.

## Résultats



Graph 28 : Répartition selon les manifestations extra-cutanées observées des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

### 4.3.6. Résultats para cliniques

#### 4.3.6.1. Résultats de l'exploration électrique

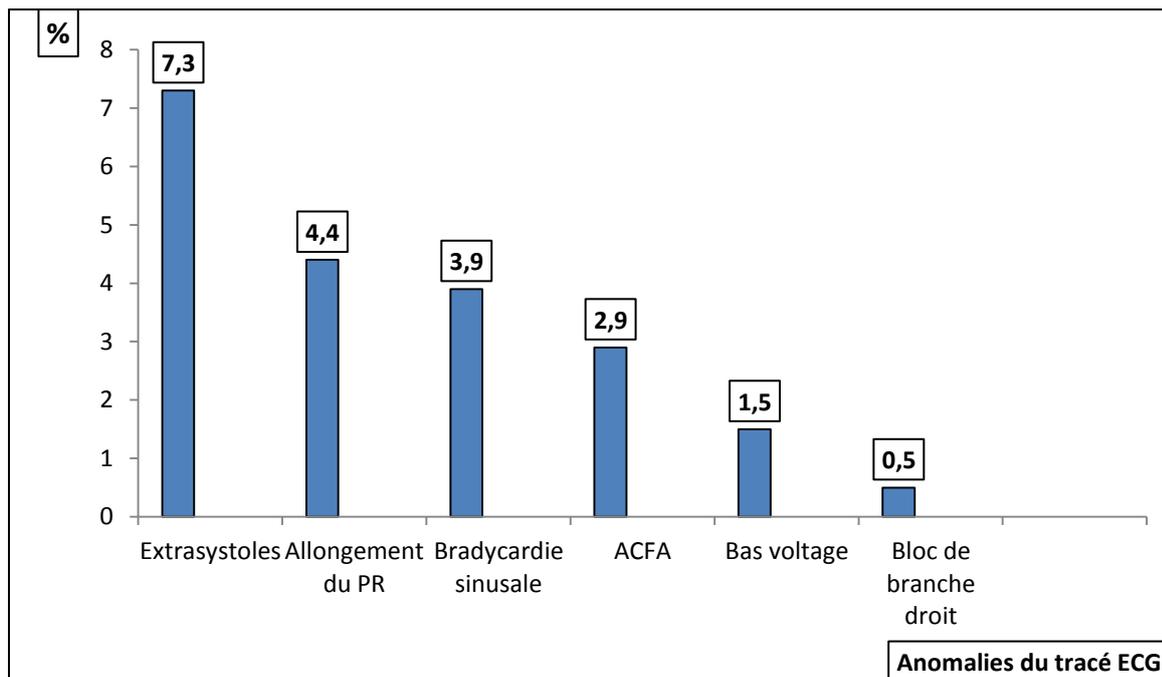
##### a. Electrocardiogramme (ECG)

L'ECG réalisé chez tous les patients (205) a montré des anomalies électriques (Graph 29) chez 50 (24.4%) d'entre eux (ont été exclus les 3 patients porteurs d'une cardiopathie):

- Bas voltage : 3 (1.5%) cas;
- Extrasystoles : 15 (7.3%) cas;
- Arythmie par fibrillation auriculaire (ACFA) : 6 (2.9%) cas;
- Bloc de branche droit (BB) : 1(0.5%) cas;
- Bradycardie sinusale : 8 (3.9%) cas;
- Allongement du segment PR : 9 (4.4%) cas;

Au total, 8 (3.9%) patients âgés entre 39 et 74 ans ont présenté des signes de myocardite.

## Résultats



Graph 29 : Répartition selon les anomalies du tracé ECG observées des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de tizi Ouzou, 2012-2014

### b. Electro encéphalogramme (EEG)

L'EEG pratiqué chez 17 patients qui présentaient des signes neurologiques à type de troubles de la conscience, de crises convulsives ou d'ataxie cérébelleuse, a révélé des anomalies à type de souffrance cérébrale diffuse dans 9 (52.9 %) cas.

### c. Electromyogramme (EMG)

L'EMG réalisé chez 5 patients, tous des hommes, qui avaient des signes déficitaires moteurs à type de paraparésie (3 cas) et de monoparésie (2 cas) a objectivé des signes de polyradiculonévrite aigue (PRNA) dans 2cas (0.9 %) :

- EMG du 1<sup>er</sup> patient : « réduction de la vitesse de conduction, dispersion temporelle de la réponse motrice avec augmentation de la latence distale motrice »;
- EMG du second patient : « réduction de la vitesse de conduction motrice avec allongement des latences de la réponse F et H ».  
Onde F : Réponse tardive de faible amplitude due à la réponse des neurones moteurs activés par la stimulation antidromique.  
Onde H : Latence du réflexe monosynaptique.  
Les ondes F et H explorent l'ensemble du système nerveux périphérique, en particulier sa partie proximale.

## Résultats

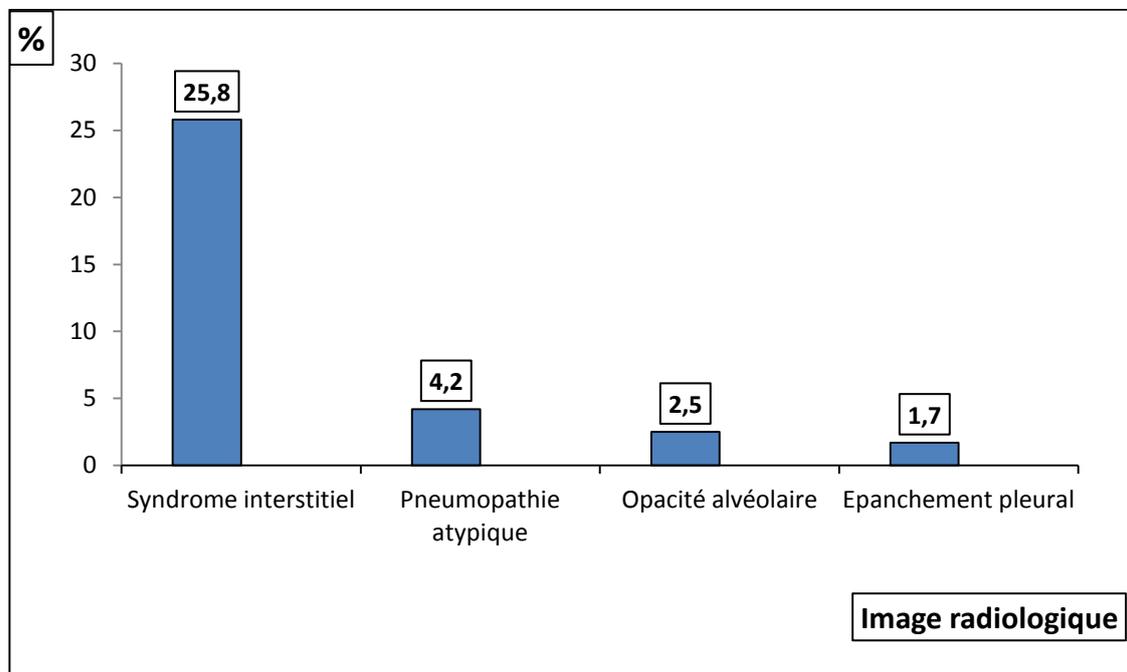
### 4.3.6.2. Résultats de l'imagerie

#### a. Radiographie thoracique

La radiographie thoracique initialement prévue pour tous les sujets inclus dans l'étude n'a pu être réalisée que chez 120 patients pour non disponibilité de clichés radiographiques au CHU durant une période de l'étude.

La radiographie thoracique a objectivé chez 43 (20.9%) patients (Graphe 30)

- un syndrome interstitiel chez 31 (25.8%) patients qui ne présentaient aucune symptomatologie respiratoire fonctionnelle et dont l'examen pleuro-pulmonaire n'a révélé aucune anomalie ; (Image 66)
- une pneumopathie atypique chez 5 (4.2%) patients; (image 65)
- un épanchement pleural de petite abondance chez 2 (1.7%) patients; (Image 64)
- une opacité alvéolaire chez 3 (2.5%) patients; (image 67)
- un épanchement pleural associé à une opacité alvéolaire chez 1 patient ;
- un épanchement pleural associé à un syndrome interstitiel chez 1 patient.



Grphe 30 : Répartition selon les images radiologiques pulmonaires observées des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

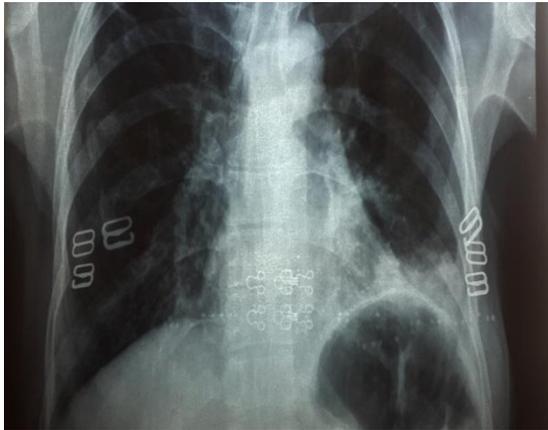


Image 64 : Pleurésie gauche



image 65 : Pneumopathie atypique



Image 66 : Syndrome interstitiel

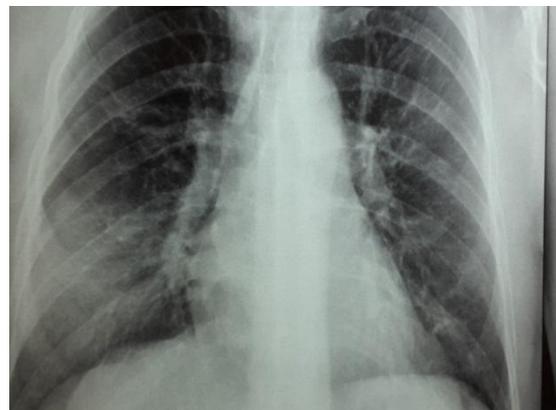


image 67 : Pneumopathie alvéolaire

## Résultats

---

### b. Echocardiographie

L'échocardiographie réalisée chez 24 patients parmi les 42 présentant des anomalies à l'ECG, a révélé une myocardite chez 8 (33.3%) patients et un épanchement péricardique dans 2 (8.3%) cas. Il s'agissait d'une péricardite de moyenne abondance chez un patient de 29 ans et, en revanche, d'une péricardite de petite abondance chez un patient de 41 ans.

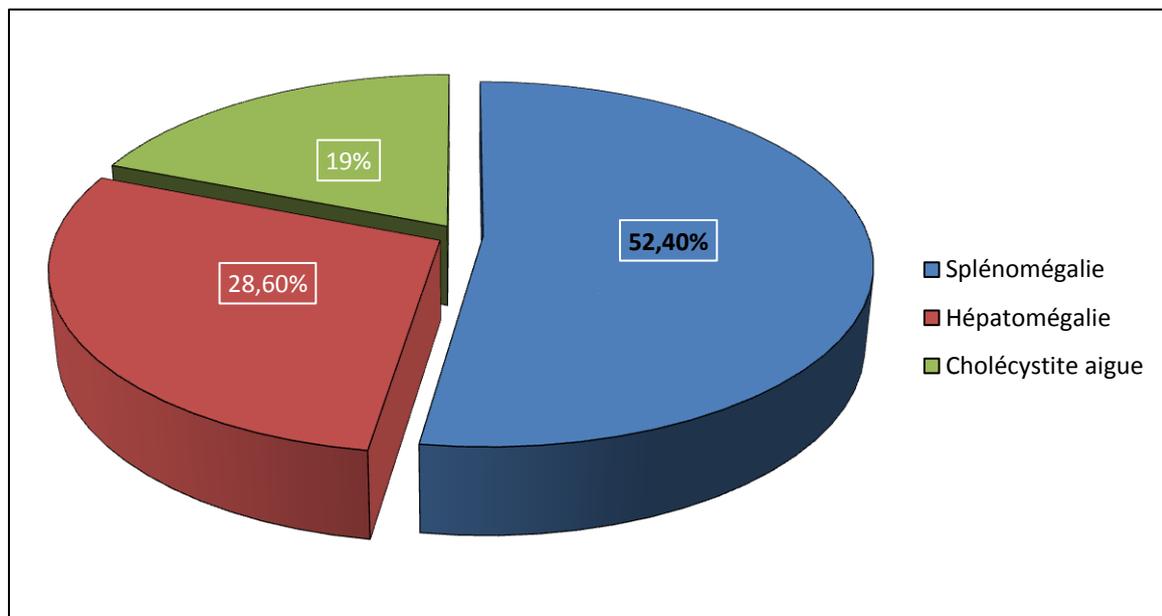
### c. Echographie abdominale

L'échographie abdominale (Grphe 31) a été réalisée chez 21 patients. Elle a concerné 16 (7.8%) patients qui présentaient des signes digestifs à type de :

- douleurs abdominales intenses localisées dans 2(0.9%) cas au niveau de la fosse iliaque droite (FID), simulant une appendicite aigüe;
- hépatomégalie dans 6 (2.9%) cas associée dans 2 (1%) cas à un ictère cutanéomuqueux discret.

L'échographie a objectivé également :

- une splénomégalie de type 1 dans 11 (52.4%) cas,
- une hépatomégalie dans 6 (28.6%) cas,
- une cholécystite alithiasique aigüe dans 4 (19%) cas.



Grphe 31 : Répartition selon les résultats de l'échographie abdominale des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

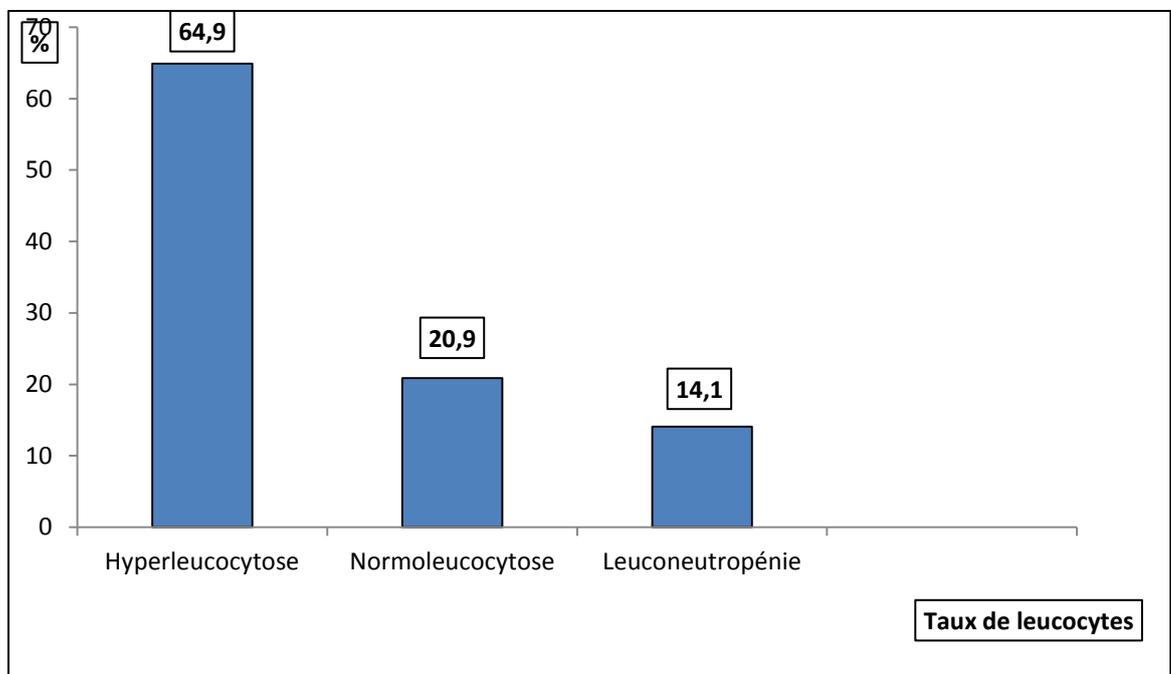
## Résultats

### 4.3.6.3. Résultats biologiques

#### a. Hémogramme

##### a.1. Formule leucocytaire (Graphe 32)

- ✓ Le taux de globules blancs (GB) était dans les limites de la normale, entre 4 000 et 10 000/mm<sup>3</sup>, dans 43 (20.9%) cas.
- ✓ Une hyperleucocytose supérieure à 10 000 GB/mm<sup>3</sup> à prédominance de polynucléaires neutrophiles a été observée dans la majorité des cas : 133 (64.9%). Cette hyperleucocytose était, pour 4 cas, entre 20 000 et 26 000 GB/mm<sup>3</sup>.
- ✓ Une leucopénie inférieure à 4000 GB/mm<sup>3</sup> était constatée dans 29 (14,1 %) cas, avec neutropénie.

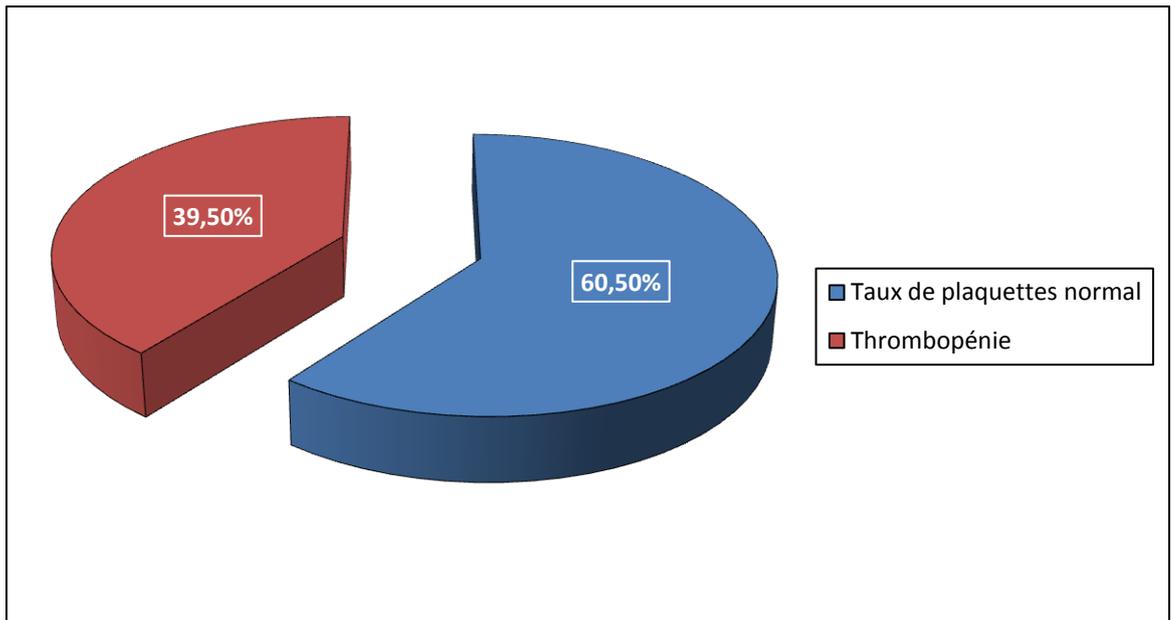


Graph 32 : Répartition selon le taux de leucocytes observé des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

##### a.2. Taux de plaquettes

- ✓ Le taux de plaquettes (Graph 33) était dans les limites de la normale, entre 150 000 et 400 000/mm<sup>3</sup>, chez 124 (60.50 %) patients;
- ✓ Une thrombopénie inférieure à 150 000/mm<sup>3</sup> a été observée chez 81 (39.5%) patients.

## Résultats

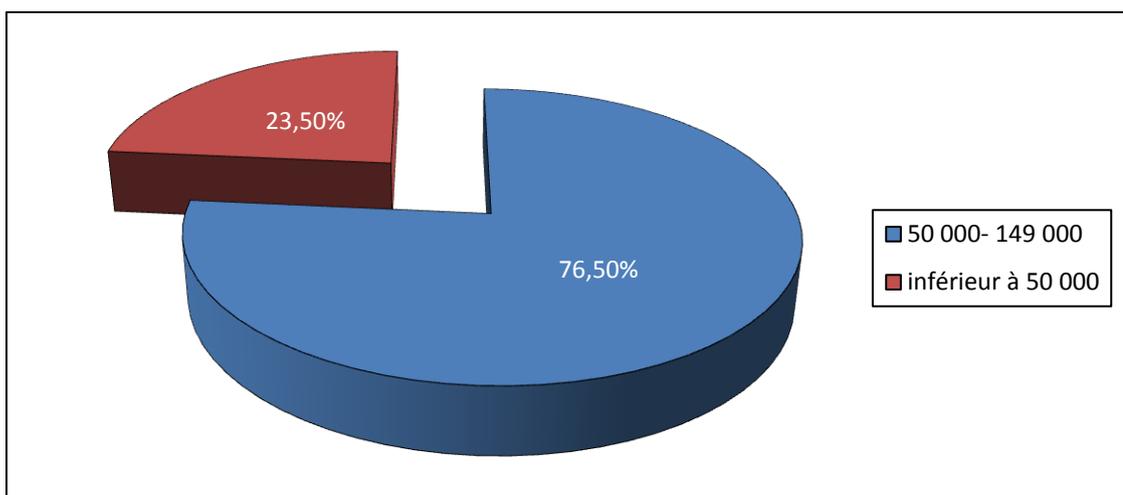


Graph 33 : Répartition selon le taux de plaquettes observé des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

✓ La thrombopénie était

- comprise entre 50 000/ mm<sup>3</sup> et 149 000/mm<sup>3</sup> chez 62 (76.5%) patients,
- inférieure à 50 000/mm<sup>3</sup> chez 19 (23.5 %) patients, parmi lesquels 9 patients avaient présenté une thrombopénie sévère inférieure à 20 000 / mm<sup>3</sup>.

Parmi ces patients, 12 ont présenté des signes hémorragiques à type d'épistaxis (5 patients), hémoptysie (2 patients), hématomèse (3 patients), méléna (1 patient) et hématurie (1 patient) (Graph 34).



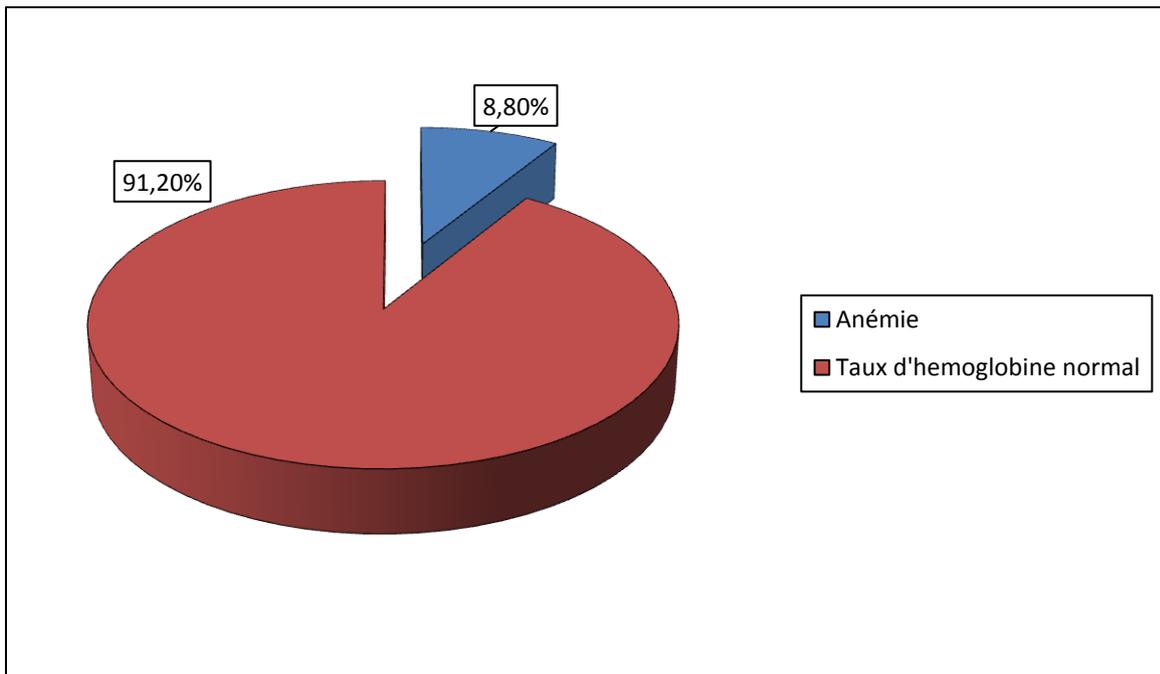
Graph 34 : Répartition selon la gravité de la thrombopénie des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

## Résultats

---

### a.3. Taux d'hémoglobine (Graphe 35)

- ✓ Le taux d'hémoglobine était dans les limites de la normale, entre 13 et 18 g/l chez l'homme, 12 à 16 g/l chez la femme, dans 91.20 % des cas.
- ✓ Une anémie modérée (8 à 10.9 g/dl) était constatée chez 18 (8.8%) patients.
- ✓ Une seule patiente de 79 ans présentant une défaillance multiviscérale avait une anémie sévère (6g/dl), normocytaire hypochrome, qui a nécessité une transfusion de concentrés globulaires.



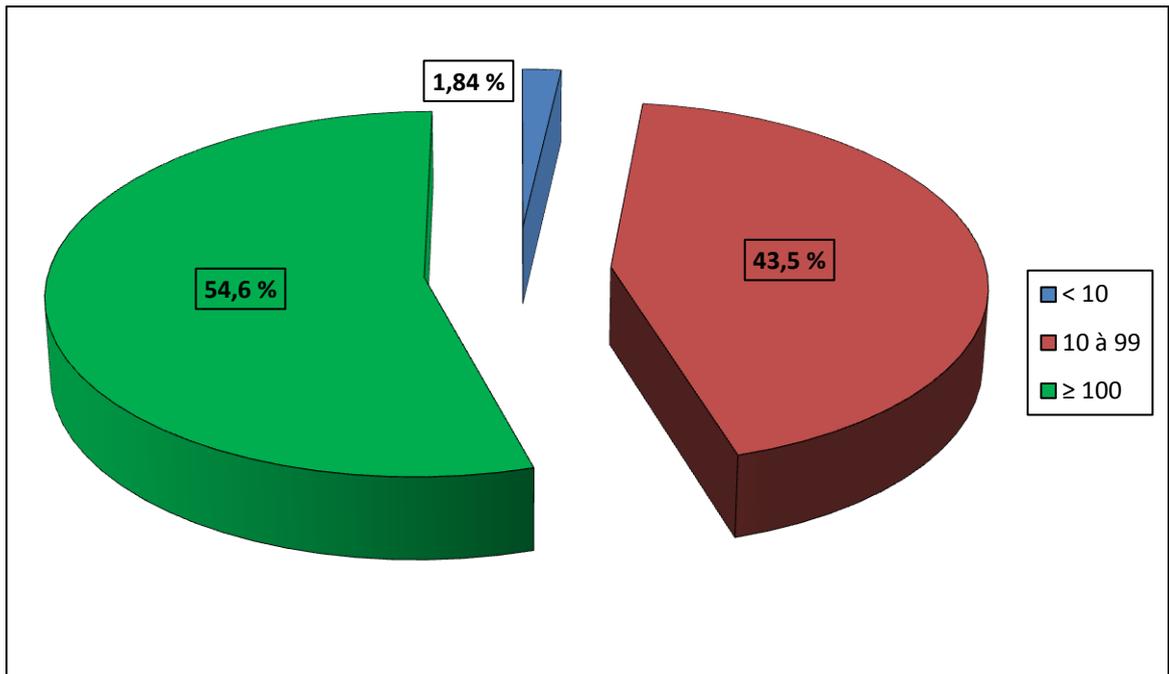
Graphique 35 : Répartition selon le taux d'hémoglobine observé des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de tizi Ouzou, 2012-2014

### b. Examens biochimiques

#### b.1. Protéine C réactive (CRP) (Graphe 36)

La CRP a été dosée chez 163 patients et, elle était revenue :

- ✓ normale (sous la barre des 10 mg/l) : 3 (1.8%) patients;
- ✓ augmentée :
  - entre 10 et 99 mg/l : 71 (43.5%) patients,
  - supérieure ou égale à 100 mg/l : 89 (54.6%) patients.



Graph 36 : Répartition selon le taux de CRP des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

### b.2. Bilan hépatique

Le dosage des enzymes hépatiques sériques, ASAT et ALAT, a été réalisé chez 195 patients, ce qui a permis de constater des taux élevés d'ASAT et d'ALAT respectivement chez 82 (42 %) et chez 71 (36.4%) d'entre eux.

Le taux maximal obtenu d'ASAT a été de 618 UI/l et celui de TGP de 603 UI/l.

### b.3. Fonction rénale

Le dosage de la créatininémie réalisé chez 192 patients a montré les résultats suivants :

- ✓ entre 16 et 40 mg/l chez 45 (23.4 %) patients,
- ✓ supérieure à 40 mg/l chez 2 patients qui présentaient une forme sévère de la maladie.

### b.4. Ionogramme sanguin

L'ionogramme sanguin pratiqué chez 200 patients est revenu perturbé dans 155 (77.5%) cas avec :

- ✓ une hyponatrémie dans 118 (59%) cas;
- ✓ une hypokaliémie dans 37 (18.5%) cas.

## Résultats

### b.5. Protidémie

Le taux de protides sanguins a été dosé chez 99 patients :

- ✓ 52 (52.5%) patients ont présenté une hypoprotidémie inférieure à 60 g/l ; parmi ces derniers 17 (32.7%) ont présenté une hypoprotidémie inférieure à 50 g/l avec une moyenne de 42 g/l; il s'agit de 11 formes sévères et des 6 formes malignes.

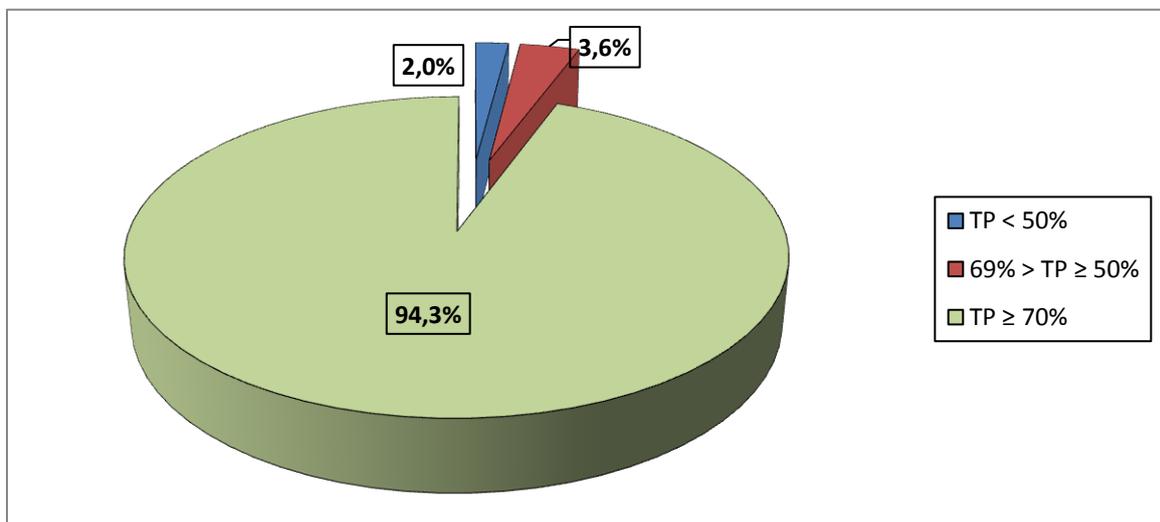
### b.6. Calcémie

Le dosage de la calcémie réalisé chez 186 patients, a révélé une hypocalcémie (taux inférieur à 80 mg/l) dans 38 (20.4%) cas, parmi lesquels figurent 29 (76.3%) formes graves.

### b.7. Le taux de prothrombine (TP)

Le TP, réalisé chez 195 patients, était :

- ✓ normal ( $\geq 70\%$ ) dans 184 (94.3%) cas;
- ✓ compris entre 50% et 69% dans 7 (3.6%) cas ;
- ✓ inférieur à 50% dans 4 (2%) cas (Graphe 37).



Graphique 37 : Répartition selon le taux de prothrombine observé des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

Répartition des patients selon le taux de prothrombine (N=195).

### b.8. Recherche d'hématurie et de protéinurie

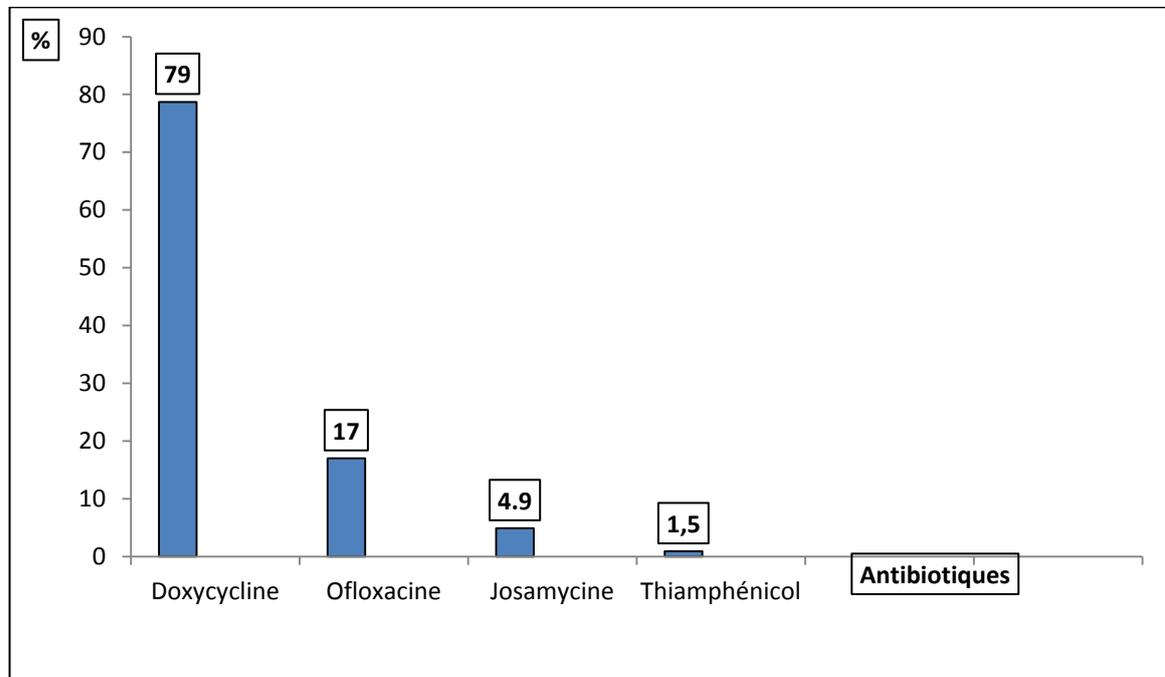
La recherche d'une protéinurie et d'une hématurie effectuée chez 198 patients est revenue positive dans 78 (39.4%) cas.

## Résultats

### 4.3.7. Traitement

#### 4.3.7.1. Traitement curatif

L'antibiothérapie instaurée dès la première consultation a fait intervenir plusieurs molécules en fonction de la forme clinique et du terrain (Graphe 38).



Graphe 38 : Répartition selon les antibiotiques prescrits des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

Par ordre de fréquence décroissante ont été prescrites

✓ dans les formes bénignes

- la doxycycline per os (200 mg/ jour pendant 3 à 8 jours): 162 (79%) patients;
- la josamycine per os (2g par jour en 2 prises chez l'adulte et 50 mg/kg par jour en 2 doses journalières pendant 5 à 10 jours chez l'enfant) :
  - 10 (4.9%) patients dont
    - 2 femmes enceintes,
    - 1 femme allaitante,
    - 4 enfants pour intolérance digestive (vomissements)
    - 3 patients allergiques aux cyclines.

✓ dans les formes sévères et, à chaque fois que la voie orale n'était pas possible (intolérance digestive (vomissements)) :

- l'ofloxacin (400 mg deux fois par jour) : 35 (17%) cas,

## Résultats

---

- le thiamphénicol par voie IV (70 mg/kg/j chez l'enfant et 3g par jour chez l'adulte) : 3 (1.5 %) cas.

### 4.3.7.2. Traitement symptomatique

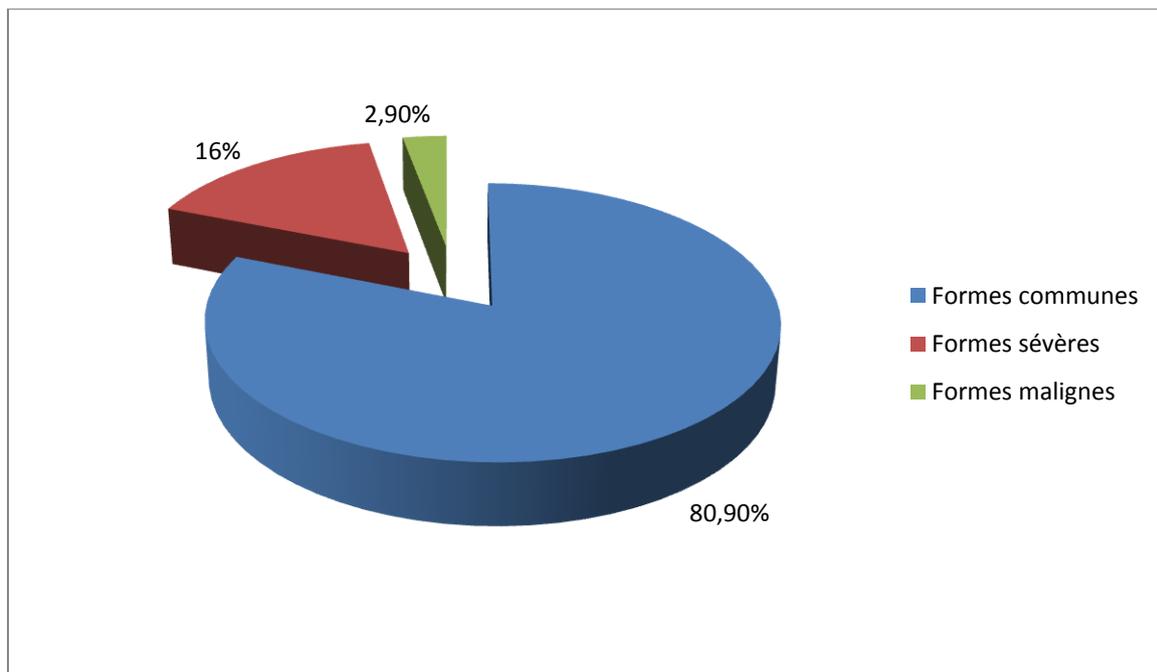
Le traitement symptomatique a consisté en

- ✓ des perfusions pour maintenir ou rétablir l'équilibre hydro-électrolytique chez 122 patients (59.5 %);
- ✓ l'administration d'antalgiques (paracétamol en comprimé, sirop ou en perfusion) et/ou d'antipyrétiques chez les patients présentant une intolérance à l'hyperthermie et / ou céphalalgiques chez 61 patients (29.8 %);
- ✓ une transfusion de sang total ou de culots plaquettaires chez 12 (5.9%) patients en raison d'hémorragies digestives ou de thrombopénie sévère;
- ✓ des séances d'hémodialyse chez un patient en insuffisance rénale sévère avec oligurie.
- ✓ des anti-convulsivants (phénobarbital, diazépam) chez 2 patients (0.9%);
- ✓ des corticoïdes par voie injectable (dexaméthasone, hydrocortisone) utilisés dans les cas compliqués de dyspnée chez 2 patients (0.9%) et de thrombopénie sévère chez 9 patients (4.4 %).

### 4.3.9. Formes cliniques

#### 4.3.9.1. Formes cliniques selon la gravité

Comme illustré dans le graphe 39



Graphique 39 : Répartition selon la gravité des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

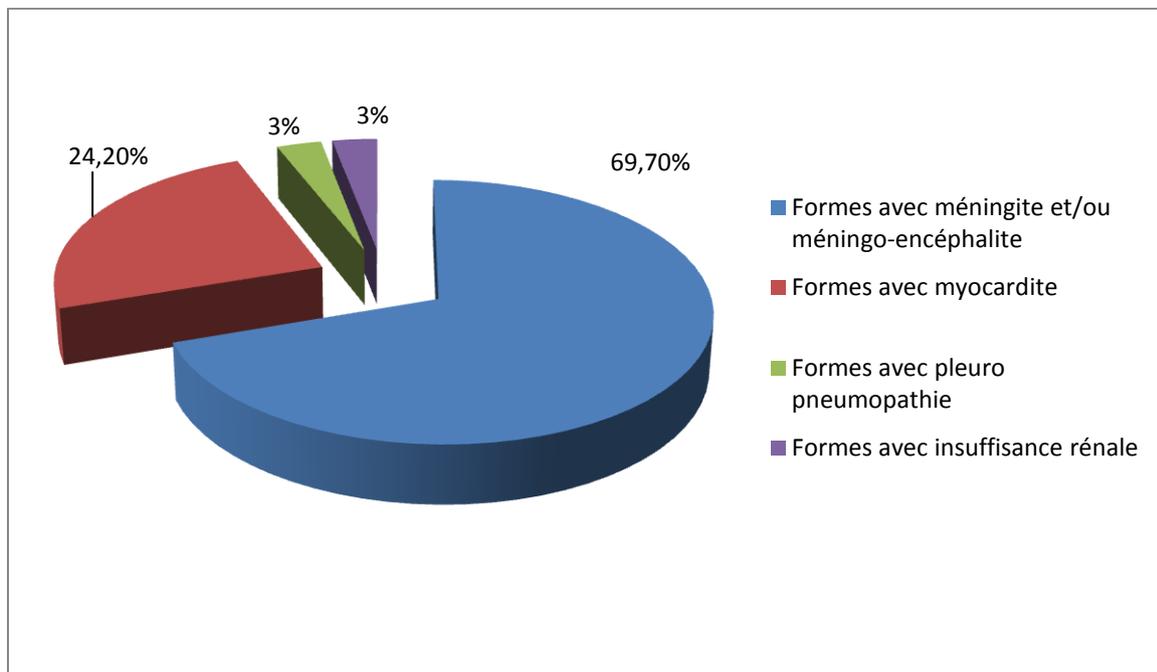
- a. les formes communes de rickettsiose : ont été dominantes dans notre étude avec 166 (81%) cas et, d'évolution favorable sous traitement antibiotique.
- b. les formes graves : observées chez 39 (19%) patients dont l'âge moyen était de 54,9 ans étaient:

b.1. 9.1.2.1. Formes sévères : avec des complications majeures (tableau 11) dans 33 (16 %) cas, dont 31 (93.9%) hommes et 2 (6%) femmes (Graphe 40).

## Résultats

Tableau 11 : Répartition selon les formes sévères observées des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi Ouzou, 2012-2014

Formes sévères	Nombre	%
Formes avec méningite et/ ou méningo-encéphalite	23	69.7
Formes avec myocardite	8	24.2
Formes avec pleuro pneumopathie	1	3
Formes avec insuffisance rénale	1	3
Total	33	100



Graphique 40 : Répartition selon les formes sévères observées des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

## Résultats

---

b.2. Formes malignes avec faillite multi-viscérale : observées dans 6 (2.9%) cas, dont 5 (83.3%) hommes et 1 (16.7%) femmes (images 68, 69).

Les formes malignes étaient caractérisées par :

- une nette prédominance masculine 5 (83.3%) hommes et 1 (16.7%) femme : sex ratio H/F : 6

- une moyenne d'âge de  $65.5 \pm 21.8$  ans.

L'utilisation du test de student, pour la comparaison des moyennes d'âge montre, que la différence est statistiquement significative entre les âges, les patients atteints de rickettsiose maligne étant plus âgés ( $p = 0.001$ ).

- une co-morbidité présente chez 100% des patients (5 patients diabétiques et 1 patient sous corticothérapie au long cours),

- un délai moyen entre le début de la maladie et la prise en charge des patients de  $9.83 \pm 3.31$  jours.

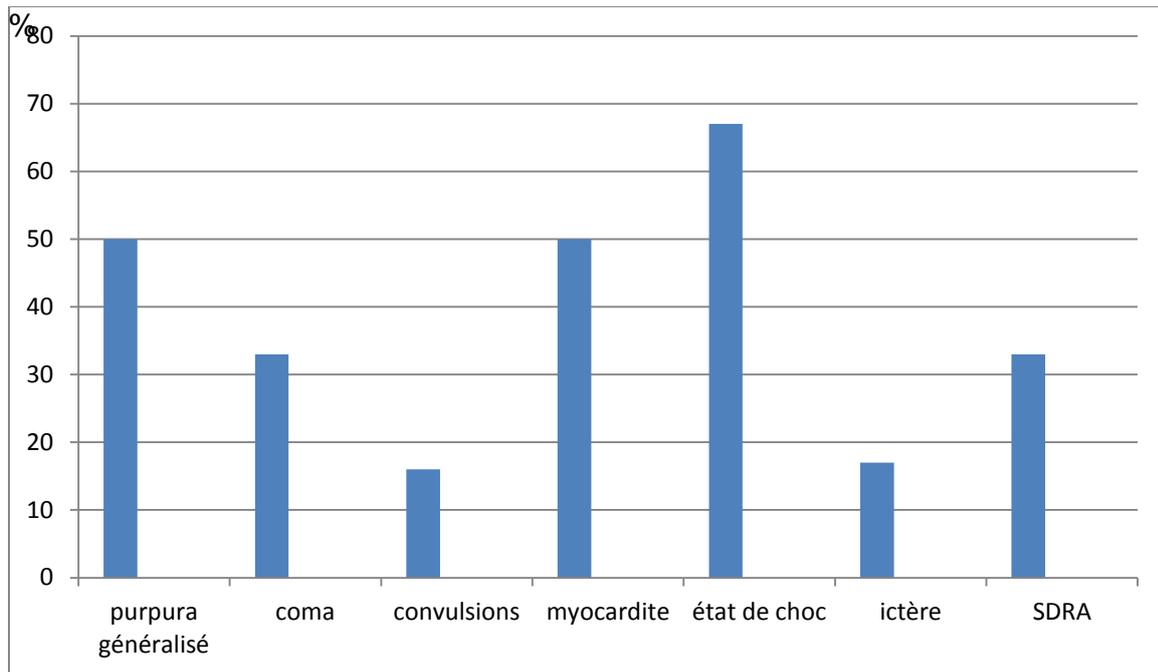
Trois patients parmi les six qui ont présenté une forme maligne, ont présenté un retard diagnostique et thérapeutique supérieur à 10 jours. Deux de ces patients sont décédés.

- Sur le plan clinique, les formes malignes étaient caractérisées dans 66.7% des cas par un aspect purpurique de l'éruption. Le purpura était étendu dans 50% des cas. L'escarre d'inoculation était présente dans 66.7% des cas. La fièvre était supérieure à  $39.5^{\circ}\text{C}$  chez 3 patients. Les signes neurologiques ont été dominés par les troubles de la conscience (75%) avec un coma profond (33.3%) et par des convulsions (16%). Une méningite lymphocytaire était présente dans 33.3% des cas et un cas de paraparésie a été observé.

Les autres atteintes observées étaient essentiellement une insuffisance rénale (67%), ayant nécessité une séance d'hémodialyse dans un cas, une détresse respiratoire aigüe (33.3%), une atteinte digestive à type de vomissements (83%), diarrhée (50%), hématurie (17%), ictère avec hépatomégalie (17%), une myocardite (50%) et un état de choc (67%).

Les principaux signes cliniques sont représentés dans le graphe 41.

## Résultats



Graph 41 : Répartition selon les signes cliniques observés des patients atteints de rickettsiose maligne dans la wilaya de Tizi-Ouzou, 2012-2014

Les anomalies biologiques les plus fréquentes étaient une forte hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles dans 100 % des cas, avec des chiffres très importants allant jusqu'à 26 000/mm<sup>3</sup> et une thrombopénie constante. L'hyponatrémie, l'hypokaliémie et l'hypocalcémie étaient aussi constantes. Les autres anomalies étaient une baisse du taux de prothrombine (37.5%), une coagulation intravasculaire disséminée (25%), une insuffisance rénale habituelle mais fonctionnelle.

Le pronostic des formes malignes est sombre. Dans notre étude, le taux de mortalité était estimé à 50%, ce qui représente 1,5 % de l'ensemble de la cohorte.

4.3.8.2. Répartition des formes graves de rickettsioses selon l'existence d'une comorbidité :

Une co-morbidité était présente chez 22 patients (56.4%) atteints d'une forme grave : il s'agissait d'un diabète (19 cas/39), d'un alcoolisme chronique (2cas/39) et d'une cardiomyopathie (1cas/39).

Trois patients (7.7%), 2 hommes et 1 femme, présentant une forme grave sont décédés de défaillance multi-viscérale (2 cas) et de méningo-encéphalite comateuse compliquée (1 cas). (Observations 1, 2 et 3).

### Observation 1

N.M, de sexe masculin, âgé de 82 ans, retraité, diabétique (DID), a été admis dans le service de réanimation, le 25.07.2012, pour un tableau de défaillance multi-viscérale. La notion d'un chien dans le voisinage a été retrouvée.

Le début, remontait à 11 jours et, a été brutal marqué par un syndrome infectieux associé à un syndrome algique, une diarrhée profuse et une asthénie profonde. Une double antibiothérapie à base d'amoxicilline et de gentamycine lui a été prescrite par un médecin généraliste pendant une durée de 4 jours.

Devant l'aggravation du tableau clinique, le patient était admis en réanimation. A l'examen, le patient était somnolent, hypotendu à 80/60 mm Hg, déshydraté, oligurique, fébrile à 40°C et, présentait une éruption maculo-papuleuse généralisée associée à un purpura au niveau des membres inférieurs, une escarre au niveau de la jambe gauche. L'examen cardio-vasculaire a noté un assourdissement des bruits du cœur et une tachycardie à 138 bat/min. L'ECG a détecté une tachycardie sinusale.

L'examen digestif a retrouvé une hépatomégalie sensible et homogène (flèche hépatique : 21 cm). L'échographie abdominale a révélé une hépatomégalie globale et régulière. Des œdèmes ont été notés au niveau des membres inférieurs.

Parmi les examens biologiques, l'hémogramme a montré une normo leucocytose : 8 000/ mm<sup>3</sup> et une thrombopénie : 45 000 / mm<sup>3</sup>. La fonction rénale était altérée : (urée : 1.27 g/l, créatinine : 55 mg/l), ainsi que l'ionogramme sanguin (hyponatrémie : 118 meq/l, hypokaliémie : 2.8 meq/l). Le bilan hépatique a révélé une hypertransaminasémie (6 fois la normale). Une hypoprotidémie : 38 g/l et une hypocalcémie : 69 mg/l ont été également décelées.

Un syndrome interstitiel a été visualisé à la radiographie thoracique, alors que la TDM cérébrale est revenue normale.

Parallèlement aux examens biologiques réalisés, d'autres examens à visée étiologique ont été pratiqués parmi lesquels la sérologie par IFI et la PCR du prélèvement d'escarre à l'écouvillon, qui ont prouvé l'infestation du patient par *R.conorii conorii*.

Un traitement a été entrepris en urgence, associant l'ofloxacine injectable, les soins de réanimation, la ventilation assistée, et les transfusions de culots plaquettaires.

Sous ce traitement, l'évolution était défavorable avec installation d'un coma profond (score de Glasgow : 9 /15) et d'une hématémèse de moyenne abondance, à l'origine du décès du patient au 5 ème jour d'hospitalisation et de traitement.

Conclusion : FBM maligne confirmée par la PCR et la sérologie, caractérisée par une atteinte multi viscérale, d'évolution fatale chez un homme de 82 ans, diabétique (DID).

### Observation 2

B.A, de sexe féminin, âgée de 75 ans, hypertendue a été admise le 11.08.2012, dans le service de réanimation pour un tableau de défaillance multi-viscérale.

Une notion de séjour dans une ferme a été retrouvée. Le début, remontait à 9 jours et, a été brutal marqué par un syndrome infectieux associé à des céphalées intenses, des vomissements et une diarrhée. La patiente a été traitée par amoxicilline –acide clavulanique et corticoïdes pendant 3 jours. Devant l'aggravation du tableau clinique, la patiente est admise en réanimation.

A l'admission, la patiente était agitée, hypotendue à 90/50 mm Hg, déshydratée, oligurique, apyrétique. Une éruption maculo-papuleuse et purpurique généralisée sans escarre associée, ainsi qu'un ictère modéré ont été retrouvés. L'examen cardio-vasculaire a noté une tachycardie à 122 bat/min et un rythme irrégulier. L'ECG a objectivé des signes de myocardite.

L'examen pleuro pulmonaire chez cette patiente eupneique a retrouvé des râles crépitants aux 2 champs pulmonaires. La radiographie pulmonaire de face a révélé un syndrome interstitiel.

Des œdèmes ont été relevés au niveau des membres inférieurs.

**Examens para cliniques** : Hb : 6g/dl, GB : 4 000 / mm<sup>3</sup>, plaquettes : 100 000 / mm<sup>3</sup>, Insuffisance rénale (urée : 0.95 g/l, créatininémie : 35 mg/l), hyponatrémie : 121 meq/l,

hypokaliémie : 2.5 meq/l, hypoprotidémie : 42 g/l, hypocalcémie : 72 mg/l.

PL : méningite lymphocytaire normoglycorachique et modérément hyperalbuminorachique.

**Traitement** : ofloxacine injectable + doxycycline, transfusions de culots globulaires, soins de réanimation.

**Evolution** : Apres une phase stable de 48 heures, l'évolution s'est faite vers l'aggravation avec l'apparition d'un état de choc cardiogénique rebelle au traitement. La patiente est décédée au 3<sup>eme</sup> jour de l'hospitalisation, soit au 12<sup>eme</sup> jour de maladie.

**Résultats du laboratoire** : sérologie positive à *R.conorii*: Ig G à 1/ 1024 et Ig M à 1/ 256

**Conclusion** : FBM maligne confirmée par la sérologie, caractérisée par une atteinte multi viscérale, d'évolution fatale chez une femme de 75 ans, hypertendue.

### Observation 3

T.K, de sexe masculin, âgé de 74 ans, tabagique, diabétique, a été admis le 14.07.2013, dans le service de réanimation pour coma fébrile.

La notion de chats et de chiens dans l'entourage a été retrouvée.

Le début, remontait à 12 jours et, a été brutal marqué par un syndrome infectieux associé à un syndrome algique suivi par des céphalées intenses. Le patient a été traité par amoxicilline-acide clavulanique pendant 4 jours puis par doxycycline pendant 3 jours. Devant l'aggravation du tableau clinique, le patient était admis en réanimation.

A l'examen, le patient était inconscient (score de Glasgow : 11/15), normotendu à 130/70 mm Hg, fébrile à 40,5°C et, présentait une éruption maculo-papuleuse et purpurique généralisée et une escarre au niveau du tronc. L'examen neurologique n'avait pas retrouvé de syndrome méningé. L'examen pleuro pulmonaire avait révélé des râles ronflants aux 2 champs pulmonaires avec encombrement bronchique.

**Examens para cliniques :** GB : 5200/mm<sup>3</sup>, plaquettes : 120000 / mm<sup>3</sup>, hypertransaminémie (2 fois la normale), hyponatrémie : 127 meq/l, hypoprotidémie : 51 g/l, hypocalcémie : 76 mg/l.

La PL a objectivé une méningite lymphocytaire (250 cellules / mm<sup>3</sup>), normoglycorachique et normoalbuminorachique. La TDM cérébrale était normale.

**Traitement :** ofloxacine injectable + doxycycline, soins de réanimation.

**Evolution :** l'évolution s'est faite vers l'aggravation du coma (score de Glasgow : 7/15) et l'apparition de troubles neuro-végétatifs. Le patient est décédé au 2<sup>ème</sup> jour de l'hospitalisation, soit au 14<sup>ème</sup> jour de maladie.

**Résultats du laboratoire :** sérologie négative. PCR du prélèvement d'escarre à l'écouvillon positive à *R.conorii*.

**Conclusion :** FBM sévère avec atteinte méningo-encéphalitique, confirmée par la PCR, d'évolution fatale chez un homme de 74 ans, tabagique.



Image 68 : Patient présentant une forme maligne de FBM (1)



Image 69 : Patient présentant une forme maligne de FBM (2)

### 4.3.8.3. Les formes selon le terrain

#### a. L'enfant

- ✓ La forme de l'enfant de moins de 16 ans représente 20 (9.8 %) cas de notre série. L'âge des enfants était compris entre 11 ans et 15 ans avec un sex ratio garçon/fille de 1.2. La moyenne d'âge était de  $13,3 \pm 2,1$  ans pour les garçons et de  $11,7 \pm 1,5$  ans pour les filles.

## Résultats

---

L'utilisation du test approprié pour la comparaison des moyennes d'âge (test de student) montre, que la différence est statistiquement significative, entre les sexes, les filles atteintes de rickettsiose étant plus jeunes ( $p = 0.004$ ).

- ✓ Deux formes compliquées ont, cependant, été observées :

Observation 1 : il s'agit d'une fillette de 12 ans, sans antécédent pathologique, admise dans le service de pédiatrie pour paralysie faciale périphérique gauche. Le début des symptômes remontait à 8 jours marqué par un syndrome infectieux modéré, suivi au 7<sup>eme</sup> jour d'une paralysie faciale motivant la consultation puis l'hospitalisation. A l'examen, la fillette était consciente, en bon état général, sub fébrile à 38.5 °c, présentant une paralysie faciale périphérique gauche et une éruption maculo papuleuse discrète intéressant surtout les membres inférieurs. La TDM cérébrale et la PL étaient normales. L'évolution sous doxycycline a été favorable avec régression totale de la paralysie après plusieurs séances de rééducation. Le diagnostic de FBM à *R.conorii* a été confirmé par la sérologie (Ig M à 1/64 et Ig G à 1/1024).

Observation 2 : il s'agit d'un garçon de 11ans, sans antécédent pathologique, admis dans le service de pédiatrie pour agitation fébrile aigue. Les symptômes ont débuté 10 jours avant son hospitalisation marquée par un syndrome infectieux algique. Il a été traité par de l'amoxicilline pendant 5 jours; au 7<sup>eme</sup> jour est apparue une éruption cutanée et au 10<sup>eme</sup> jour un état d'agitation. A l'examen, l'enfant était très agité, présentant une éruption maculo-papuleuse généralisée. La TDM cérébrale était normale. La PL a révélé une méningite lymphocytaire (120 éléments/ mm<sup>3</sup>) normoalbuminorachique et normoglycorachique. L'évolution sous thiamphénicol a été favorable vers la guérison sans séquelles. Le diagnostic de FBM à *R.conorii* a été confirmé par la sérologie (Ig M à 1/64 et Ig G à 1/256)

- ✓ La tâche noire était présente dans 13 (65%) cas. Elle a été retrouvée au niveau céphalique 4 (30.8%) cas et au niveau de la nuque 3 (23%) cas.
- ✓ Les signes cliniques relevés étaient une fièvre, le plus souvent modérée 17 (85%) cas, une splénomégalie 2 (10%) cas, des signes digestifs à type de vomissements 1 cas, diarrhée 5 (25%) cas. Les signes neurologiques étaient également présents avec des céphalées 7 (35%) cas, un syndrome méningé 2 (10%) cas, et des convulsions 1 cas. La toux était présente 3 (15%) cas. Les signes articulaires à type d'arthralgies sont retrouvés dans 6 (30%) cas.
- ✓ Le bilan para-clinique a objectivé, dans 4 (20%) cas une thrombopénie.
- ✓ L'évolution a été favorable dans tous les cas.

### b. La femme enceinte

Deux formes bénignes de rickettsiose sont survenues sur grossesse de 5 mois et 8 mois sans aucun impact obstétrical à signaler.

### c. L'infection par le VIH

Deux cas de FBM sont survenus sur infection à VIH :

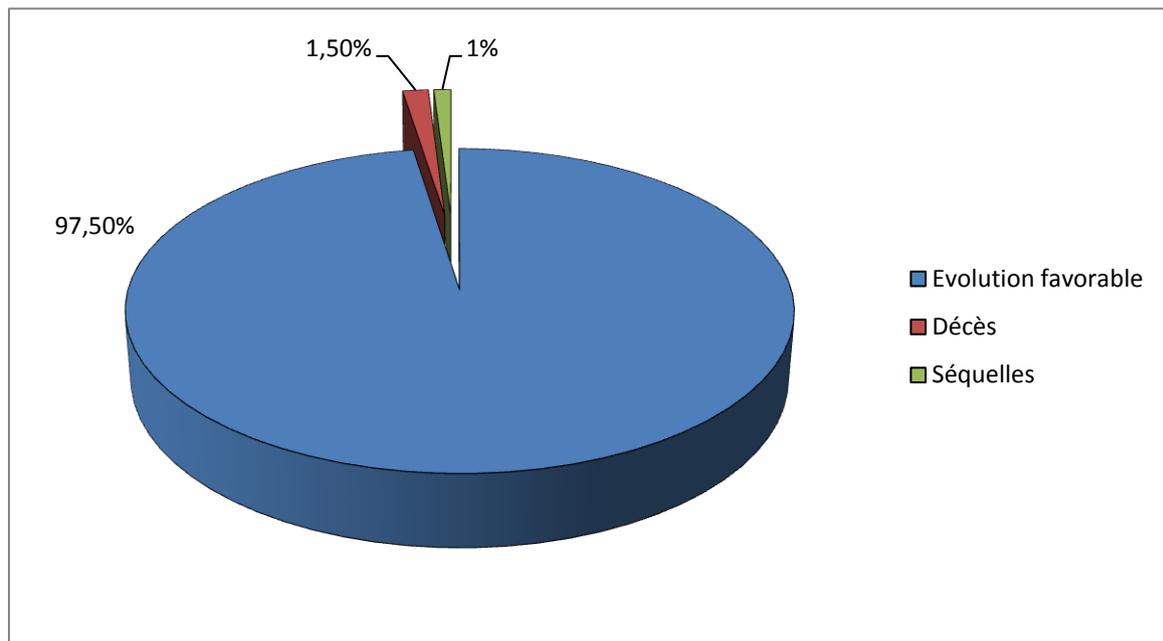
- dans le premier cas, il s'agit d'un homme de 43 ans, sous traitement anti-rétroviral depuis 2 ans avec un bon contrôle viro-immunologique (charge virale plasmatique indétectable < 50 cop/ml et taux de lymphocytes TCD4 à 500/mm<sup>3</sup>). Il a présenté une forme commune de FBM confirmée par l'IFI. L'évolution a été satisfaisante sous doxycycline pendant 8 jours.
- dans le second cas, il s'agit d'une patiente de 37 ans aux antécédents de zona thoracique qui a présenté une FBM, compliquée au 9<sup>ème</sup> jour, d'une tuméfaction douloureuse du membre supérieur droit. L'échodoppler a objectivé un thrombus endoluminal de la veine humérale droite. L'hémogramme a retrouvé une lymphopénie à 700/mm<sup>3</sup> et une thrombopénie à 90 000/mm<sup>3</sup>. L'évolution a été favorable sous doxycycline et sous traitement anti-coagulant. Le résultat de la sérologie VIH-1 était positif. La FBM a été confirmée par l'IFI.

### 4.3.9. Evolution

#### 4.3.9.1. Evolution favorable

Sous traitement antibiotique,

- ✓ l'évolution (Graphe 42) a été favorable,
  - sans séquelles dans l'immense majorité des cas (200 patients : 97.5 %);
  - malgré la survenue d'une discrète desquamation de la peau chez 38 (18.5%) patients;
- ✓ a été moins favorable marquée par la survenue
  - de séquelles à type d'épilepsie et de paraparésie chez 2 (0.9%) patients qui avaient présenté une forme compliquée de convulsions et de paraparésie,
  - de trois (1.5%) décès, à déplorer.



Graphique 42 : Répartition selon l'évolution des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi Ouzou, 2012-2014

#### 4.3.9.2. Délai d'obtention de l'apyrexie

L'apyrexie a été obtenue en moyenne après  $2,3 \pm 1,4$  jours d'antibiothérapie;

- ✓ chez 5 (2.4 %) patients, l'apyrexie a été rapide, constatée 12 heures après la mise sous doxycycline;
- ✓ en revanche, dans 2 (0.9%) cas, traités par ofloxacine, il a fallu 8 jours pour constater la disparition de la fièvre.

L'asthénie et les myalgies se sont estompées au bout de quelques semaines à 2 mois dans 53 (26.2%) cas.

#### 4.3.9.3. Complications

Ces complications étaient de gravité variable (Tableau 12) et, certaines majeures notamment neurologiques et cardiaques ont mis en jeu le pronostic vital.

## Résultats

Tableau 12 : Répartition selon les complications observées des patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de Tizi Ouzou, 2012-2014

Signes cliniques	Nombre	%
Signes neurologiques	37	18
Syndrome méningé	5	2.4
Troubles de la conscience	16	7.8
Somnolence	7	3.4
Coma	4	1.9
Délire	5	2.4
Convulsions	2	0.9
Signes déficitaires	7	3.4
Monoparésie	2	0.9
Hémiparésie	1	0.5
Paraparésie	3	1.5
Paralysie faciale	1	0.5
Ataxie cérébelleuse	7	3.4
Signes digestifs	108	52.7
Douleurs abdominales	37	18
Vomissements	19	9.3
Diarrhée	24	11.7
Constipation	9	4.4
Splénomégalie	7	3.4
Hépatomégalie	3	1.5
Ictère	2	0.9
Ulcérations gastro-duodénales	7	3.4
Atteinte cardio-vasculaire	42	20.5
Hypotension artérielle	16	7.8
Collapsus	1	0.5
Tachycardie	11	5.4
Bradycardie	5	2.4
Asourdissement des bruits du coeur	6	2.9
Phlébite	2	0.9
Frottement péricardique	1	0.5
Atteinte rénale		
Oligurie	10	4.9
Oedemes	14	6.8
Atteinte respiratoire	87	42.4
Toux	53	25.8
Douleur thoracique	9	4.4
Dyspnée	2	0.9
Rales	23	11.2

## Résultats

---

Adénopathies	12	5.8
Syndrome hémorragique	14	6.8
Epistaxis	7	3.4
Hémoptysie	2	0.9
Hématémèse	3	1.5
Méléna	1	0.5
Hématurie	1	0.5
Signes oculaires	9	4.4
Hémorragie conjonctivale	5	2.4
Oedème papillaire	2	0.9
Uveite	1	0.5
Chorio-rétinite	1	0.5

Ces complications ont entraîné des séquelles comme dans 2 observations :

Observation 1 : il s'agit d'un homme de 51 ans, diabétique (DID), qui a présenté une FBM à *R.conorii* confirmée à la sérologie, compliquée de méningo encéphalite avec troubles de la conscience et convulsions répétées. L'évolution a été favorable sous ofloxacine et phénobarbital. Le patient a gardé une comitialité séquellaire, attestée par l'EEG de contrôle au 3ème et 6ème mois après la fin du traitement. Il est actuellement suivi en neurologie.

Observation 2 : il s'agit d'un homme de 48 ans, tabagique, qui a présenté une FBM à *R.conorii* confirmée à la PCR et la sérologie, compliquée de paraparésie flasque, avec aréflexie tendineuse et déficit sensitif. L'EMG a objectivé un aspect de neuropathie démyélinisante. Le patient a gardé une paraparésie séquellaire malgré les séances de rééducation. Il a été confié à la consultation de neurologie.

## Troisième partie : Discussion

### 4.4. Discussion

#### 1. Biais de l'étude :

- Un biais de recrutement aurait été introduit par le fait que l'étude a concerné les patients consultant au niveau des EPH et quelques EPSP de la wilaya de Tizi-Ouzou et du CHU de Tizi-Ouzou ; Les patients qui auraient consulté dans les cabinets et/ou cliniques privés de la même wilaya, n'ont pas été inclus.

De plus, l'adhésion des médecins sensibilisés à participer à l'étude, n'a pas été effective ; ceci aurait entraîné une déperdition non négligeable de fièvres éruptives.

- Un biais de sélection aurait été également introduit par le fait que ces établissements de santé, de part leur implantation, drainent un bassin de population concentré en zone urbaine. La représentativité populationnelle peut être discutée en raison de la difficulté d'extrapoler les résultats aux zones rurales, où l'accès aux soins est plus difficile et les déterminants socioculturels des populations certainement très différents.
- Un biais de diagnostic aurait été introduit par le fait que certains patients ne sont pas revenus pour le second prélèvement (sérum convalescent), ce qui a rendu l'interprétation du résultat de la sérologie chez les patients séronégatifs difficile. S'agit-il d'un patient non atteint par la maladie ou plutôt d'un faux négatif ?

De même que ce biais pourrait être dû à la nature de l'escarre, parfois trop petite ou trop sèche, rendant le prélèvement insuffisant, donc influencerait le résultat de la PCR.

#### 2. Contraintes rencontrées au cours de l'étude :

Les conditions de conservation des sérums ont été parfois difficiles : le réfrigérateur et le congélateur, se trouvant dans la salle de soins du service des Maladies Infectieuses, étaient fréquemment ouverts par d'autres personnes. D'autre part, la centrifugation des prélèvements réalisée par des techniciens au laboratoire central du CHU, a été parfois incomplète ; c'est ainsi que la conservation pourrait être inefficace.

Les conditions d'acheminement des sérums à l'IPA et à l'URMITE, ont été parfois difficiles : la longue distance parcourue, pouvait être la cause de l'altération des sérums, surtout, en été, en cas d'embouteillage, ou de retard de vols vers Marseille.

## Discussion

---

Le western-blot prévu initialement dans notre étude, n'a pas été réalisé car les patients prévus pour cette technique (Patients ayant présenté des réactions croisées en IFI) étaient majoritairement positifs en PCR. Ce qui a rendu le western blot inutile.

Il existe peu de travaux sur les rickettsioses en Algérie [27 ; 34 ; 144 ; 145] et aucune étude, avant notre présent travail, n'a été menée dans le centre du pays. Nous rapportons ici la première étude prospective et descriptive, menée sur les aspects cliniques et épidémiologiques des rickettsioses éruptives dans la wilaya de Tizi-Ouzou.

La Wilaya de Tizi-Ouzou semble être un foyer de rickettsioses, particulièrement actif car elle réunit toutes les conditions nécessaires à la survie des rickettsies et à leur transmission à l'homme : températures extérieures estivales élevées, des records de chaleur ont été rapportés, entre 2001 et 2015 compris entre 23.4°C en janvier et 31.9°C en mars (Tableau 4), milieu rural dans lequel vit la plus grande partie de la population, vie en contact étroit avec les animaux et pullulation de chiens errants.

L'épidémiologie des rickettsioses, largement répandues dans le monde est directement liée aux caractéristiques écologiques et comportementales des vecteurs responsables. La répartition géographique des rickettsies du groupe boutonneux est déterminée par la distribution de leurs vecteurs ; cette dernière est conditionnée par le climat, l'ensoleillement, la température et l'humidité. L'exposition aux poux et aux puces est associée à la promiscuité, à une mauvaise hygiène et à la pauvreté, expliquant la présence de typhus murin et épidémique surtout dans les pays en voie de développement.

Dans la Wilaya de Tizi-Ouzou, nous disposons de deux types de données: d'abord ceux du service : ils sont précis mais ne peuvent être que le reflet miniaturisé de ce qui se passe dans la wilaya de Tizi-Ouzou. Ensuite, les chiffres des déclarations sur le plan national avec tous les aléas connus des déclarations des maladies à l'échelon central (annexe 6). Cependant nous estimons que ces chiffres sont loin de la réalité. En effet, les rickettsioses sont des affections bénignes ne nécessitant pas l'hospitalisation et les déclarations ne sont pas bien faites en consultation.

La recrudescence des rickettsioses pendant l'été et l'automne est liée à l'activité saisonnière des arthropodes. A titre d'exemple, la FBM due à *R.conorii* est transmise par *Rhipicéphalus sanguineus*, dont le nombre d'adultes est maximal en mai. De nombreux cas sont en fait rapportés en juillet-août, lorsque les stades immatures, larves et nymphes, de plus petite taille, et donc moins remarqués, sont actifs [11].

Dans notre étude, le maximum de cas (70 %) dans la wilaya de Tizi-Ouzou est également observé en été, entre les mois de juin et septembre, avec un pic en juillet, ce qui montre bien l'aspect saisonnier de la maladie survenant pour l'essentiel entre juin (12% des cas) et septembre (9.35 % des cas) avec un pic en juillet (34.8% des cas).

## Discussion

---

Ces résultats sont en concordance avec la majorité des séries publiées dans la littérature : en Algérie, dans les séries de Mouffok à Oran dans l'ouest [35] et de Mokrani [31] à Batna à l'est, respectivement 80% et 72.5% des cas, avec un maximum de cas enregistrés entre mai et septembre; en Tunisie [146] où 94% des cas sont décrits entre juillet et octobre; au Maroc [147] où 65% des cas sont colligés pendant la saison d'été.

Cette notion de maladie saisonnière se retrouve en Europe également, au niveau des pays méditerranéens. La plupart des cas de rickettsioses surviennent, là aussi, en été [13 ; 148]. Raoult [149] en France, après 8 ans d'observation, a noté un pic de fréquence en août (42%), voire certaines années comme en 1982, plus tôt en juillet. Piras [150] et Tinelli [151], en Italie, ont observé également un pic de fréquence des rickettsioses en 1982-1984, années caractérisées par des étés particulièrement chauds.

Raoult et coll. ont vérifié expérimentalement l'effet de la hausse des températures sur la tique brune : à 25°C, elle préfère piquer les chiens, à 40°C elle montre une nette affinité pour l'homme. C'est sur la tique immature que la chaleur a le plus d'effet. Cependant, des cas sporadiques ont été constatés dans notre étude pendant toute l'année, notamment en 2013 et en 2014. Cela a déjà été rapporté dans la littérature par Tringali [152], 4 cas respectivement un 1<sup>er</sup> décembre 1982, un 7 novembre 1983, un 4 janvier 1984, et un 2 novembre 1984. La capacité de certaines tiques telles que *Rh. sanguineus* à rester en activité toute l'année en serait la raison. Elles peuvent également survivre dans les régions plus froides, où elles peuvent trouver à l'intérieur des maisons des conditions de vies et de température acceptables.

Le rôle de la température semble par conséquent essentiel [153].

La proximité des chiens a été rapportée comme facteur de risque de FBM chez l'homme [154]. Cependant, le réservoir animal de *R. conorii* n'a jamais été démontré de façon concluante [155 ; 156]. De plus, il a été suggéré que les hérissons constituent un réservoir potentiel pour *R. conorii* [22 ; 23]. Dans notre étude, 93 % des patients rapportent un contact avec un animal principalement, le chien (82.2%). A ce propos, des études indiquent que les chiens et les chats d'Algérie sont exposés à de multiples pathogènes transmis par les tiques et les puces [22–25].

Comme dans notre étude, plusieurs publications ont rapporté des fréquences élevées de patients ayant été en contact avec un chien : dans une étude tunisienne en 2006 [157] , un contact avec les animaux a été rapporté dans 52 % des cas, notamment avec des chiens (36 %). En France, Raoult et coll. ont retrouvé, dans une étude portant sur 199 cas de FBM, en 1984, la notion de chien dans l'entourage immédiat des malades dans 79%-82% des cas [158]. Au Portugal en 1985 [159], 34% des patients ont rapporté un contact avec un chien. En Grèce, en 1932, dans une étude menée par Blanc, portant sur 154 cas, 37% des patients ont rapporté

## Discussion

un contact avec un chien, et dans 9,7% des cas, le patient ou le médecin a retrouvé la tique sur la peau [77].

Ces résultats laissent supposer que le chien est considéré comme le réservoir de germes le plus important avec pour conséquence, la proximité homme-tique.

Les rickettsioses ont atteint particulièrement l'adulte autour de la quarantaine, de sexe masculin. Cette prédominance masculine serait en rapport avec la plus grande exposition des hommes aux vecteurs de par leur profession et/ou de leur activité.

La fréquence de la forme pédiatrique (9.8%) ne représente certainement pas la réalité, en raison probablement de la méconnaissance de la maladie chez l'enfant, caractérisée par la fréquence des formes fébriles pures et des formes méningées sans exanthème.

Nos résultats concernant le sex-ratio rejoignent ceux de la majorité des séries nationales et étrangères. Pour ce qui est des âges les patients des séries européennes étaient plus âgés, 58 ans versus 47 ans dans les séries maghrébines (tableau 13).

Tableau 13 : Age et sex-ratio enregistrés dans différentes séries publiées dans la littérature (35 ; 31 ; 204 ; 159 ; 91 ; 200 ; 148)

	Algérie			Maghreb		Europe		
	Mouffok (2007)	Mokrani (2012)	Notre étude	Maroc Boudebouch (2009)	Tunisie Hattab (2014)	France Raoult (1983)	Espagne Anton (2003)	Portugal Crespo (2012)
sex-ratio H/F (%)	2,8	1.8	1.8	1.8	1.3	1.4	3.9	1.2
âge (ans)	39,4 ±2,4	31.7	39,6 ± 17,8	47.3	39 (16-92)	43.4	37.5	58(11-92)

La fréquence et la distribution des rickettsioses sont très différentes selon les communes (Tableau 8). Celles de Draa-ben-khedda, Boghni, Tizi-Ouzou et Tizirt sont les plus concernées.

La commune de Tizi-Ouzou se singularise par l'importance du nombre cas recrutés : 120 soit 38.7 % des cas enregistrés dans toute la Wilaya.

De cette étude épidémiologique, il ressort que l'essentiel des patients concerné, réside en secteur rural et s'expose probablement de façons multiples et quotidiennes aux rickettsies.

## Discussion

La commune de Tizi-Ouzou figure parmi les communes les plus concernées. « L'exemple de Tizi-Ouzou rejoint ce paradoxe que l'on rencontre de plus en plus souvent au sud [160] , des agglomérations tentaculaires qui surgissent subitement in situ par sur-densification de régions rurales » : changement écologique, multiplication de constructions avec jardins et phénomène des chiens errants or, comme l'écrit Agharmiou-Rahmoun « on est bien littéralement aux frontières de l'urbain » [161] au sens où il est difficile de déterminer à quel moment, à quel seuil de densité « critique », on bascule d'un monde rural à une agglomération urbaine. L'espace urbain illustre la dominance du cachet rural »

La présente étude rejoint les séries publiées dans la littérature, concernant la prédominance de l'origine rurale des patients (Tableau 14)

Tableau 14 : Revue de la littérature du lieu de résidence (35 ; 146 ; 167 ; 91 ; 206 ; 148)

Lieu de résidence	Algérie		Tunisie		Europe		
	Mouffok (2007)	Notre étude	Letaief (1997)	Znazen (2006)	France Raoult (1983)	Bulgarie Baltadzhiev (2012)	Portugal Crespo (2012)
urbain (%)	43.3	38	37.4	48	1.35	66.6	22
	47						
rural (%)		61.9	62.6	52	43.4	33.3	78

Un taux de prescription élevé de  $\beta$ lactamines (86%) a été constaté parmi les patients ayant pris des antibiotiques avant l'inclusion dans l'étude (59.5%), or cette famille d'antibiotiques est totalement inefficace sur les rickettsies. Ceci laisserait penser que le diagnostic de rickettsiose devant une fièvre éruptive n'a pas été évoqué aussi bien à la phase de début qu'à la phase éruptive.

Une prescription antibiotique inadaptée retarde le diagnostic et peut exposer par conséquent le patient à des complications.

Une enquête épidémiologique réalisée autour des cas d'une petite épidémie déclarée au sein d'une famille de 7 personnes, résidant dans la commune de Draa ben khedda, a retrouvé la notion de mort de leur chien parasité, 1 mois auparavant.

Ceci a été exceptionnellement rapporté dans la littérature. La mort ou le déplacement d'un chien parasité ont été associés chez l'homme et de façon anecdotique, à des piqûres de tiques *Rh. sanguineus* qui avaient perdu leur hôte habituel [153].

Du point de vue clinique, certains aspects cliniques des rickettsioses ont été trouvés dans notre étude, conformément à la clinique habituelle de cette maladie. Le début

## Discussion

---

est presque toujours brutal (94.1%) et le délai moyen entre le début des symptômes et la consultation est de  $7.6 \pm 3.3$  jours.

Si le délai moyen de consultation retrouvé dans notre étude, rejoint celui noté par Mouffok en 2004 [35], 6,5 jours en moyenne dans 82% des cas, il est en revanche inférieur aux délais rapportés par les séries européennes, environ 10,5 jours dans la série française de Raoult [91] en 1983 et espagnole [162 ; 163] en 2003 et en 1985, et à plus de 10 jours selon Font-Creus en 1991 [164] et De Sousa en 2003 [165].

Il est aujourd'hui admis que le délai entre le début de la maladie et la mise en route du traitement antibiotique constitue un des facteurs de risque de gravité des rickettsioses [166].

Une fièvre égale ou supérieure à 38.8 °C est constamment retrouvée dans notre série comme dans celle de Mouffok [35] sur une population de 277 patients colligés au sein du service des Maladies Infectieuses de l'hôpital d'Oran, sur une période de deux années (2004 à 2005). (Tableau 15).

La fièvre était également présente dans 100% des cas dans la majorité des séries, aussi bien dans les séries maghrébines [35 ; 157 ; 167] que dans les séries européennes [91 ; 151 ; 163 ; 164].

L'amaigrissement [91] est décrit dans la littérature et représente environ 10% du poids corporel. Mouffok [145] a rapporté une perte de poids allant jusqu'à 20%, alors que dans notre série, elle n'a pas excédé 7% (tableau 15).

Les signes fonctionnels les plus fréquemment observés dans notre étude sont les céphalées (75.6 %), l'asthénie (80.5%) et les arthromyalgies (79 %), invalidantes chez les sujets âgés et rares chez les enfants.

Les mêmes signes fonctionnels ont été rapportés dans d'autres séries publiées dans la littérature : Les céphalées étaient retrouvées dans la série oranaise dans 94% des cas [145], tunisienne dans 52% des cas [157] et marocaine dans 100 % des cas [167] alors que les arthromyalgies étaient signalées respectivement dans 65%, 61% et 79% des cas.

Dans des études menées en Europe, les céphalées sont retrouvées dans une série française dans 56% des cas [91], espagnole dans 84% [159 ; 163], italienne dans 69% [151] et portugaise dans 48%[148], alors que les arthromyalgies sont rapportées respectivement dans 36%, 69%, 73% et 64% des cas.

Classiquement, l'exanthème est initialement formé de macules rosées puis de papules. L'éruption est plus rarement purpurique (15 %), notamment chez les sujets âgés et dans les formes sévères. Certains auteurs en 2012 [168], ont rapporté dans la FBM, une éruption de type papulo-vésiculeuse.

Dans notre série, l'éruption était dans la majorité des cas (81.9%), maculopapuleuse. Un aspect de purpura généralisé a été constaté chez 5.4 % des patients, notamment chez les personnes âgées et dans les formes sévères.

## Discussion

---

Les caractéristiques de l'éruption de notre série sont semblables à celles des différentes séries publiées, Mouffok en 2004 [35], Boudebouche en 2009 [167], Font-Creus en 1985 et en 1991 [159 ; 164] et Germanakis en 2006 [169].

L'aspect maculo-papuleux de l'exanthème oriente vers une rickettsiose, surtout en période estivale, en présence ou non d'une porte d'entrée.

La porte d'entrée, connue sous le terme de « tache noire de Pieri et Burgas » est caractéristique des rickettsioses et d'une grande valeur diagnostique, notamment du groupe boutonneux. En revanche, les rickettsioses du groupe typhus se présentent habituellement sans escarre d'inoculation.

Dans notre série, 35,6% des patients présentent une escarre d'inoculation au site de morsure de la tique. La tache noire est retrouvée dans les différentes séries avec des fréquences variables, Mouffok l'a mentionnée dans son étude dans 74,2% des cas de FBM, Boudebouche l'a rapportée dans 75 % des cas [167], alors que Znazen l'a retrouvée uniquement dans 16% des cas [157]. Des études européennes récentes en 2008, en 2006 et en 2012 [166 ; 168 ; 169] ont mentionné une escarre au site de morsure de la tique dans 53 à 77% des cas. Ces taux sont supérieurs à celui de notre série. L'existence de la tache noire renforce le diagnostic de rickettsiose.

La tache noire est classiquement unique dans la FBM, contrairement aux autres rickettsioses [13], notamment à *R. africae* et *R. sibirica mongolotimonae*. C'était déjà la constatation de D. Olmer et J. Olmer [170] en 1933. Ce caractère unique dans la FBM est dû à la faible affinité de *Rh.sanguineus* pour l'homme [13]. En effet, *Rh. sanguineus* a une spécificité d'hôte importante : elle ne pique quasiment que le chien et l'homme n'est piqué qu'en son absence [11].

Dans notre étude, la tache noire a été unique dans la grande majorité des cas (92 %), concordant avec la littérature.

D'autres rickettsioses, en revanche, sont caractérisées par de multiples escarres, notamment celles transmises par la tique *amblyoma*, vecteur particulièrement agressif, transmettant l'African tick-bite fever causée par *R. africae* en Afrique subsaharienne [171] et la rickettsiose due à *R. sibirica mongolotimonae* [172] .

Cependant, un nouvel aspect clinique de la FBM a été rapporté ces dernières années par certaines séries qui rapportent des escarres multiples dans des cas de FBM confirmées. Au Maghreb, cet aspect inhabituel a été décrit à Oran en 2009 [145] chez 16,3% de patients atteints de FBM, au Maroc en 2009 [167] dans 14% des cas et également en Europe entre 2005 et 2012. [168 ; 173 - 175].

Cet aspect avait déjà été décrit dans des séries plus anciennes, notamment, en Espagne : 7,6% des cas pour Martin Farfan en 1985 [163], 11,5% pour Font Creus et Bella en 1985 [159], et 6,5% pour Font Creus en 1991 [164] et aussi en Sicile (Italie) en 1981 : 1,08% des cas de FBM avaient de multiples escarres [176].

## Discussion

Dans notre étude également, cet aspect d'escarres multiples a été constaté chez six patients (8.2%), tous atteints de FBM due à *R.conorii conorii*.

La probabilité pour qu'un homme soit mordu simultanément par plusieurs tiques [173] n'est possible que sous certaines conditions. Le rôle du réchauffement climatique de ces dernières années dans l'augmentation de l'agressivité vis-à-vis de l'homme des vecteurs, comme *Rh. sanguineus*, est l'hypothèse avancée [153 ; 173].

Tableau 15 : Fréquence des signes physiques chez les patients atteints de rickettsiose dans la wilaya de tizi ouzou, 2012-2014

Etudes		Mouffok [35] (2007)	Notre étude (205 patients)
Nombre de patients ayant présenté...			
Fièvre		100%	100%
Arthromyalgies		65%	79%
Céphalées		94%	75.6%
Perte de poids		20%	31.2%
Eruption	maculo-papuleuse	22.2%	81.9%
	maculo-papulo-nodulaire	64,4%	12.7%
Aspect purpurique généralisé		1.1%	5.4%
Escarre d'inoculation		74.2%	35.6%

La tache noire peut siéger sur tout le corps en particulier les membres inférieurs, selon D. Olmer et J. Olmer en 1933 [170]

Dans notre série, plusieurs localisations de l'escarre sont observées, la plus fréquente étant le tronc (26%), comme dans la série de Mouffok (49%) en 2004 [35]. En revanche, dans la série de Raoult en 1983 [91], la tache noire était retrouvée majoritairement au niveau des plis (35%).

La recherche de l'escarre d'inoculation est capitale, car sa présence évoque fortement le diagnostic, imposant la mise en route immédiate de l'antibiotique, notamment dans les formes graves. Sa recherche doit être minutieuse, particulièrement dans les zones cachées du corps, comme le cuir chevelu, le pli inter fessier et le scrotum, comme cela a été décrit dans la littérature (tableau 16). La tique a une affinité pour les régions poilues, ce qui expliquerait ces atteintes.

## Discussion

---

Tableau 16 : Localisation de l'escarre d'inoculation d'après les études publiées (91 ; 35)

Siège de l'escarre	Raoult (154 patients) (1983)	Mouffok (191 patients) (2007)	Notre étude (73 patients)
Tête et cou	20	9	8,2%
Tronc	35	49	26%
Membres supérieurs	14	8	21.9%
Membres inférieurs	17	29	10.9%
Organes génitaux externes	2	5	8.2%
Fesse	-	9	1.4%

Notre série se caractérise par la fréquence élevée des formes communes (80.9% des cas), ne sont pas rares certaines formes graves caractérisées par des manifestations viscérales, qui peuvent distraire le diagnostic et assombrir le pronostic.

L'atteinte neurologique est observée dans 18% des cas et signe la gravité de la maladie. Elle est dominée par l'atteinte méningée (42.8%), en l'absence d'un syndrome méningé franc. Comme dans notre étude, certains auteurs ont rapporté la prédominance de l'atteinte méningée. Smaoui [177] en 2013, dans sa série rétrospective portant sur les formes neurologiques des rickettsioses a rapporté 11 cas de méningite lymphocytaire normoglycorachique et normoprotéinorachique, Marih [178], en 2004 a constaté, dans sa série, un taux de méningite lymphocytaire à 2%.

L'atteinte méningée dans les rickettsioses, particulièrement dans la FBM, n'est pas rare et sa latence fait discuter une ponction lombaire systématique.

L'encéphalite, selon Raoult, n'est pas rare et représente 11% des atteintes neurologiques [179].

L'atteinte du système nerveux périphérique, en revanche, est très rare : le tableau de PRNA est, en effet, exceptionnellement rapporté dans la littérature, en 2001 et en 2005 [180 ; 181] et seulement quatre cas rapportés et bien documentés en 2007 [182]. Dans notre série, deux cas de PRNA ont été observés.

D'autres signes neurologiques rares ont été rapportés dans des études publiées dans la littérature, une étude espagnole entre 1985 et 2003 [159 ; 162 - 164] rapporte dans la FBM des cas de polyradiculonévrite, de déficit neurologique et d'hypoacousie (8%), Tsiachris a publié en 2008, deux cas d'hypoacousie à Athènes, liés respectivement à *R. conorii* et *R. typhi* [183].

## Discussion

---

D'autres études menées en Turquie en 2012, en Grèce en 2005 [181 ; 184 ; 185] ont rapporté des complications neurologiques à type d'infarctus cérébral, de méningo-encéphalite, d'hypoacousie, de tétraplégie aiguë et de polynévrite motrice et sensorielle.

Parmi les patients présentant des signes neurologiques, 97% sont infectés par *R.conorii*, alors qu'un seul patient seulement est infecté par *R.felis*.

Si les manifestations neurologiques sont classiques dans la FBM, leur fréquence étant estimée à 1 % pour *R. conorii* [186], elles sont rarement observées au cours du typhus murin.

Les manifestations neurologiques au cours du typhus murin sont rapportées dans moins de 10 % des cas, à type de confusion, convulsions, méningite, méningoencéphalite et même de paralysie faciale [187 ; 188]. La survenue d'une méningite au cours d'un typhus murin demeure, toutefois, exceptionnelle [189]. Lemaire [15], en 1935, évoquait déjà une torpeur voire un véritable typhus et a décrit dans certaines formes sévères de l'agitation.

L'atteinte neurologique dans l'infection à *R.felis* n'a pas été suffisamment étudiée.

L'atteinte digestive a été rapportée dès les premières descriptions des rickettsioses. Les vomissements, selon Raoult, seraient plus fréquents dans les formes graves [149] et l'ictère est rare en dehors des formes sévères.

Dans notre série, l'atteinte digestive a été la plus fréquente avec 52.7% des cas, dominée par les douleurs abdominales (18%) et la diarrhée (11.7%). Les signes digestifs dans notre série sont comparables aux données de la littérature (Tableau 17).

Tableau 17 : Atteinte digestive d'après les études publiées

	Mouffok [35] (2007)	Notre étude
Douleurs abdominales	16%	18%
Diarrhée	7.6%	11.7%
Vomissements	74.7%	9.3%
Constipation	26%	4.4%
Splénomégalie	3.2%	3.4%
Hépatomégalie	7.6%	1.5 %
Ictère	0.4%	1 %

Dans la série de Mouffok en 2004 [35], l'atteinte digestive était également fréquente, représentée par les vomissements (74,7%), les douleurs abdominales (16%) et la diarrhée (7,6%).

## Discussion

---

Dans la série marocaine de Marih en 2004 [178], un ictère est observé dans 4 cas (2.8%). Dans d'autres séries européennes ( France, Espagne ), entre 1985 et 2003, les taux des signes fonctionnels comme l'anorexie, les nausées, les vomissements et les troubles de transit, oscillent entre 30% et 89% [15 ; 91 ;159 ; 162 - 164].

Raoult en 1992 [149] et Font-Creus en 1991 [164] ont rapporté un ictère respectivement dans 2% et 3% des cas associé à une hépatomégalie dans 13% et 29% des cas et une splénomégalie respectivement dans 6% et 9% des cas. Des atteintes digestives plus rares ont été rapportées, notamment pancréatiques [190] et une rupture splénique aigüe [191]. Encore plus rares et plus graves, les hémorragies digestives liées à des ulcérations gastro-duodénales ont été rapportées par Mouffok à Oran en 2004 (1.8%) [35].

Nous avons retenu le diagnostic de myocardite clinique et /ou électrique chez 4 % de nos patients. Dans notre expérience, les signes électro cardiographiques les plus fréquents sont les troubles du rythme. Nous avons observé, également, 2 cas de péricardite et 1 cas de myopéricardite.

Dans les études cliniques, il est rarement fait mention de l'atteinte cardiaque des rickettsioses sauf pour Mouffok ( 8% ) en 2004 [35], Marih (3.5 %) en 2004 [178], Colomba [192] et Bellissima (1 1 %) en 2001 [193].

La myocardite peut être patente cliniquement, se manifestant par un collapsus ou purement électrique (11%) dominée par des troubles du rythme à type de bradycardie et d'extrasystoles [164 ; 165 ; 193], d'où l'intérêt d'un ECG systématique.

Les complications vasculaires sont peu rapportées dans la littérature. Des complications exceptionnelles ont été rapportées comme une embolie pulmonaire [194] et un anévrysme de l'artère coronaire [195]. Deux patients de notre étude ont présenté une thrombose. Les mêmes complications ont été rapportées dans la FPMR en [196].

L'atteinte hépatique, notamment l'augmentation des transaminases, a été, dans notre étude, fréquente (78.5% des cas). Cette atteinte biologique a été citée par plusieurs auteurs avec des fréquences variables ; Mouffok (53% des cas), Raoult (39% des cas) ; Merle (75 % des cas) et Drancourt (SGPT 37% et SGOT 39%). Il s'agirait, pour Raoult, d'une atteinte de la cellule endothéliale plutôt qu' une atteinte hépatique.

L'atteinte rénale figure parmi les atteintes les plus fréquentes, aussi bien dans notre étude (24.5% des cas) que dans la majorité des séries publiées, celles de Mouffok (27% des cas), Boudebouche (9%) [167] et Drancourt (17% ) [116].

Bien que les désordres rénaux soient souvent asymptomatiques, notamment une protéinurie minime, une hématurie microscopique voire une altération minime de la fonction rénale, ils sont une conséquence relativement fréquente de l'infection à

## Discussion

---

*R. conorii* [197 ; 198]. Il est par conséquent important de réaliser une bandelette urinaire pour objectiver ces anomalies.

L'insuffisance rénale rapportée dans plusieurs communications par Raoult entre 1983 et 2005 [91 ; 186 ; 199] dans la FBM, a été observée dans 6 à 17 % des cas, elle se rencontre dans les formes sévères. Merle [200], quant à lui, a rapporté, dans sa série, un seul cas d'insuffisance rénale. Dans notre étude, 2 cas sévères d'insuffisance rénale ont été notés, dont l'un a nécessité une séance d'hémodialyse. L'insuffisance rénale est habituellement fonctionnelle, mais parfois organique secondaire à une nécrose tubulaire aiguë, ou à une néphrite tubulo-interstitielle et, plus rarement à une glomérulonéphrite extra capillaire.

Le pronostic péjoratif implique l'indication urgente d'une ponction biopsie rénale pour une prise en charge thérapeutique rapide et adéquate. Montasser en Tunisie [201], a publié en 2011 deux observations d'insuffisance rénale aiguë liée, dans les deux cas, à une glomérulonéphrite extra-capillaire ; cette dernière n'est pas habituelle et appuie l'hypothèse de glomérulo-toxicité de *R. conorii*.

Les œdèmes ont été retrouvés différemment selon les auteurs, 26 % pour Mouffok en 2004 [35], 9.84 % pour Font-Creus en 1991 [164] et 4 % pour Anton en 2003 [162]. Dans notre étude, les œdèmes des membres inférieurs ont été notés dans 6.8 % cas.

Les œdèmes relèvent de plusieurs mécanismes : hypo-protidémie, insuffisance rénale, atteinte vasculaire et complications cardiaques.

Dans notre étude, la toux (25.8%) a été le signe respiratoire le plus fréquent, comme dans la majorité des séries publiées, Mouffok (35,7%) et Raoult (8,4%) en 1983 [91].

L'atteinte respiratoire grave à type de détresse respiratoire aiguë a été rare dans notre série (1%) comme dans la littérature, Mouffok (2,5%), Marih (2%) en 2004 [178] et Rezgui (1cas ) [202] La détresse respiratoire est observée dans les formes graves des rickettsioses. Une pneumopathie radiologique est présente dans 20.9 % des cas de notre étude et dans 19 à 32 % dans des séries où elle a été recherchée [3].

Des images radiologiques variées sont habituellement observées dans les rickettsioses. L'image la plus fréquente est le syndrome interstitiel, aussi bien dans notre étude (25,8%), que dans les études cliniques publiées, celles de Mouffok (23,4%) et de Raoult (12%).

L'atteinte respiratoire est fréquente dans les rickettsioses. Associée aux signes généraux, elle peut évoquer le diagnostic de grippe d'été et égarer le diagnostic. Les images radiologiques sont très variées et, il n'existe pas d'image radiologique caractéristique.

## Discussion

---

L'épistaxis est notée dans notre série dans 3.4% des cas, et dans la série de Mouffok dans 4.7% des cas. Ce signe rentre dans le cadre de l'atteinte vasculaire de la maladie ou dans d'éventuels troubles de la coagulation.

L'atteinte oculaire est fréquente, mais souvent asymptomatique, négligée [1] et, rarement rapportée. Une conjonctivite concomitante de l'éruption a été décrite dans 5 à 46,6% des cas selon les séries [35 ; 167] et dans 44.4% des cas dans notre étude. Elle est en règle bilatérale. Il est difficile d'affirmer si la conjonctivite unilatérale est une porte d'entrée ou une partie de l'énanthème. Sa survenue au cours de l'éruption, la rattache à l'énanthème. Elle résulterait d'une inoculation locale [15] de la bactérie lors d'un frottement des yeux après écrasement des tiques.

D'autres manifestations oculaires sont plus tardives, survenant après la guérison, c'est le cas notamment des atteintes de l'uvéite et de la rétine, complications importantes observées dès la deuxième semaine de la maladie. La rétinite qui s'observe 2 à 3 semaines après le début de l'infection a été exceptionnellement rapportée dans la littérature, signalée par Mouffok ( 3 cas) [145] et par Malezieux (1 cas) en 2012 [203]. Dans notre étude, il a été constaté un seul cas de rétinite.

D'autres symptômes oculaires (uvéite, rétinopathie, névrite) ont été signalés dans d'autres études [204 ; 205 ; 207] et des formes atypiques graves peuvent survenir dans 10 à 20 % des cas, liées à une vascularite des petits vaisseaux.

La vascularite [203] explique le large panel des complications possibles : kératite, hémorragies conjonctivales, abcès cornéens, uvéite, œdème papillaire, hémorragies rétinienne, endophtalmie ... qui peuvent engager le pronostic fonctionnel [207] .

Dans notre série, l'examen ophtalmologique n'a été réalisé que chez les patients symptomatiques. Des complications oculaires infracliniques sont peut être passées inaperçues.

Dans notre étude, nous avons constaté que les patients infectés par *R. felis* et *R. typhi* présentaient des tableaux cliniques similaires à ceux des patients atteints d'une FBM due à *R. conorii*, en particulier, pour ce qui est de l'éruption cutanée et de l'escarre. Les tableaux cliniques étaient, dans la majorité des cas, bénins.

Concernant l'infection à *R. felis* (n=18 cas), des complications ont été observées chez deux patients: il s'agissait dans un cas d'un patient de 55 ans, sans passé pathologique notable, qui a été hospitalisé dans un tableau de méningo-encéphalite; le second patient, âgé de 78 ans, diabétique, a, quant à lui, été admis pour une pneumopathie atypique. Seuls quelques cas d'infection à *R. felis* avec atteinte du système nerveux central et atteinte pulmonaire compliquée ont été rapportés dans la littérature entre 2000 et 2014 [208 - 211]. Une escarre a été retrouvée chez un seul patient.

## Discussion

---

Concernant l'infection à *R.typhi* (n=5 cas), les symptômes présentés étaient non spécifiques (céphalées, fièvre, éruption cutanée maculo-papuleuse discrète) mais aucun cas d'escarre retrouvé à l'examen.

Schriefer en 1994 [212], au terme de son étude, avait conclu également que les caractéristiques cliniques du typhus murin, sont similaires à celles de la FBM.

Les cliniciens n'évoquent que très rarement le diagnostic de rickettsioses à *R.felis* et à *R.typhi*, au contraire de la FBM. Les tableaux cliniques de ces infections, étant similaires, la sérologie est par conséquent d'un apport majeur dans le diagnostic.

Les anomalies biologiques dans les rickettsioses sont nombreuses et varient d'une série à une autre (tableau 18).

Les mêmes anomalies observées dans notre étude ont été rapportées par d'autres auteurs [35 ; 116 ; 162 ; 200] avec toutefois des différences au niveau de certains paramètres.

Tableau 18 : Résultats de l'hémogramme et du bilan biologique d'après les études publiées (35 ; 242 ; 200 ; 116)

	Notre étude	Mouffok (2007)	Merle (1998)	Anton (2003)	Drancourt (1990)
Anémie	8.8 %	23.5%		4.2%	33%
Leuco-neutropénie	14.1 %	12.3%	18.8%	22.9%	18%
Hyperleucocytose à PN	64.9%	18.8%	18.8%	11.8%	27.5%
Thrombopénie	39.5%	29.7%	50%	16.7%	-
Hypoprothrombinémie (<60%)	5.6%	47%	-	-	-
Hypoprotidémie	52.5%	47%	-	10%	-
Hypocalcémie	20.4%	86%	56.3%	-	-
Hyponatrémie	59%	70.5%	68.8%	30%	-
Hypokaliémie	18.5%	29.5%	31.3%	7%	-

Les résultats de l'hémogramme constatés sont proches de ceux publiés dans la littérature, concernant notamment, l'hyperleucocytose et la thrombopénie. L'anémie, en revanche a été moins fréquente. Dans notre série, une anémie sévère a été retrouvée dans 8.8 % des cas et a été associée aux formes malignes. Pour Drancourt [116] l'hémodilution par augmentation de la perméabilité vasculaire contribue à la diminution du taux d'hémoglobine et, une hémorragie ou une hémolyse peuvent parfois être en cause dans l'anémie.

L'hyponatrémie, l'hypokaliémie et l'hypocalcémie étaient l'apanage des formes sévères.

## Discussion

---

Etudiant la cinétique des paramètres, Drancourt a constaté une leuco-neutropénie au début de la maladie et secondairement une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Quant aux plaquettes, elles sont diminuées au début et un rebond est constaté au 15<sup>ème</sup> jour avant un retour à la normale. Il rapporte, également, dans sa série une hyponatrémie quasi constante et très marquée (25%) secondaire à l'hypovolémie. L'hypokaliémie (26%) et l'hypocalcémie franche sont, pour lui, l'apanage des formes graves (83%). L'hypoprotidémie sévère (23%), est, quant à elle, attribuée à l'augmentation de la perméabilité capillaire.

Dans les premières descriptions, la FBM avait une évolution spontanément favorable. La létalité, estimée à 2 %, au cours de la description des premiers cas marseillais [213], comparée à celle de la tuberculose, de la fièvre typhoïde, avant l'ère antibiotique lui a valu la fausse réputation de bénignité et le nom de « typhus bénin des vendanges ».

La FBM a d'ailleurs été longtemps considérée comme bénigne par rapport à son homologue américaine, la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses (Rocky Mountain spotted fever).

Les premiers cas de FBM sévère équivalente à la FPMR [114] ont été rapportés en 1983 par Raoult et coll. [179] bien que quelques cas de formes compliquées dits «cas atypiques» de FBM aient été décrits auparavant par Olmer en 1933 [170].

En effet, Raoult rapporte pour la première fois, dans une série de 250 patients atteints de FBM, 6 cas sévères compliqués d'atteinte rénale, hépatique, neurologique, respiratoire, purpura, responsables de 4 décès malgré une antibiothérapie adaptée.

Il semble que l'on assiste, ces dernières années, à une augmentation du nombre de cas de formes sévères [153].

Dans notre série, 16 % des patients tous atteints d'une FBM, ont présenté une forme sévère et 2.9% une forme maligne avec défaillance multi-viscérale. La mortalité globale a été de 1.5 %.

Dans l'étude de Mouffok à Oran, 49 % des patients avaient une forme sévère, 7 % une défaillance multi viscérale avec une mortalité globale de 4 % [145] ; dans l'étude de Boudebouche [167] au Maroc, les formes sévères ont représenté 13.3% des cas avec une mortalité globale de 4.9%.

A Marseille [199], entre 1983 et 1984, les formes sévères de FBM ont représenté 5% des cas de FBM pris en charge. Par la suite, les séries de FBM publiées ont rapporté entre 5 et 12,7% de cas sévères avec des taux de mortalité pouvant aller jusqu'à 2,5 % .Des taux élevés de sévérité (22 %) et de mortalité (18.1 %) ont été observés à Beja, un district du sud du Portugal, parmi les patients hospitalisés pour FBM entre 1994 et 1998 [165]. En 1997, ces auteurs ont même rapporté un taux de mortalité de 32.3%.

## Discussion

---

Amaro [214] a publié 8 cas de FBM sévères et mortels en 2003, à Garcia au Portugal. Lui aussi, a relevé une émergence de formes malignes. En Italie [193], les formes sévères étaient de 12,7%.

Les auteurs espagnols [159 ; 164] pensent que la sévérité de la maladie varie selon les régions, ainsi, la maladie est bénigne en Catalogne au nord du pays avec aucun cas mortel rapporté sur une série de 227 cas de FBM.

C'est également le cas à Barcelone avec seulement cinq patients qui ont présenté des complications parmi les 78 admissions entre 1986-1987.

D'autres cas mortels ont été signalés en Bulgarie en 2012 [168], en France en 2005 [215], en Grèce en 2010 [216] et en Turquie en 2006 [174].

Si le taux de formes sévères de notre série est comparable avec la majorité des études publiées, il n'en n'est pas de même concernant le taux de mortalité qui est sensiblement plus bas, surtout par rapport aux séries oranaise de Mouffok en 2009 [145] et portugaise de De Sousa en 2003 [165].

La comparaison des résultats de notre étude avec les données de littérature nous ont permis de souligner la gravité de certaines formes de FBM à l'origine du retard diagnostique et de leur évolution rapidement défavorable.

Les formes malignes avec une atteinte multi systémique restent rares mais particulièrement graves avec un taux de mortalité qui pourrait atteindre 35%. Malheureusement et malgré ce taux élevé de mortalité, la FBM conserve sa fausse réputation de bénignité parmi les praticiens.

Il existe plusieurs hypothèses physiopathologiques expliquant les formes multi systémiques sévères. La plus probable est la vascularite associée à la rickettsiose avec une augmentation de la perméabilité capillaire micro vasculaire. L'hyperleucocytose et l'infiltration pulmonaire ont été aussi associées aux formes sévères de FBM. Dans la rickettsiose, les anomalies histopathologiques décrites sont surtout vasculaires, plus fréquentes au niveau cutané, musculaire, cardiaque, pulmonaire et cérébral. Ces lésions sont souvent disséminées le long des artères, veines et capillaires avec un processus inflammatoire irrégulier et la présence par endroits de congestion et d'œdème.

Parmi les facteurs de risque de forme grave qui ont été rapportées, on retrouve un âge supérieur à 50 ans, le tabagisme, le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase [G6PD], l'insuffisance cardiorespiratoire, l'immunodépression et le diabète [53 ; 85]. Par ailleurs, un diagnostic tardif avec un retard de la mise en route d'une antibiothérapie efficace à base de doxycycline a été identifié aussi comme un facteur indépendant de mauvais pronostic [166], l'alcoolisme [217], et le traitement par les fluoroquinolones s'est révélé associé à une augmentation de la sévérité de la maladie et à un séjour plus long à l'hôpital [182].

## Discussion

---

Notre étude nous a permis d'identifier des caractères communs aux formes malignes, par comparaison à l'ensemble des patients atteints d'une rickettsiose non maligne. Comme dans la littérature, le sexe masculin, l'âge avancé et la présence d'une co-morbidité, en particulier un diabète semblent constituer dans notre étude, des facteurs de risque d'évolution vers la malignité.

Ces facteurs ont été décrits par d'autres auteurs, Mouffok en 2009 [145] rapporte le sexe masculin et l'âge avancé. Raoult, quant à lui, a identifié les facteurs de risque des formes malignes dans deux études distinctes en 1983. Dans la première [199], il s'agissait du sexe masculin, de l'âge avancé et de la présence d'une co-morbidité (diabète ou éthyliste). Dans la seconde série, [179] les facteurs de risque décrits étaient le sexe masculin, un diabète, des antécédents d'hépatopathie chronique, en particulier alcoolique, et un âge supérieur à 60 ans. Parmi les patients ayant présenté une forme maligne, un patient était toxicomane et présentait une infection à VIH et le second avait un déficit en enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).

De Sousa [165] a retrouvé en 2003 dans sa série portant sur 105 patients, les mêmes facteurs de risque que Raoult : âge avancé, alcoolisme, diabète et déficit en G6PD. Le risque de décès était significativement associé au diabète, aux vomissements, à la déshydratation et à l'urémie.

Dans l'étude de Amaro en 2003 [214] portant sur 11 cas, l'âge avancé et l'existence d'un terrain (tabagisme chronique, diabète non insulino-dépendant et hypertension artérielle) constituaient des facteurs de risque d'évolution vers la malignité.

La responsabilité du retard diagnostique et thérapeutique dans l'évolution de l'infection vers la malignité est controversée.

Dans notre série, le délai moyen entre le début de la maladie et la prise en charge des patients n'intervient pas dans le pronostic : on n'a pas noté de différence statistiquement significative (test de student :  $p = 1.13$ ) entre le groupe de patients présentant une forme maligne et le groupe de patients présentant une forme non maligne.

Si nos observations concordent avec l'étude de Mouffok en 2009 [145] et celle de De Sousa [165], elles ne rejoignent pas, en revanche, les conclusions de Raoult [179] selon lequel, un diagnostic et un traitement précoces diminueraient le risque d'évolution vers la malignité et à contrario, le retard diagnostique et thérapeutique est associé à un risque majeur de décès.

La connaissance des facteurs de risque de gravité des rickettsioses est indispensable et une surveillance attentive doit être instaurée à la recherche de complications pouvant engager le pronostic vital.

## Discussion

---

Sur le plan clinique, les formes malignes, de nos patients, se présentaient avec des complications multiples et graves, dominées par l'état de choc, l'insuffisance rénale, la myocardite et le coma. Les mêmes complications viscérales ont été observées dans les séries de Mouffok, de Raoult en 1983 [199], de Bellissima en 2001 [193], de Amaro [214] en 2003 et de Bacellar et Soussa en 2003 [218].

Si la plupart des complications sont patentes, d'autres peuvent être silencieuses comme la myocardite, d'où la nécessité d'identifier une atteinte cardiaque par une pratique large de l'échocardiographie au cours de la FBM, vu l'implication pronostique de cette atteinte.

Les anomalies biologiques de notre étude rejoignent celles rapportées par Mouffok [145] et Raoult [199] concernant le caractère constant de l'hyperleucocytose à PNN et de la thrombopénie. Si l'hyponatrémie, l'hypokaliémie et l'hypocalcémie sont fréquentes dans la majorité des études [145 ; 167 ; 193] elles ont été constantes dans les formes malignes de notre série.

Bien que rare, il faut penser au diagnostic étiologique de rickettsiose devant un état de choc septique avec une porte d'entrée non identifiée et devant une atteinte multi viscérale évocatrice, hémodynamique, rénale, neurologique et hépatique.

Le pronostic des formes malignes est sombre, le taux de mortalité est élevé comme en témoignent les résultats des différentes études, notamment celles de Raoult en 1983 [199], de De Sousa [165] en 2003 et de Mouffok en 2009 [145], avec respectivement 66%, 32.3% et 50% des cas.

Dans notre étude, le taux de mortalité des formes malignes était également élevé, estimé à 50%.

Les signes prédictifs de l'issue fatale sont selon DeSousa, l'hyperbilirubinémie, l'insuffisance rénale aiguë et l'absence d'éruption cutanée [166].

Le risque élevé de mortalité dans les formes malignes impose une prise en charge urgente avec une surveillance stricte de complications.

Dans notre série, nous avons observé deux cas de FBM à *R.conorii* sur grossesse, les deux patientes ont présenté une forme bénigne de la maladie sans impact obstétrical.

Nous n'avons pas trouvé assez d'articles dans la littérature concernant les rickettsioses et grossesse. Raoult avait rapporté les cas de deux femmes enceintes [94] atteintes de FBM qui ont évolué favorablement, comme dans notre série, sous josamycine.

Nous avons noté deux cas de FBM à *R.conorii* sur infection à VIH/sida, une forme compliquée de thrombose et une forme commune qui ont évolué vers la guérison.

## Discussion

---

Ségura [219] en Espagne a rapporté en 2002, 4 cas de FBM sur infection à VIH/sida dont l'évolution a été satisfaisante.

En Italie, en 2005 [220], en Sicile, Giammanco a rapporté un cas de forme sévère de FBM sur une infection à VIH/sida chez un patient de 35 ans, caractérisé par une éruption cutanée maculo-papuleuse et un purpura nécrotique disséminé à tout le corps. L'évolution a été favorable sous chloramphénicol pendant deux semaines.

la FBM, selon Ségura note que la FBM peut être confondue avec une primo-infection à VIH.

Le diagnostic des rickettsioses est essentiellement confirmé par la sérologie qui reste le moyen le plus accessible au laboratoire de routine.

La technique de l'immuno fluorescence aigüe (IFI) développée en 1978 constitue la méthode de référence pour le sérodiagnostic des rickettsioses. Il s'agit d'une méthode sensible et spécifique. Cependant, elle présente quelques limites surtout le manque de standardisation et les réactions croisées observées entre les différentes espèces e rickettsies.

La sérologie peut être négative pendant les 15 premiers jours de la maladie. De même, la prise d'antibiotiques retarde l'apparition des anticorps.

Dans notre étude, la sérologie par IFI n'a détecté que 35.9 % de sérums positifs parmi les premiers prélèvements, or, ces derniers ont eu lieu en moyenne 7.6 jours après le début de la symptomatologie.

Il est par conséquent recommandé pour affirmer le diagnostic de réaliser un contrôle sérologique vers la deuxième semaine après le début des symptômes, l'ascension des Ac étant progressive. Or, 146 patients, soit près d'un patient sur deux, ne sont pas revenus au contrôle pour le deuxième sérum, ce qui n'a pas facilité l'interprétation du résultat de la sérologie chez les 142 patients séronégatifs (4 patients seulement étaient séropositifs).

La médiane de séroconversion après le début des symptômes est, en effet, de 16 jours pour les IgM et de 22 jours pour les IgG. Aussi, est-il difficile de répondre à la question de savoir s'il s'agissait de patients non atteints par la maladie ou plutôt de faux négatifs ?

La sérologie par IFI1 a détecté 34.7 % de sérums positifs parmi les seconds prélèvements, ces derniers ont été effectués 10 jours en moyenne après le début de la symptomatologie. Il ne faudra pas méconnaître non plus, les réponses tardives pour la fièvre boutonneuse (quelquefois 20 à 25 jours seulement après le début). Il est classique de voir l'élévation des Ac quelquefois retardée par la prise d'antibiotiques. Dans notre étude, 7.3% des patients ont reçu des antibiotiques actifs sur les rickettsies, avant leur inclusion dans l'étude.

## Discussion

---

D'autre part, pour les prélèvements de la Wilaya de Tizi-Ouzou, l'IPA a utilisé 3 antigènes, *R.conorii conorii*, *R. felis* et *R. typhi*. Par conséquent, d'autres espèces qui pourraient être en cause ne peuvent être écartées.

Dans notre série, l'IFI a permis de spécifier l'espèce en cause dans 76,9% des cas. Le groupe boutonneux (*R.conorii*, *R.felis*) comme celui des typhus (*R. typhi*) sont représentés, cependant, *R.conorii* est l'espèce prédominante (65.1% des cas)

L'IFI est hautement sensible, cependant, elle manque de spécificité, en effet, des réactions croisées peuvent se voir entre les différentes espèces de rickettsies et entre les rickettsies et les bactéries du genre *Proteus*, *Legionella*, *Bartonella* et *Ehrlichia* du fait d'une similitude antigénique au niveau de leurs lipopolysaccharides. L'interprétation des résultats peut être ainsi faussée et il faudra tester plusieurs antigènes à la fois. L'agent causal serait celui qui donne les titres les plus élevés. Ainsi, pour les rickettsioses, l'espèce sera prise en compte si la somme des titres des IgG et gM vis-à-vis de ses antigènes est supérieure d'au moins deux dilutions à celle des autres antigènes.

De plus, il a été démontré récemment que *R. felis* est probablement la principale espèce incriminée dans ces réactions croisées. En effet, suite au séquençage du génome de *R. felis*, il a été montré d'une part, une similitude génétique avec *R. typhi* et d'autre part une absence de gènes appartenant au génome de *R. conorii* [221]. Les réactions croisées entre les deux groupes de *Rickettsia* boutonneux et typhi n'ont pas été constatées chez des cobayes infectés expérimentalement [222].

Dans notre étude, des réactions croisées ont été retrouvées dans 23.1 % des cas.

L'hypothèse selon laquelle une réaction croisée serait en faveur d'une infection à *R. felis* [157], se trouve renforcée par les résultats de notre étude : en effet, 3 sérums sur 5, ayant présenté une réaction croisée à la première étape sérologique (IFI) pratiquée à l'IPA, ont réagi exclusivement à *R.felis* à la seconde étape sérologique (IFA), réalisée dans l'unité des rickettsies à Marseille (France). Cette réaction croisée pourrait être une bonne méthode de dépistage de l'infection à *R. felis* mais cela nécessite, au préalable, une validation.

Si les différences des titres ne permettent pas de porter un diagnostic, la technique du western blot associé à l'absorption croisée permet de faire un diagnostic au niveau de l'espèce. Toutefois, cette technique consomme beaucoup d'antigènes et ne peut être réalisée que dans des laboratoires spécialisés.

La biologie moléculaire : La PCR est une méthode sensible et spécifique pour la détection et l'identification des rickettsies.

Différents gènes peuvent être ciblés : *ompA*, *ompB*, *gltA*, *sca1*, *sca4* et 17kDa.

## Discussion

---

Un séquençage ultérieur des produits de PCR permettra de faire un diagnostic d'espèces. Plusieurs techniques ont été proposées pour le diagnostic des rickettsioses. Les PCR nichées ont été décrites pour leur sensibilité augmentée. Cependant, le risque de contamination avec cette technique n'est pas négligeable [28].

La PCR en temps réel constitue une technique beaucoup plus rapide et sensible avec un risque de contamination beaucoup moindre.

Différents types de prélèvements peuvent être utilisés tels que les prélèvements cutanés (biopsie) au niveau de l'escarre, de l'éruption cutanée, les prélèvements de sang total ou même les tiques ou les puces.

Des prélèvements d'escarre à l'écouvillon ont été récemment pratiqués pour la détection de l'ADN de rickettsia par la technique PCR quantitative en temps réel (qPCR).

Notre étude est l'une des rares à utiliser les prélèvements d'escarre à l'écouvillon dans le diagnostic des rickettsioses par la technique qPCR. Cette technique réalisée pour la première fois dans le service de Maladies Infectieuses du CHU de Tizi-Ouzou a été testée avec succès avec un taux élevé de positivité de 78%. Parmi les patients positifs en PCR, 10 patients étaient considérés négatifs en IFI.

Ainsi, la PCR utilisée sur des prélèvements cutanés, peut identifier l'espèce de Rickettsia responsable de l'infection, dès le début de la maladie contrairement à la sérologie, classiquement négative à cette date. Cette technique présente, en effet, la meilleure sensibilité (68%) avec une spécificité de (100%) [135 ; 223] même après le début de l'antibiothérapie [224 ; 225].

Le résultat de la PCR peut être rendu négatif, lorsque la quantité d'escarre prélevée est trop petite ou trop sèche comme c'est le cas chez 16 patients, pourtant positifs en IFI. Ainsi, une PCR négative n'élimine donc pas le diagnostic de rickettsiose.

Le diagnostic moléculaire par PCR est la méthode de choix en phase aiguë de la maladie.

Peu d'études dans la littérature font appel à la PCR sur des prélèvements cutanés à l'écouvillon pour le diagnostic des rickettsioses.

En Algérie, l'écouvillonnage d'escarre a permis à Mouffok [27], d'identifier *R. conorii* chez 64% des patients dans une série de 39 patients, entre 2009 et 2010.

En Tunisie, cette même technique a permis à Khrouf, [226] dans une étude menée entre 2012 et 2014 auprès de 15 patients, de diagnostiquer des espèces de rickettsia chez 80% des patients.

Bechah [225] a évalué cette technique en 2009 dans le diagnostic des rickettsioses, chez 9 patients. L'ADN de rickettsies du groupe boutonneux (*R. conorii* et *R. africae*) détecté dans les prélèvements de 8 patients confirme que cette méthode de

## Discussion

---

prélèvement est aussi appropriée que la biopsie cutanée pour le diagnostic des rickettsies.

En France, en 2009, Socolovschi [28] a utilisé cette technique chez 5 patients fébriles, revenant d'un voyage en Afrique sub-saharienne. Quatre des 5 écouvillons (80%) ont réagi positivement à la qPCR spécifique pour *R. africae*.

En 2009, Wang [227], grâce à cette technique a porté dans 3 cas le diagnostic de Queensland tick typhus et dans 1 cas celui d'African tick bite fever.

Au Vietnam, Le viet [228] rapporte dans une étude menée en 2015, avoir détecté l'espèce *Orientia tsutsugamushi* dans des prélèvements d'escarre, dans 85% des cas sur une série de 20 patients.

La biopsie d'escarre, plus conventionnelle, est une technique invasive, douloureuse et difficile à réaliser dans certaines zones du corps. Par comparaison, le prélèvement d'escarre à l'écouvillon, est une technique rapide, non invasive, indolore et surtout aussi efficace que la biopsie cutanée [226]. A ce titre, le prélèvement à l'écouvillon d'escarre est un bon moyen pour le diagnostic des rickettsioses.

Le taux de rickettsioses (66.12 %) parmi les fièvres éruptives dans la wilaya de Tizi-Ouzou, une région du centre du pays plutôt montagneuse est bien inférieur (77 %) à celui rapporté par Mouffok [35] dans une zone du littoral de l'ouest algérien à Oran. Il est supérieur à celui rapporté par Tebbal [33] dans une wilaya des Hauts plateaux de l'est algérien à Batna (50 %). Précisons que ces 2 études ont eu recours à la seule immunofluorescence; dans notre étude, le taux de rickettsioses par IFI est de 62.90 % soit 195 patients. Sur 108 éruptions fébriles observées entre janvier 2000 et septembre 2006 et analysées par IFI et WB comme test de confirmation, Mokrani [31] rapporte que 13% de ces exanthèmes étaient dues à une rickettsiose.

Tous ces résultats montrent que les rickettsioses sont des infections endémiques en Algérie, notamment dans les régions du littoral et des hauts plateaux. C'est le cas également au niveau des pays du pourtour de la Méditerranéen.

Ainsi, au Maghreb, un taux respectif de 18.2% et de 52% est observé au Maroc par Meskini [147] et en Tunisie par Hattab [229], alors que dans les pays européens, un taux d'incidence annuelle de 9.8 cas/100 000 habitants a été rapporté par Crespo au Portugal, et un taux de séroprévalence respectif de 79% et de 10% est observé en Espagne par Font-Creus [159] et en Suède par Lindblom [230].

Les rickettsioses sont sous estimées si l'on en juge par les pourcentages d'Ac en IFI retrouvés sur des études sérologiques menées à travers le monde chez des patients fébriles (tableau 19) :

## Discussion

Tableau 19 : Résultats d'enquêtes sérologiques sur la présence d'Ac dirigés contre les rickettsies chez des patients présentant une fièvre d'origine inconnue. Source: WHO Bulletin OMS VOL 71 1993

Région	Nombre d'échantillons testés	Nombre d'échantillons positifs:		
		Typhus	Fièvres pourprées	Typhus des broussailles
<i>Pacifique occidentale</i>				
Chine	—	—	—	17
<i>Asie du Sud-Est</i>				
Inde	104	7 (7,6)*	6 (5,7)	—
Mongolie	1229	—	48 (3,9)	—
Népal	19	—	4 (21,1)	1 (5,3)
Thaïlande	100	23 (23,0)	25 (25,0)	7 (7,0)
<i>Amériques</i>				
<i>Brésil</i>				
Etat du Minas Gerais	93	0	13 (13,9)	—
São Paulo	82	0	0	—
El Salvador	40	8 (20,0)	13 (32,5)	—
Pérou	5	0	0	—
<i>Méditerranée orientale</i>				
Iran	40	6 (15,0)	11 (27,5)	—
Pakistan	100	18 (18,0)	13 (13,0)	—
République arabe syrienne	11	0	0	—
Tunisie	69	12 (17,4)	27 (39,1)	—
<i>Afrique</i>				
Cap-Vert	40	3 (7,5)	4 (10,0)	—
Côte d'Ivoire	94	1 (1,1)	16 (17,0)	—
Ethiopie	184	31 (16,8)	—	—
Guinée-Bissau	40	3 (7,5)	8 (20,0)	—

\* Les chiffres entre parenthèses sont des pourcentages.

Comme on le constate, aucune région de la planète n'est épargnée. Au Maghreb, des études sérologiques ont retrouvé, aussi, des Ac dirigés contre les rickettsies chez des patients fébriles : 16 % en Tunisie [231] et chez des donneurs de sang : 6 % en Algérie [33], 7 % au Maroc [147], 8% en Tunisie [232]. En Espagne [233], 11,2 % de patients qui présentaient un bilan hépatique perturbé ( ASAT et ALAT élevés) avaient des Ac dirigés contre les rickettsies.

La FBM à *R.conorii* prédominante dans notre étude sévit dans plusieurs régions d'Algérie, comme le montre les déclarations parvenues au Ministère de la santé (annexe 6). Les cas déclarés à Tizi-Ouzou, ne reflètent pas du tout la réalité, il existe très probablement une sous déclaration manifeste.

La prédominance de *R.conorii* dans notre étude est constatée dans la majorité des séries publiées en Algérie, au Maghreb [31 ; 33 ; 147 ; 157] et dans les pays d'Europe du sud [148]. En effet, dans tous ces pays, *R.conorii* prédomine, alors que

## Discussion

---

les autres espèces de rickettsies *R.felis*, *R.typhi* et *R.aeschlimanii* sont moins rapportées.

- à Batna par
  - Tebbal [33] qui, entre 1998 et 2002, a estimé la séroprévalence des infections à *R.conorii* à 50 % chez des patients présentant une éruption fébrile alors que celle des infections à *R.typhi* était de 0.32%.
  - Mokrani [31], entre janvier 2000 et septembre 2006, dans une étude prospective sérologique portant sur 173 sérums provenant de 108 patients adultes présentant une éruption fébrile, qui a retrouvé 5 infections à *R.conorii*, (4,6%), 4 infections à *R.typhi* (4 %) ,3 infections à *R. aeschlimanii* (3 %), 2 infections à *R.felis* (2 %) et 1 infection à *R.prowazeki* (1%).
- à Oran par Mouffok [35], qui en 2004 dans une étude portant sur 393 sérums provenant de patients suspects de FBM, a dépisté 77% de rickettsioses : l'infection à *R.conorii* prédomine largement avec 86.9% suivi par *R. typhi* (3cas) . Huit cas de rickettsioses n'ont pu être déterminées.

Dans le Maghreb,

- en Tunisie, les résultats diffèrent d'un auteur à l'autre :

- Kaabia [234], en 2009, a rapporté 53.4% d'infections à *R.conorii*, 13.6% d'infections à *R.typhi* et 1.1% d'infections à *R. felis*.
- Znazen [157] , en 2006, a recensé l'infection à *R.felis* chez 5 patients et *R.typhi* chez un patient ;
- Letaief [146] a estimé en 1997, à 40% la prévalence de *R. conorii* chez des patients présentant une éruption fébrile ;
- Hattab [229], en 2014, c'est au contraire, *R. typhi* (34 % des cas) qui domine suivi de *R. conorii* (28,4 % des cas) et de *R. felis* (13,2 % des cas).

- au Maroc, des études menées à Casablanca en 1995, rapportent des séroprévalences de (7%) pour *R. conorii* et de (1.7%) pour *R. typhi* [147]. C'est le même constat à Fez, en 1995, avec des prévalences estimées à (5.6%) pour *R. conorii* et à (4%) pour *R. typhi* [147].

En Europe, ce sont les mêmes constatations, au vu des publications consultées, aussi bien

- au Portugal, avec Soussa [166] en 2008 et Crespo [148] entre 1989 et 2012, qui rapportent dans leurs études une prédominance de l'infection à *R. conorii* , respectivement (21%) et (63%).
- en Italie [235] en 2006, avec une séroprévalence de 3.9 % ;
- en Espagne avec une séroprévalence de 4,4% [236] en 2011 , voire même jusqu'à 8,7 % [233] en 2009 à 11,2% [237] en 2006 ;

## Discussion

---

En revanche, les résultats de notre étude diffèrent des autres régions du globe.

Des espèces jamais décrites dans notre pays, sont rapportées dans des études africaines (*R.africae*) [238 ; 239] ,en 2011 et en 2010, nord européennes (*R.helvética*) [230] en 2013, américaines (*R.rickettsii*, *R.parkerii* et *R.bellii*) [240 ; 241] en 2014 et en 20047 , et asiatiques [242] en 2014 (*Rickettsia tsutsugamushi*). A ce propos, une rickettsiose émergente à *sibirica mongolitimona*, jusque là jamais décrite, confirmée par IFA a été rapportée par Fournier , en 2004 , chez un ressortissant français de retour d'un voyage en Algérie [172].

En Afrique noire,

Au Cameroun [238] en 2011 et au Sénégal [239] en 2010, diverses séries rapportent en revanche une prédominance de *R.africae* ;

- Au Burkina Faso, en 2000, c'est l'infection à *R. conorii* (24 %) qui domine

suivie par *R. typhi* (4,3 %) [243] .

- en Serbie avec une séroprévalence de 23% dans les zones montagneuses [244] en 2008 ;
- en Suède [230], en 2013, c'est *R.helvética* (10%) qui est rapportée dans une étude séro-épidémiologique. Ce résultat est très proche des résultats sérologiques obtenus dans d'autres pays d'Europe, comme au Danemark (12.5%) en 2004 [245] et en France (9.2%) en 2000 [246] ;

Aux Amériques,

- en Caroline du Nord, USA, en 2014 [240] ,la séroprévalence est en faveur de *R.rickettsii* ( 40,5%) ;
- au Brésil [241] en 2007 , différentes espèces ont été identifiées : *R.rickettsii* (10.1% à 19%), *R.parkerii* (7.2% à 17.8%), *R.felis* (7.2% à 19%) et *R.bellii* (7.3% à 19%),

En Asie,

- en Inde [242] en 2016, c'est le genre *Orientia* (agent du typhus des broussailles ) qui est retrouvé avec une séroprévalence de 30,8% , le groupe boutonneux avec 13.8% et le groupe des typhus avec 4,2% ;
- dans le nord du Vietnam, en 2015, 33.3 % des cas de fièvres aiguës inexplicables sont dues au typhus murin [247].

Il ressort de toutes ces études que la distribution géographique des rickettsioses est intimement liée à la répartition des vecteurs responsables.

## Discussion

De plus, ces différentes rickettsioses s'avèrent dans beaucoup d'études co-endémiques aussi bien dans le Maghreb (figure 8) que dans le reste du monde (tableau 20) et doivent donc être connues afin de disposer pour ce faire de moyens sérologiques adaptés pour les diagnostiquer.

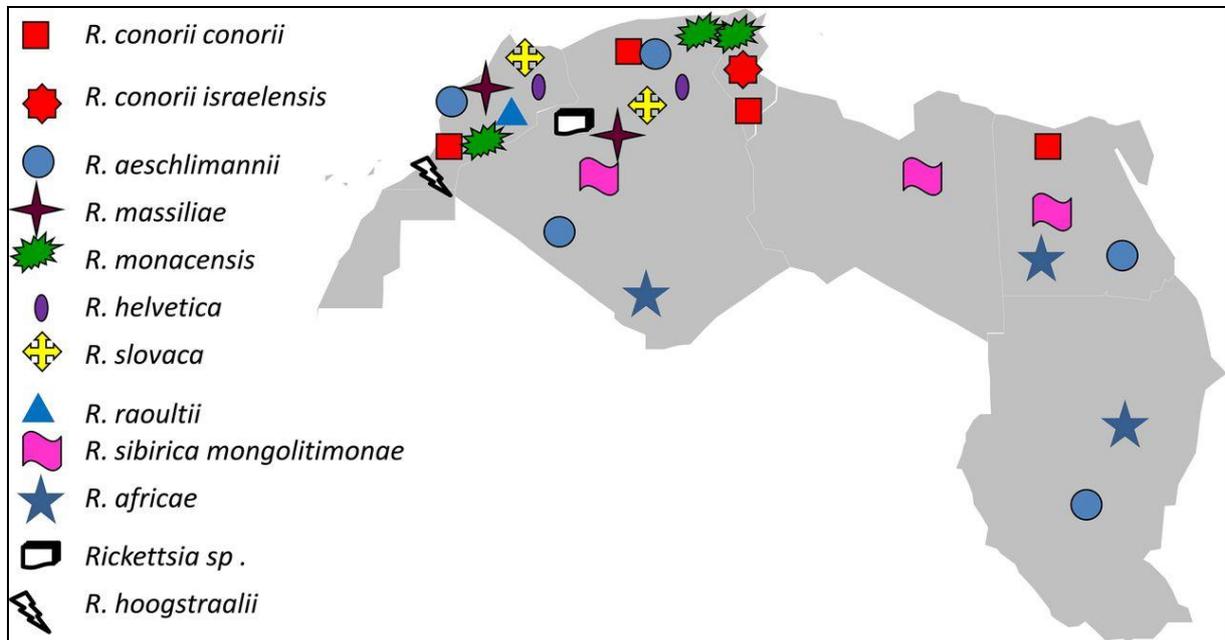


Figure 8 : Rickettsies du groupe boutonneux à tiques en Afrique du Nord. Les symboles colorés indiquent les rickettsies pathogènes. Les symboles blancs indiquent les rickettsies potentiellement pathogènes et les rickettsies de pathogénicité inconnue.

Tableau 20 : Prévalence (%) des espèces de rickettsies identifiées par pays (35 ; 31 ; 33 ; 159 ; 147 ; 174 ; 203 ; 183)

Auteur/ (R)	Pays	<i>R.conorii</i>	<i>R.felis</i>	<i>R.typhi</i>
Mouffok (2007)	Algérie (Oran)	94.1%	-	1.6 %
Mokrani (2012)	Algérie (Batna)	4.6 %	2 %	3.7%
Tebbal (2004)	Algérie (Batna)	49.7 %	-	0.3 %
Hattab (2014)	Tunisie	28.4 %	13.2 %	34 %
Meskini (1995)	Maroc	7 %	-	1.7 %
Ki-Zerbo (2000)	Burkina faso	24 %	-	4.3 %
Sousa (2003)	Portugal	21%-63%	-	-
Horta (2007)	Brésil	-	7.2 - 19%	-
Notre série	Algérie (Tizi-Ouzou)	65.1 %	9.2 %	2.6 %

## Discussion

---

Si dans le passé, de rares cas de rickettsioses à *R.conorii* ont déjà été confirmées par sérologie dans la wilaya de Tizi-Ouzou, c'est à l'occasion de notre étude, que 18 infections à *R.felis* et 5 infections à *R.typhi* sont diagnostiquées pour la première fois. Ce résultat n'est pas surprenant du moment que de nombreux vecteurs de *R. felis* sont aujourd'hui présents en Algérie [149] et que cette rickettsie a été identifiée par PCR par Bitam [23] en 2006 chez des puces collectées à Tafraoui(Oran).

Le nombre élevé de patients infectés par *R.felis* dans notre étude (18 cas) est surprenant comparativement aux différentes séries publiées. En Algérie, le premier cas a été documenté, en 2012 par Mokrani à Batna [31], et à notre connaissance, aucun cas n'a été rapporté depuis. De rares cas ont été rapportés dans le monde, Marih au Maroc en 2002 [248], Znazen (5 cas) en Tunisie [157] en 2006, Zavala-Velasquez (8 cas) au Mexique en 2000 [208], Richter (2 cas) en Allemagne en 2002 [249] et Schriefer (1 cas) aux Etats Unis précisément dans l'Etat du Texas en 1994 [212].

*Rickettsia felis*, bactérie du groupe boutonneux transmise à l'homme par la puce du chat « *Ctenocephalides felis* » a été décrite, pour la première fois en 1990, est aujourd'hui, au niveau mondial, un pathogène émergent. Longtemps confondue avec le typhus murin, l'incidence et l'expression clinique de l'infection par *R. Felis* restent encore mal connues, rendant son diagnostic difficile, et probablement sous-estimé.

Le typhus murin est la troisième rickettsiose diagnostiquée dans notre étude avec 5 cas. Cette rickettsiose, transmise par les puces du rat, a été rapportée partout dans le monde, notamment dans les régions tropicales [250].

En Algérie, le typhus murin a été rapporté dans les séries de Mouffok en 2004 [35], Mokrani entre 2000 et 2006 [31], et Tebbal entre 1984 et 2002 [33], avec des prévalences estimées respectivement à 1,6%, 3,7% et 0,32%.

En Tunisie, cette prévalence est plus importante allant de 13.6 % pour Kaabia en 2008 [234] à 34 % pour Znazen en 2006 [157]. Au Mali, la prévalence du typhus murin a été estimée à 11% en 1995 [251]

En Asie du Sud-est, le typhus murin est une cause non négligeable de fièvres aiguës inexplicables avec 9,6% au Laos en 2006 [252], 6,1% en Thaïlande en 2013 [253] et 7,1% en Indonésie en 2012 [254]. Plus récemment, dans le nord du Vietnam, en 2015, 33.3 % des cas de fièvres aiguës inexplicables sont dues au typhus murin [247].

Une méta-analyse pilote portant sur tous les cas de fièvres aiguës par le monde à l'exception de l'Antarctique, a montré que la part du typhus murin était de 7,9% (IQR 4,2 ± 14,5%) [250].

Le typhus murin est probablement sous diagnostiqué du fait d'une présentation clinique peu spécifique.

## Discussion

---

Le traitement des rickettsioses est basé sur des antibiotiques ayant une bonne activité intracellulaire. Dans notre série, la doxycycline a été utilisée dans la majorité des cas (79 %).

C'est l'antibiotique le plus utilisé en première intention dans la majorité des études [1 ; 145 ; 148 ; 188 ; 213]. L'alternative est représentée par les macrolides, particulièrement utiles chez les femmes enceintes, ainsi que le chloramphénicol [1 ; 255 - 257].

Le recours dans notre étude, à des antibiotiques par voie parentérale comme le thiamphénicol et la ciprofloxacine a eu lieu dans les formes graves et, à chaque fois que la voie orale n'était pas possible, car la doxycycline intraveineuse est indisponible en Algérie.

Les fluoroquinolones ont été présentées comme une alternative à la doxycycline; cependant, les récentes études ont montré que les fluoroquinolones sont associées à un résultat délétère au cours de l'infection par *R. conorii*.

Au cours d'une étude clinique rétrospective en 2012, portant sur 161 cas de FBM, Elisabeth botelho-nevers [139] a rapporté que le traitement par les fluoroquinolones était associé à une évolution défavorable, alors que la doxycycline semble être protectrice. ce qui a déjà été observé au cours de la Rocky Mountain spotted fever [258].

Une des hypothèses avancées pour expliquer cet effet délétère serait l'induction du module toxine-antitoxine par les fluoroquinolones [259 ; 260]. En pratique clinique les fluoroquinolones sont d'ailleurs proposées en alternative au traitement par doxycycline chez les adultes [213]. Cette proposition est basée sur 3 études cliniques entre 1986 et 1992 [261 - 263] portant sur des patients présentant des formes non sévères de FBM. Parmi ces études, une seule était randomisée en double aveugle comparée à la doxycycline [263] et a permis de mettre en évidence une réponse significativement plus lente dans le groupe ciprofloxacine par rapport au groupe doxycycline.

L'utilisation des fluoroquinolones au cours des rickettsioses a également déjà été associée à des évolutions défavorables au cours du typhus épidémique, du typhus des broussailles et du typhus murin [143 ; 264]. À l'avenir, l'impact des fluoroquinolones dans des études rétrospectives sur les rickettsioses devrait être évalué.

Dans notre étude, les 6 formes malignes ont été traitées par phénicolés, ciprofloxacine voire l'association à la doxycycline. Comme dans les études de Mouffok et de Raoult, en 1983 [199], le pronostic ne semble pas être impacté par l'utilisation des fluoroquinolones.

## Discussion

---

La doxycycline reste le traitement de référence des rickettsioses [1]. En effet, elle est associée à de meilleurs résultats, comparativement aux autres antibiotiques [139]. C'est également évident que la doxycycline devrait être utilisée chez les enfants présentant une infection rickettsienne sévère en raison de sa bonne tolérance.

La josamycine et les nouveaux macrolides, clarithromycine et azithromycine, peuvent représenter des alternatives pour le traitement de certaines rickettsioses, particulièrement chez la femme enceinte, sous une surveillance stricte et en l'absence de signes de gravité [139].

Dans tous les cas, un traitement antibiotique probabiliste doit être prescrit dès que le diagnostic de rickettsiose évoqué et ce sans attendre la confirmation diagnostique.

Dans la majorité des cas, l'évolution des rickettsioses est favorable ; cependant, des formes graves sont décrites conduisant au décès dans 2.5 à 5% selon les séries [96 ; 165 ; 168 ; 174 ; 193 ; 214 -216].

Le taux de mortalité est de 1.5 % dans notre série est comparable à celui de Botelho en France [139] qui est de 2.5 % dans sa série de 161 patients et à celui de Bellissima [193] qui est de 2.5% également.

En revanche, Mouffok [35], a rapporté 4% de décès dans sa série et Boudebouche [167] 5% dans la sienne.

Alors que les taux de décès les plus importants sont rapportés par De Sousa [165] au Portugal 18% et 32.3%.

Les causes de décès sont dominées par la défaillance multi-viscérale [139] comme chez deux de nos patients, l'atteinte encéphalitique, la myocardite et l'insuffisance respiratoire.

Les facteurs de mauvais pronostic retrouvés dans notre étude, sont l'hyponatrémie, l'hypokaliémie, l'hypocalcémie, l'âge du patient supérieur à 60 ans ( $p = 0.001$ ) et l'existence d'une comorbidité (diabète).

Les manifestations graves sont liées à l'espèce *R.conorii conorii*, mais dépendent surtout de l'éventuel terrain sous-jacent.

C'est la raison pour laquelle, devant toute suspicion de rickettsiose, une surveillance attentive doit être instaurée à la recherche d'une complication cardiaque, neurologique, pulmonaire, digestive ou oculaire. Elle doit être aussi biologique à la recherche d'une thrombopénie sévère, d'une CIVD, d'une hyponatrémie ou d'une hypocalcémie.

### 4.5. Conclusion

Les résultats de cette étude montrent que les rickettsioses sont bien présentes dans la wilaya de Tizi-Ouzou et sont à l'origine des 2/3 (66.13 %) des cas de fièvres aiguës éruptives dans cette wilaya. Ce résultat est rendu possible grâce à la combinaison de deux méthodes diagnostiques que sont la sérologie par IFI et la Qpcr. En effet, la sérologie par IFI a permis de détecter une séroconversion entre le 7<sup>ème</sup> et les 15<sup>ème</sup> jours après l'apparition de la maladie.

Un certain nombre de paramètres tels que, le moment du prélèvement, l'adhésion du patient, la nature de l'escarre et une antibiothérapie préalable, rendent le diagnostic difficile ; C'est ainsi qu'ils peuvent être responsables de sous diagnostic donc d'une sous estimation du taux de prévalence de ces pathologies. Le nombre de patients diagnostiqués pourrait être en deçà de la réalité.

L'apport de la qPCR dans le diagnostic des rickettsioses à partir des prélèvements à l'écouvillon des escarres (moins invasif que la classique biopsie cutanée) a montré que l'espèce prédominante a été *R.conorii conorii*. Cette méthode de diagnostic, utilisée pour la première fois, a permis de confirmer 10 cas de FBM à *R. conorii* diagnostiquées négatives à l'IFI. Dans notre étude, toutes les formes sévères et malignes ont été l'apanage de *R. conorii*.

Cette étude a montré la coexistence d'au moins trois types de rickettsioses dans la wilaya de Tizi-Ouzou. *R.conorii* (127) est l'espèce rickettsienne dominante, alors que *R. felis* (18 cas) et *R. typhi* (5 cas) ont été isolés pour la première fois sans qu'il y ait de possibilité de distinction clinique entre les trois types de rickettsioses.

Cette méthode de diagnostic a par ailleurs permis de réduire le délai de diagnostic des rickettsies ; les outils moléculaires vont certes révolutionner nos pratiques futures mais ne doivent pas, cependant, occulter l'approche médicale traditionnelle du malade infecté qui reste indispensable.

Les formes communes de rickettsioses restent les plus fréquentes et de bon pronostic avec dans certains cas un aspect inhabituel d'escarres multiples.

Néanmoins, des formes sévères (20% des cas) voire malignes (2.9% des cas) ont été observées à l'origine du décès dans 1.5 % des cas.

Le sexe masculin, l'âge avancé (>60 ans), la présence d'une co-morbidité, en particulier un diabète, ont été les facteurs de risque de malignité.

Ces résultats montrent l'importance de rechercher la rickettsiose devant tout cas de fièvre éruptive chez les patients consultants et résidant dans la wilaya de Tizi-Ouzou.

Par ailleurs les seules méthodes utilisées actuellement en Algérie ne suffisent pas à elles seules de porter le diagnostic d'une rickettsiose. La combinaison de l'IFI et de la PCR est nécessaire non seulement pour poser le diagnostic positif mais aussi pour déterminer l'espèce en cause. De plus, la détection des espèces circulantes dans la wilaya est une phase capitale et incontournable pour la connaissance de

## Conclusion-recommandations

---

l'épidémiologie des maladies qu'elles génèrent, laquelle épidémiologie, détermine les principes de base des mesures de prévention et de contrôle.

Aussi, cette modeste étude fait suggérer la nécessité de poursuivre le travail de recherche par d'autres études afin de déterminer la prévalence des rickettsies et les espèces en causes par région géographique dans la wilaya d'étude. De plus, l'implication des enfants de moins de 10 ans dans ce type d'étude, ouvrirait des pistes sur une éventuelle particularité clinique de ces rickettsioses.

Parallèlement à ces interrogations épidémiologiques et cliniques, il serait intéressant de réaliser des études entomologiques pour cerner l'éco-épidémiologie au niveau de la wilaya de Tizi –Ouzou.

La perspective d'envisager des diagnostics par génotypage, technique très spécialisée, serait d'un apport certain à la connaissance de ces maladies dont le mystère n'a pas été totalement révélé.

### 4.6. Recommandations :

1. Les cliniciens devraient systématiquement faire appel à la sérologie IFI et aux outils moléculaires pour diagnostiquer les rickettsioses, en particulier dans le cas des formes sévères. Cela permet un diagnostic précoce et un meilleur pronostic grâce à un traitement rapide.

2. L'apport des techniques de diagnostic des rickettsioses dans le laboratoire du centre hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou, notamment, des moyens sérologiques (IFI) et de la biologie moléculaire (PCR) est indispensable dans la prise en charge de ces pathologies.

3. Les rickettsioses, n'étant pas des maladies contagieuses, ne nécessitent pas d'isolement. Leur déclaration est obligatoire.

La prévention de ces maladies transmissibles repose sur l'hygiène corporelle et de l'environnement, la désinsectisation (en particulier contre les tiques et les puces), notamment à l'approche de la période estivale.

Le rôle des vecteurs dans la transmission de la maladie, conduit à la nécessité d'une lutte anti-vectorielle sur l'hôte animal et dans les repères d'hibernation (niches, écorces d'arbre, fissures des murs). Le produit utilisé pour détruire les tiques est la perméthrine.

4. La mobilisation des autorités communales de la wilaya de Tizi-Ouzou vis-à-vis de l'épineux problème des chiens et chats errants, principaux réservoirs des rickettsies, est un volet capital. La capture de ces animaux et le renforcement des fourrières canines est indispensable.

## Conclusion-recommandations

---

5. La désinfection de l'environnement et lutte contre l'habitat précaire est aussi recommandée.

Par ailleurs, la prévention repose sur d'autres volets importants tels que :

- la formation continue des praticiens en insistant sur le respect de la déclaration obligatoire de la maladie,
- la sensibilisation de la population sur les aspects cliniques élémentaires de cette affection, de son mode de transmission et sa prévention. Ceci peut être assuré par divers médias comme la presse, la radio locale et/ou la télévision.

### **Conduite à tenir en cas d'exposition à une morsure de tique :**

En période estivale et en cas d'exposition endémique, il est important de s'auto-examiner à la recherche d'une tique, afin de la retirer. Pour rappel, 20 heures d'attachement à la peau, au minimum, sont nécessaires à cette dernière pour transmettre les rickettsies. Le risque de transmission de la maladie est corrélé à la durée d'attachement (en général 24 à 48 h). Si une tique est découverte, celle-ci doit être immédiatement retirée à l'aide un tire-tique ou à défaut d'une "pince à épiler".

En pratique, pour retirer la tique, la méthode optimale est la suivante : la tique doit être retirée en la saisissant fermement avec le tire-tique, le plus près possible des pièces buccales, puis en la tirant sans mouvement de torsion, car si la tique se casse, la persistance des pièces buccales dans la peau risque d'entraîner une réaction locale, voire un granulome à corps étranger. À défaut de pince, il est également possible de l'extraire avec les doigts, obligatoirement gantés, afin d'éviter le contact avec le sang de la tique, potentiellement contaminant. La peau doit être ensuite désinfectée localement.

Il n'ya pas de vaccin disponible. Une prophylaxie par des antibiotiques suite à une piqûre de tique n'est pas recommandée. Il est important d'utiliser des colliers acaricides chez les animaux domestiques et les traiter.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Parola Philippe *et al.*, « Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach », *Rev. 26*, 657–702., 2013.
- [2] D. Raoult et P. Brouqui, « Rickettsiae and rickettsial diseases at the turn of the third millennium. Elsevier, Paris 1999, 455 p. », in *Molecular Medical Microbiology*, 1999, p. 455.
- [3] D. Walker, J. Zavala-Velasquez, G. Ramirez, et J. Olano, « Emerging infectious diseases in the Americas. », *Elsevier*, 274-7, 1999.
- [4] P. Parola et D. Raoult, « Rickettsioses éruptives. », *Encycl Med Chir , Maladies infectieuses*, 8- 037-1-20, 24 p, 1998.
- [5] P. Parola et D. Raoult, « Rickettsioses. », *Encycl Med Chir. Encyclopédie pratique de médecine* 4-111,4p, 1999.
- [6] D. Raoult *et al.*, « Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. », *Lancet* ; 352 : 353-58., 1998.
- [7] G. Bise et R. Coninx, « Epidemic typhus in a prison in Burundi. », *Trans. R. Trop. Med. Hyg. ; 91: 133-134.*
- [8] D. Raoult *et al.*, « Jail fever (epidemic typhus) outbreak in Burundi. », *Emerg. Infect. Dis ; 3: 357-360.*, 1997.
- [9] A. Renvoisé et D. Raoult, « L'actualité des rickettsioses », / *Médecine et maladies infectieuses* 3971–81, 2009.
- [10] D. Raoult et D. Roux, « Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. », *ClinMicrobiol Rev.10:694–719*, 1997.
- [11] A. Boudes et P. Parola, « Rickettsia », *Revue francophone des laboratoires*, N° 391, avr. 2007.
- [12] J. Olmer, « Typhus exanthématique et infections typhoïdes de la région marseillaise », *Thèse de médecine, Montpellier*, 1927.
- [13] P. Parola, C. Paddock, et D. Raoult, « Tick borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. », *ClinMicrobiol Rev. 2005;18:719–56.*
- [14] Y. Le Corroller, R. Neel, et R. Lecubarri, « Exanthemic typhus in the Sahara. », *Arch. Inst. Pasteur Alger. 48:125-130*, 1970.
- [15] G. Lemaire, « Fièvre boutonneuse et pseudo-typhus. », *Mal Inf 1ère éd.*, 8, 1935.
- [16] R. Marx, R. Neel, et H. Lafare, « Apropos of a small epidemic of historic typhus in Algeria. Contribution to the study of the value of serodiagnosis in a non-vaccinated community. », *Bull Soc Pathol Exot Filiales;59(2):172-7*, avr. 1966.
- [17] A. Ghassan, « Contribution à l'étude du typhus exanthématique en Algérie. à propos de 55 cas observés de 1968 à 1970 dans un service de maladies infectieuses du CHU d'El Kettar. », *Thèse de Doctorat en Médecine . Faculté de Médecine d'Alger.*, 1971.
- [18] M. Daoud, « Contribution à l'étude des aspects cliniques actuels du typhus exanthématique en Algérie. », *Thèse de Doctorat en Médecine.*, Faculté de Médecine d'Alger, 1968.
- [19] E. Sergent, « Etudes sur la fièvre méditerranéenne. Recherches expérimentales en 1907. », *Ann Inst Pasteur*, 22, 225-236., 1908.
- [20] B. Cheikh, « La contribution de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, à propos de 15 cas. Thèse de sciences médicales. », Université d'Alger, 1968.
- [21] A. Letaief, J. Souissi, H. Trabelsi, H. Ghanem, et L. Jemni, « Evaluation of clinical diagnosis scores for boutonneuse fever. », *Ann N Y A Sci. ;990:327-30*, 2003.
- [22] I. Bitam *et al.*, « First molecular detection of *R. conorii*, *R. aeschlimanii*, and *R. massiliae* in ticks from Algeria. », *Ann.N.Y. Acad. Sci. 1078:368–372.*, 2006.
- [23] I. Bitam *et al.*, « First molecular detection of *Rickettsia felis* in fleas from Algeria. », *Am J Trop Med Hyg ;74:532–535.*, 2006.
- [24] L. Dib, I. Bitam, M. Bensouilah, P. Parola, et D. Raoult, « First description of *Rickettsia monacensis* in *Ixodes ricinus* in Algeria. », 2009.
- [25] T. Kernif, D. Messaoudene, S. Ouahioune, P. Parola, D. Raoult, et I. Bitam, « Spotted fever group rickettsiae identified in *Dermacentor marginatus* and *Ixodes ricinus* ticks in Algeria. », 2012.
- [26] A. Renvoisé, J. Rolain, C. Socolovschi, et D. Raoult, « Widespread use of real-time PCR for rickettsial diagnosis. », *FEMS Immunol. Med. Microbiol. 64: 126–129.*, 2012.

- [27] N. Mouffok, C. Socolovschi, A. Benabdellah, A. Renvoisé, P. Parola, et D. Raoult, « PCR diagnosis of rickettsiosis on eschar swabs, Algeria. », *Emerg. Infect. Dis.* 17, 1968–1969., 2011.
- [28] C. Socolovschi, A. Renvoisé, P. Brouqui, P. Parola, et D. Raoult, « The use of eschar swabs for the diagnosis of African tick-bite fever. », 2012.
- [29] P. Parola et D. Raoult, « Les Rickettsioses. Du diagnostic à la thérapeutique. », *Éditions Scientifiques et Médicales*, 1998.
- [30] « Bulletin épidémiologique N° 8. », INSP. Algérie., 1985.
- [31] N. Mokrani, S. Tebbal, D. Raoult, et P.-E. Fournier, « Human rickettsioses in the Batna area, eastern Algeria. », *Ticks and Tick-borne Diseases* 3. 363–365, 2012.
- [32] M. Niang, P. Brouqui, et D. Raoult, « Epidemic typhus imported from Algeria. », *Emerg Infect Dis* ; 5: 716-8, 1999.
- [33] S. Tebbal, A. Benyahia, R. Ait Hamouda, B. Amrani, et H. Mahdjoub, « Sero-epidemiological study of rickettsioses in the Aures », 2004.
- [34] N. Mouffok, A. Benabdellah, H. Richet, J. Rolain, F. Razik, et D. Belamadani, « Reemergence of rickettsiosis in Oran, Algeria. », *Ann N Y AcadSci* ;1078:180–4, 2006.
- [35] N. Mouffok, « Profil clinico-épidémiologique de la Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne dans une région de l'Ouest algérien. », Oran, 2007.
- [36] N. Mokrani, P. Parola, S. Tebbal, M. Dalichaouche, A. Aouati, et D. Raoult, « Rickettsia aeschlimannii infection, Algeria. », *Emerg. Infect. Dis.* 14: 1814–1815, 2008.
- [37] H. Tissot-Dupont, « Histoire du typhus. », *Méd Mal Infect.* 25: 823-9., 1995.
- [38] M. Ngwamidiba, D. Raoult, et P.-E. Fournier, « Les Rickettsies : historique et actualité (1re partie). », *ANTIBIOTIQUES* 8 : 117-131., 2006.
- [39] K. Weiss, « The role of rickettsioses in history. », in D.H. Walker, « *Biology of rickettsial diseases* ». Boca Raton, CRC Press, ; 1-14., vol. 1, 1986.
- [40] W. Gerhard, « Gerhard on typhus fever », 23-août-1837.
- [41] P. Perine, B. Chandler, et D. Krause, « A clinico-epidemiological study of epidemic typhus in Africa. », *Clin Infect Dis* ; 14: 1149-58., 1992.
- [42] D. Raoult et D. Roux, « The body louse as a vector of reemerging human diseases. », *Clin Infect Dis* ;29 : 888- 9111., 1999.
- [43] J. Mc Dade, C. Shepard, M. Redus, V. Newhouse, et J. Smith, « Evidence of Rickettsia prowazekii infections in the United States. », *Am. J Trop Med Hyg* ; 29: 277-84., 1980.
- [44] A. Ackley et W. Peter, « Indigenous acquisition of epidemic typhus in the eastern United States. », *South Med J* ; 74: 245-7., 1981.
- [45] R. Duma, D. Sonenshine, et F. Bozeman, « Epidemic typhus in the United States associated with flying squirrels. », *JAMA* ; 245:2318-23., 1981.
- [46] I. Tarasevich, E. Rydkina, et D. Raoult, « Outbreak of epidemic typhus in Russia. », 1998.
- [47] J. Ndiokubwayo et D. Raoult, « Le typhus épidémique en Afrique. », *Médecine Tropicale* ; 59 : 181-192, 1999.
- [48] M. Erne, M. Chakroun, A. Letaief, et L. Jemni, « Particularités cliniques et biologiques du typhus exanthématique. », *La presse Med.* ; 24:1358-1359., 1995.
- [49] D. Raoult et al., « Survey of three bacterial louse-associated diseases among rural Andean communities in Peru: prevalence of epidemic typhus, trench fever, and relapsing fever. », *Clin Infect Dis* ; 29: 434-6., 1999.
- [50] M. Daoud, « Contribution à l'étude des aspects cliniques actuels du typhus exanthématique en Algérie. », *Thèse de Doctorat en Médecine . Faculté de Médecine d'Alger*, 1968.
- [51] B. Cheikh, « La contribution de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, à propos de 15 cas. », *Thèse de sciences médicales (Université d'Alger).*, 1968.
- [52] E. Sergent et L. Parrot, « Typhus exanthématique et conditions économiques. . », *Arch. Instit. Pasteur d'Algérie, t XIX n° 3, septembre*, 1941.
- [53] M. Rémond, « L'alimentation des indigènes et le typhus exanthématique. », *Arch. Instit Pasteur d'Algérie, t XIX, n°3, septembre .*, 1941.

- [54] G. Grenoilleau, « l'épidémie de typhus en Algérie (1941-1942-1943). », *Arch. Inst Pasteur d'Algérie*, t. XXII, n° 4, déc. 1944.
- [55] E. Sergent, M. Béguet, L. Parrot, et R. Horrenberger, « La prophylaxie du typhus exanthématique en temps d'épidémie et dans les périodes inter épidémiques en Algérie. », *Arch. Instit. Pasteur d'Algérie*, t. XXVII, n° 1, mars 1949.
- [56] Y. Le Corroller, R. Néel, et R. De Lecubarri, « Le typhus exanthématique au Sahara. », *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*, t. 48 : 125- 30., 1970.
- [57] J. Bernard, J. Bereni, et J. Hainaut, « Present Status of the rickettsioses in Algeria. », *Bull Soc Pathol Exot Filiales. Jul-Aug;56:620-8.*, 1963.
- [58] *Relevé épidémiologique mensuel 1994*, vol. VI. INSP Algérie.
- [59] *Relevé épidémiologique mensuel 1995*, vol. VI. INSP Algérie.
- [60] L. Gross, « How Charles Nicolle of the Pasteur Institute discovered that epidemic typhus is transmitted by lice: reminiscences from my years at the Pasteur Institute in Paris. », *Natl Acad Sci USA* ; 93 : 10539-40., 1996.
- [61] C. Nicolle, C. Comte, et E. Consei, « Transmission expérimentale du typhus exanthématique par le pou du corps. », *C R Acad Sci Paris* ; 146 : 486-9., 1909.
- [62] S. Von prowazek, « Aetiologische Untersuchungen über den Fleck-typhus in Serbien 1913 und Hamburg 1914. », *Beitr Klin Infektionskr* ; 4 : 5-8., 1914.
- [63] H. Mooser, « Rickettsia typhi (Wolbach and Todd 1920 Philip 1943), a synonym of Rickettsia prowazeki Rocha Lima 1916. », *Arch. Inst. Pasteur Tunis* 36: 301-306., 1916.
- [64] H. Da rocha-lima, « Zur Aetiologie des Fleckfiebers. », *Berl Klin Wochenschr.* 53 : 567., 1916.
- [65] N. Brill, « A study of seventeen cases of a disease clinically resembling typhoid fever, but without the Widal reaction; together a short review of the present status of the serodiagnosis of typhoid fever. », *New York Med. J.* 67: 48 et 77., 1898.
- [66] N. Brill, « An acute infectious disease of unknown origin. », *a clinical study based on 221 cases. Am J Med Sci* ; 139 : 484., 1910.
- [67] H. Zinsser et M. Castaneda, « On the isolation from a case of Brill's disease of a typhus strain resembling the European type. », *N.Engl.J.Med.* 209:815-819., 1933.
- [68] E. Maxey, « Some observation on the so-called spotted fever of Idaho. », *Med. Sentinel* 7: 433-438., 1899.
- [69] H. Ricketts, « Some aspects of Rocky Mountain spotted fever as shown by recent investigations. », *Med.Rec.* 843-855., 1909.
- [70] H. Ricketts, « A microorganism which apparently has a specific relationship to Rocky Mountain spotted fever. », *J. A. M. A.* 52 : 379-380., 1909.
- [71] S. Wolbach, « The etiology of Rocky Mountain spotted fever. A preliminary report. », *J. Med. Res.* 34: 121-128., 1916.
- [72] A. Conrath et A. Bruch, « Une fièvre éruptive observée en Tunisie. », *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filiales* 8:492-496., 1910.
- [73] P. Brouqui, B. Toga, et D. Raoult, « La fièvre boutonneuse méditerranéenne en 1988. », *Med Mal Infect*, 6/7, pp. 323-328., 1988.
- [74] D. Olmer, « Sur une infection épidémique, avec exanthème de nature indéterminée », *Marseille Medical* ; 22:1291—3., 1925.
- [75] P. Durand et F. Conseil, « Transmission expérimentale de la fièvre boutonneuse par *Rhipicephalus sanguineus*. », *Arch. Inst. Pasteur Tunis* 20: 54., 1931.
- [76] G. Blanc et J. Caminopétros, « Le virus de la fièvre boutonneuse (fièvre exanthématique) provenant du sang des malades ou de l'organisme de la tique est filtrable. », *C R hebdo séance Acad Sci g*, 192 (23), 1504-1505., 1931.
- [77] G. Blanc et J. Caminopétros, « Etudes épidémiologiques et expérimentales sur la fièvre boutonneuse faites à l'Institut Pasteur d'Athènes. », *Arch Institut Pasteur Tunis a*, 20 (4), 342-394., 1932.
- [78] G. Blanc et J. Caminopétros, « Le virus de la fièvre boutonneuse est héréditaire chez la tique *Rhipicephalus sanguineus*. », *C R hebdo séance Acad Sci f*, 192 (25), 1682-1684., 1931.

- [79] E. Brumpt, « Longévité du virus de la fièvre boutonneuse (*Rickettsia conorii* n.sp) chez la tique *Rhipicephalus sanguineus*. », *C R Soc Biol*, 110, 1119., 1932.
- [80] H. . Ricketts, « The study of Rocky Mountain spotted fever (tick fever?) by mean of animal inoculation. A preliminary communication. », *J. Am. Med. Assoc.* 47 : 33-36, 1906.
- [81] H. . Ricketts et Wilder, « The etiology of the typhus fever (tabardillo) of Mexico City. », *JAMA* 54:463-467., 1910.
- [82] E. Weil et A. Felix, « Zur serologischen Diagnose des Fleckfiebers. », *Wien. Klin. Wochenschrift* 29: 33-35., 1916.
- [83] P. Brouqui, M. Rousseau, M. Drancourt, et D. Raoult, « Traitement des rickettsioses éruptives. », *Bull.Soc.Pathol.Exot.Filial.*; 86:336-41., 1993.
- [84] J. Smadel, E. Jackson, et A. Cruise, « Chloromycetin in experimental rickettsial infections », *J Immunol.* 62: 49-65, 1949.
- [85] H. Janbon, L. Bertrand, et C. Conseil, « Le traitement de la Fièvre boutonneuse par la chloromycétine. », *Presse Méd.* 57: 1026-1028., 1949.
- [86] P. Giroud, « Comment se présentent actuellement les infections rickettsiennes ou proches. », *Presse Médicale* 76, N° 6 Février., 1968.
- [87] P. Le Gac et M. Rouby, « L'auréomycine dans le traitement de la Fièvre boutonneuse en Afrique équatoriale. », *Bull. Soc. Path. Exot.* 43/ 6786681., 1950.
- [88] E. Payne, E. Sharp, et J. Kmandt, « Treatment of epidemic typhus with chloromycetin », *Trans R Soc Trop Med Hyg* ; 42 : 163, 1948.
- [89] J. Smadel, A. Leon, et H. J. Ley, « Chloromycetin in the treatment of patients with typhus fevre », *Proc Soc Exper Biol Med.* 68; 12, 1948.
- [90] H. Groot, « Typhus-syndrome and chloromycetin », *Rev San Mil Columbia.* 1 : 27, 1950.
- [91] D. Raoult, M. Jean-Pasteur, et B. Xeridat, « La fièvre boutonneuse méditerranéenne. A propos de 154 cas récents. », *Sem. Dermatol. Venerol.*, 110, pp. 909-914., 1983.
- [92] P. Brouqui, F. Bacellar, G. Barenton, R. Birtles, A. Bjoersdorff, et J. Blanco, « Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe », *Clin. Microbiol. Infect.* 10(12) : 1108-1132, 2004.
- [93] B. La Scola et D. Raoult, « Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases », *J. Clin. Microbiol.* 35(11) 2715-2727., 1997.
- [94] D. Raoult et M. Drancourt, « Antimicrobial therapy of Rickettsial disease. », *Antimicrob Agents Chemother*, 35(12), 2457-62., 1991.
- [95] D. Raoult, J. Arzouni, M. Jambon, J. Beytout, et O. Ramousse, « Western blot a seroepidemiologic tool for detecting foci of Mediterranean spotted fever. », *Eur J Epidemiol* ; 10 : 37-40., 1994.
- [96] D. Raoult, B. Toga, S. Dunan, B. Davoust, et M. Quilici, « Mediterranean spotted fever in the South of France; serosurvey of dogs. », *Trop Geogr Med. Sep*; 37(3): 258-60, 1985.
- [97] A. Renvoisé et D. Raoult, « Quoi de neuf sur les rickettsioses ? », *Rev Med Interne*, doi: 10.1016/j.revmed.03.001, 2009.
- [98] M. Ngwamidiba, D. Raoult, et P.-E. Fournier, « Les Rickettsies : caractères microbiologiques, identification, relations avec les arthropodes, pathogénie des infections (2e partie) », *ANTIBIOTIQUES* ; 8 : 166-174, 2006.
- [99] D. Raoult, « Rickettsioses, Ehrlichioses, and Q fever. », In: Scheld, W.M.; Whitley, R.J.; Marra, C.M., 2004.
- [100] P. Parola, B. Davoust, et D. Raoult, « Tick- and flea- borne rickettsial emerging zoonoses », *Vet. Res.* 36(3) 469-492., 2005.
- [101] E. Weiss et J. Moulder, « Order I.Rickettsiales », *Bergey's manual of systematic bacteriology.* 1 ed. Baltimore: Williams & Wilkins; : 687-703., p. 1984.
- [102] V. Roux, M. Bergoin, N. Lamaze, et D. Raoult, « Reassessment of the taxonomic position of *Rickettsiella grylli*. », *Int J Syst Bacteriol* ; 47 : 1255-7., 1997.
- [103] W. Weisburg, M. Dobson, et J. Samuel, « Phylogenetic diversity of the rickettsiae. », *J Bacteriol* ; 171 : 4202-6., 1989.

- [104] D. Raoult, P.-E. Fournier, M. Ereemeeva, S. Graves, D. Kelly, et J. Oteo, « Naming of Rickettsiae and rickettsial diseases », *Ann. N Y Acad. Sci.* 1063 1-12., 2005.
- [105] H. Ogata, B. La Scola, S. Audic, P. Renesto, G. Blanc, et C. Robert, « Genome sequence of Rickettsia bellii illuminates the role of amoebae in gene exchanges between intracellular pathogens », *PLoS Genet.* 2(5) e-76., 2006.
- [106] P. Renesto, H. Ogata, S. Audic, J. Claverie, et D. Raoult, « Some lessons from Rickettsia genomics », *FEMS Microbiol. Rev.* 29(1) 99-117., 2005.
- [107] V. Merhej, C. Notredame, M. Royer-Carenzi, P. Pontarotti, et D. Raoult, « The rhizome of life: the sympatric Rickettsia felis paradigm demonstrates the random transfer of DNA sequences. », *Mol. Biol. Evol.* 28: 3213–3223., 2011.
- [108] D. Walker, N. Ismail, J. Olano, G. Valbuena, et J. McBride, « Pathogenesis, Immunity, Pathology, and Physiopathology in Rickettsial Diseases. », in *Rickettsial Disaeses. Informa Healthcare : 15-26.*, Raoult D, Parola P, 2007.
- [109] J. Martinez et P. Cossart, « Early signaling events involved in the entry of Rickettsia conorii into mammalian cells. », *J Cell Sci ; 117(Pt 21) : 5097- 106.*, 2004.
- [110] P. Renesto, P. Dehoux, E. Gouin, L. Touqui, P. Cossart, et D. Raoult, « Identification and characterization of a phospholipase D-superfamily gene in rickettsiae. », *J Infect Dis ; 188 : 1276-83.*, 2003.
- [111] N. Teyssere, C. Chiche-Portiche, et D. Raoult, « Intracellular movements of Rickettsia conorii and R. typhi based on actin polymerization », . *Res Microbiol ; 143 : 821-9.*, 1992.
- [112] M. Ereemeeva, G. Dasch, et D. Silverman, « Quantitative analyses of variations in the injury of endothelial cells elicited by 11 isolates of Rickettsia rickettsii. », *Clin Diagn Lab Immunol ; 8 : 788-96.*, 2001.
- [113] M. Davidson, E. Breitschwerdt, et D. Walker, « Vascular permeability and coagulation during Rickettsia rickettsii infection in dogs. », *Am J Vet Res ; 51 : 165-70.*, 1990.
- [114] D. Walker, H. Hawkins, et p Hudson, « Fulminant Rocky Mountain spotted fever. Its pathologie characteristics associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. », *Arch.Pathol. Lab. Med.* 107:121-125., 1983.
- [115] C. Helmick, K. Bernard, et L. D'Angelo, « Rocky mountain spotted fever: clinical, laboratory, and epidemiological features of 262 cases. », *J Infect Dis ; 150 : 480-8.*, 1984.
- [116] M. Drancourt, D. Raoult, J. Harlé, H. Chaudet, F. Addad, et C. Charrel, « Biological variations in 412 patients with Mediterranean spotted fever », *Ann N Y Acad Sci ;245 :2318-2323*, 1990.
- [117] M. Elghetany et D. Walker, « Hemostatic changes in Rocky Mountain spotted fever and Mediterranean spotted fever. », *Am J Clin Pathol ; 112 : 159-68.*, 1999.
- [118] E. Gouin, C. Egile, P. Dehoux, V. Villiers, J. Adams, et F. Gertier, « The RickA protein of Rickettsia conorii activates the Arp2/3 complex », *Nature* 27(6973) 457-461., 2004.
- [119] B. Davoust, O. Mediannikov, J. Marie, C. Socolovschi, P. Parola, et D. Raoult, « Are vertebrates reservoir hosts or Rickettsia ? », *Bull.Acad.Vet.France*, 2010.
- [120] P. Parola et D. Raoult, « Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat », *Clin. Infect. Dis.* 32(6) 897-928., 2001.
- [121] C. Paddock, J. Sumner, J. Comer, S. Zaki, C. Goldsmith, et J. Goddard, « Rickettsia parkeri: a newly recognized cause of spotted fever rickettsiosis in the United States », *Clin. Infect. Dis.* 38 805-811., 2004.
- [122] E. Angelakis *et al.*, « Scalp eschar and neck lymphadenopathy caused by Bartonella henselae after tick bite. », *Clin.Infect.Dis.*, 2010.
- [123] J. Caron, J. Rolain, F. Mura, B. Guillot, D. Raoult, et D. Bessis, « Rickettsia sibirica subsp. mongolitimonae infection and retinal vasculitis. », *Emerg Infect Dis ;14:683–4.*, 2008.
- [124] P. Fournier, C. Allombert, Y. Supputamongkol, G. Caruso, P. Brouqui, et D. Raoult, « Aneuruptive fever associated with antibodies to Rickettsia helvetica in Europe and Thailand. », *J Clin Microbiol ;42:816–8.*, 2004.
- [125] K. Nilson, K. Elfving, et C. Pahlson, « Rickettsia helvetica in patient with meningitis, Sweeden », *Emerg Infect Dis ;*, 2010.

- [126] B. La Scola, S. Meconi, F. Fenollar, J. Rolain, V. Roux, et D. Raoult, « Emended description of *Rickettsia felis* (Bouyer et al., 2001), a temperature-dependent cultured bacterium », *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 52(Pt 6) 2035-2041., 2002.
- [127] P. Parola, R. Miler, P. Mc Daniel, S. Telford, C. Wongsrichanalai, et D. Raoult, « Emerging rickettsioses of the Thai-Myanmar border », *Emerg. Infect. Dis.* 9 592-595., 2003.
- [128] C. Paddock, S. Zaki, T. Koss, J. J. Singleton, J. Sumner, et J. Comer, « Rickettsialpox in New York City: a persistent urban zoonosis », *Ann. NY Acad. Sci.* 990 36-44., 2003.
- [129] M. Ozturk, T. Gunes, C. Coker, et S. Radulovic, « Rickettsialpox in Turkey, Emerg. », *Infect. Dis.* 9(11) 1498-1499., 2003.
- [130] P. Parola, Vogelaers, C. Roure, F. Janbon, et D. Raoult, « Murine typhus in travelers returning from Indonesia », *Emerg. Infect. Dis.* 4(4) 677-680., 1998.
- [131] A. Gikas, S. Doukakis, J. Padiaditis, S. Kastanakis, A. Psaroulaki, et Y. Tselentis, « Murine typhus in Greece: epidemiological, clinical, and therapeutic data from 83 cases. », *Trans R Soc Trop Med Hyg* ;3:250-3., 2002.
- [132] L. Houhamdi, P.-E. Fournier, R. Fang, H. Lepidi, et D. Raoult, « An experimental model of human body louse infection with *Rickettsia prowazekii* », *J. Infect. Dis.* 186(11) 1639-1646., 2002.
- [133] G. Vestris, J. Rolain, P.-E. Fournier, M. Birg, M. Enea, et J. Patrice, « Seven years' experience of isolation of *Rickettsia* spp. from clinical specimens using the shell vial cell culture assay », *Ann. NY Acad. Sci.* 990, 371-374., 2003.
- [134] S. Chapman *et al.*, « spotted fever in the United States, 1997- 2002 », *in press*, 2005.
- [135] P.-E. Fournier et D. Raoult, « Suicide PCR on skin biopsy specimens for diagnosis of rickettsioses », *J. Clin. Microbiol.* 42(8) 3428-3434., 2004.
- [136] P. Fournier et D. Raoult, « Rickettsioses eruptives », vol. 336, avr. 1996.
- [137] L. Beati et D. Raoult, « Quand penser à une rickettsiose », vol. 102, n° 10, p. 8-12, 1995.
- [138] V. Roux et D. Raoult, « Body lice as tools for diagnosis and surveillance of reemerging diseases », *J. Clin. Microbiol.* 37(3) 596-599., 1999.
- [139] E. Botelho-Nevers, C. Socolovschi, D. Raoult, et P. Parola, « Treatment of *Rickettsia* spp. infections: a review. », *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 10: 1425-1437., 2012.
- [140] D. Raoult, P. Rousselier, V. Galicher, R. Perez, et J. Tamalet, « In vitro susceptibility of *Rickettsia conorii* to ciprofloxacin as determined by suppressing lethality in chicken embryos and by plaque assay. », *Antimicrob Agents Chemother* ; 29(3):424-425., 1986.
- [141] J. Rolain, M. Maurin, G. Vestris, et D. Raoult, « In vitro susceptibilities of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials, *Antimicrob.* », *Agents Chemother.* 42(7) 1537-1541., 1998.
- [142] w Tantibhedhyangkul, E. Angelakis, N. Tongyoo, P. Newton, C. Moore, et R. Phetsouvanh, « Intrinsic fluoroquinolone resistance in *Orientia tsutsugamushi*. », *Int J Antimicrob Agents* ; 35(4):338-341., 2010.
- [143] H. Laferl, P. Fournier, G. Seiberl, H. Pichler, et D. Raoult, « Murine typhus poorly responsive to ciprofloxacin: a case report. », *J Travel Med* ; 9(2):103-104., 2002.
- [144] K. Mokrani, « Le Typhus exanthématique à Batna : Etude serologique et place parmi les Rickettsioses éruptives. », Thèse de DESM, Faculté de Médecine de Batna, 2008.
- [145] N. Mouffok, P. Parola, H. Lepidi, et D. Raoult, « Mediterranean spotted fever in Algeria-new trends. », *Int J Infect Dis.* ;13(2):227-35., mars 2009.
- [146] A. Letaief, H. Tissot-Dupont, F. Bahri, M. Ernez, D. Raoult, et L. Jemni, « Etude séro-épidémiologique chez 300 malades fébriles hospitalisés dans un service de médecine et maladies infectieuses. », *Méd Mal Infect* ; 27, *RICAI*:663-6, 1997.
- [147] M. Meskini, L. Beati, A. Benslimani, et D. Raoult, « Seroepidemiology of rickettsial infections in Morocco. », *Eur J Epidemiol*;11:655-660., 1995.
- [148] P. Crespo, « Mediterranean spotted fever: case series of 24 years (1989-2012) in Portugal. », [10.1186/s40064-015-1042-3](https://doi.org/10.1186/s40064-015-1042-3) PMID: PMC4469589.
- [149] D. Raoult, H. Tissot-Dupont, P. Caraco, P. Brouqui, M. Drancourt, et C. Charrel, « Mediterranean spotted fever in Marseilles : descriptive epidemiology and the influence climatic factors. », *Eur Jidemiol*;8:192-197, 1992.

- [150] M. Piras, G. Calia, F. Saba, C. Gakis, et G. Andreoni, « Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in male patients with Mediterranean spotted fever in Sardinia. », *J.Infect.Dis.* 147:607608, 1983.
- [151] M. Tinelli, A. Maccabruni, G. Michelone, et A. Zambelli, « Mediterranean spotted fever in Lombardy: an epidemiological, clinical and laboratory study of 76 cases in the years 1977-1986. », *Eur J Epedemiol*, 5, 516-20., 1989.
- [152] M. Tringali, C. Occhino, S. Mansueto, D. Walker, et D. Raoult, « Fièvre boutonneuse méditerranéenne diagnostiquée pendant la saison froide: quatre cas. », *Med et Mal Inf* 1986-3-183 à 184., 1986.
- [153] P. Parola, « Mediterranean spotted fever: new trends and new questions. », *Médecine et maladies infectieuses* 38 S39–S40, 2008.
- [154] L. Solano-Gallego *et al.*, « Febrile illness associated with Rickettsia conorii infection in dogs from Sicily. », *Emerg. Infect. Dis.* 12:1985–1988., 2006.
- [155] M. Levin, L. Killmaster, et G. Zemtsova, « Domestic dogs (Canis familiaris) as reservoir hosts for Rickettsia conorii. », *Vector Borne Zoonotic Dis.* 12:28–33., 2012.
- [156] P. Parola, C. Socolovschi, et D. Raoult, « Deciphering the relationships between Rickettsia conorii and Rhipicephalus sanguineus in the ecology and epidemiology of Mediterranean spotted fever. », *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1166:49–54., 2009.
- [157] A. Znazen, J. Rolain, N. Hammami, A. Hammami, M. Ben jema, et D. Raoult, « Rickettsia felis Infection, Tunisia », *Emerg Infect Dis.* 12(1): 138–140., janv. 2006.
- [158] D. Raoult, G. Lepeu, P. De Micco, J. San Marco, P. Weiller, et H. Gallais, « Recrudescence de la fièvre boutonneuse méditerranéenne dans le sud de la France. Mediterranee », *Med ; 3* :102-103., 1984.
- [159] B. Font-Creus *et al.*, « Mediterranean spotted fever: a cooperative study of 227 cases. », *Rev Infect Dis. Sep-Oct;7(5):635-42*, 1985.
- [160] D. Harre, H. Gazel, et F. Moriconi- Hebrard, « Les nouveaux territoires urbains d’Afrique de l’Est », *Territoire en mouvement*, oct. 2015.
- [161] N. Agharmiou-Rahmoun, « Tizi-Ouzou, formation d’une ville dans un hinterland rural des plus denses d’Algérie », *Territoire en mouvement Revue de géographie et aménagement*, 33 2017.
- [162] E. Antón, B. Font-Creus, T. Muñoz, I. Sanfeliu, et F. Segura, « Clinical and laboratory characteristics of 144 patients with mediterranean spotted fever. », *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*; 22(2):126-8., 2003.
- [163] A. Martin Farfan, C. Juarez Fernandez, F. Calbo-Torrecillas, J. Porras Ballestro, M. Diaz Recio, et Bermundez Recio, « Clinico-epidemiological study of 164 cases of boutonneuse fever. », *Rev Clin Esp*, 176, 333-9., 1985.
- [164] B. Font-Creus, E. Espejo-Arenas, T. Munoz-Espin, S. Uriz-Urzaiz, F. Bella-Cueto, et F. Segura-Porta, « Mediterranean boutonneuse fever. Study of 246 cases. », 1991.
- [165] R. De Sousa, S. Nobrega, F. Bacellar, et J. Torgal, « Mediterranean spotted fever in Portugal: risk factors for fatal outcome in 105 hospitalized patients. », *Ann N Y Acad Sci* 2003;990: 285–94.
- [166] R. Soussa *et al.*, « Host- and microbe-related risk factors for and pathophysiology of fatal Rickettsia conorii infection in Portuguese patients. », *J. Infect. Dis.*198:576–585., 2008.
- [167] N. Boudebouch *et al.*, « spotted fever group rickettsioses documented in Morocco », *Clin. Microbiol. Infect.* 10.1111/j.1469-2008.02276.x, déc. 2009.
- [168] I. Baltadzhiev et N. Popivanova, « Some epidemiological features of the Mediterranean spotted fever re-emerging in Bulgaria. », *Folia Med. (Plovdiv.)* 54:36–43., p. 2012.
- [169] A. Germanakis, A. Psaroulaki, A. Gikas, et Y. Tselentis, « Mediterranean spotted fever in Crete, Greece: clinical and clinical and therapeutic data of 15 consecutive patients. », *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1078:263–269., 2006.
- [170] D. Olmer et J. Olmer, « La fièvre boutonneuse, fièvre exanthématique du littoral méditerranéen. », in *Tropical Diseases.*1910;10:759-764. 5., 1933.
- [171] D. Raoult, P.-E. Fournier, F. Fenollar, M. Jensenius, T. Prioe, et J. De pina, « Rickettsia africae, a tick-borne pathogen in travelers to sub-Saharan », *Africa. N Engl J Med* ;344:1504–10., 2001.

- [172] P.-E. Fournier, F. Gouriet, P. Brouqui, F. Lucht, et D. Raoult, « Lymphangitis-associated rickettsiosis (LAR), a new rickettsiosis caused by *Rickettsia sibiricomongolotimonae*. Seven new cases and review of the literature. », *Clin Infect Dis* ;40:1435–44., 2005.
- [173] P. Parola *et al.*, « Warmer weather linked to tick attack and emergence of severe rickettsioses. », *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2, e338, 2008.
- [174] F. Kuloglu, J. Rolain, B. Aydoslu, F. Akata, M. Tugrul, et D. Raoult, « Prospective evaluation of rickettsioses in the Trakya (European) region of Turkey and atypic presentations of *Rickettsia conorii*. », *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1078:173–175., 2006.
- [175] J. Bartolome, S. Lorente, N. Hernandez-Perez, E. Martinez-Alfaro, A. Marin-Ors, et M. Crespo, « Clinical and epidemiological study of spotted fever group rickettsiosis in Albacete, Spain. », *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 23:194–196., 2005.
- [176] G. Dermatino, P. Narciso, C. Struglia, F. Zechini, et G. Visco, « Therapeutic experience in the treatment of *Rickettsia conorii* infection with single dose of doxycycline. », *Clin Ther*, 97, 59-62., 1981.
- [177] F. Smaoui *et al.*, « Les formes neurologiques de la rickettsiose », *Médecine et maladies infectieuses* 44, 48-50, 2014.
- [178] L. Marih, M. Sodqi, A. Chakib, et H. Himmich, « Formes graves de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. A propos de 19 cas. », *Med Mal Infect* 34 S130-S169, 2004.
- [179] D. Raoult, H. Gallais, A. Ottomani, J. Resch, D. Tichadou, et P. De Micco, « Malignant form of Mediterranean boutonneuse fever. 6 cases. », *Presse Med* ; 12(38):2375-2378., 1983.
- [180] M. Bitsori, E. Galanakis, C. Papadakis, et S. Sbyrakis, « Facial nerve palsy associated with *Rickettsia conorii* infection. », *Arch Dis Child* ;85: 54–5., 2001.
- [181] K. Spengos, G. Stouaraitis, K. Voumvourakis, T. Zambelis, et N. Karandreas, « Motor and sensory polyneuritis with distal conduction failure as uncommon complication of an acute *Rickettsia conorii* infection. », *J Neurol Sci* ;234(1–2):113–6., 2005.
- [182] S. Caroleo, C. Longob, D. Pirritano, R. Nistico, P. Valentino, et M. Iocco, « A case of acute quadriplegia complicating Mediterranean spotted fever. », *Clin Neurol Neurosurg* ;109:463–5., 2007.
- [183] D. Tsiachris, M. Deutsch, D. Vassilopoulos, R. Zafiropoulou, et A. Archimandritis, « Sensorineural hearing loss complicating severe rickettsial diseases: Report of two cases. », *Journal of Infection* 56, 74e76, 2008.
- [184] C. Colomba, L. Saporito, V. Polara, R. Rubino, et L. Titone, « Mediterranean spotted fever: clinical and laboratory characteristics of 415 Sicilian children. », *BMC Infect. Dis.* 6:60. doi:10.1186/1471-2334-6-60., 2006.
- [185] F. Kuloglu, J. Rolain, F. Akata, C. Eroglu, A. Celik, et P. Parola, « Mediterranean spotted fever in the Trakya region of Turkey. », *Ticks Tick Borne Dis.* 3:298–304., 2012.
- [186] B. Charra, J. Berrada, A. Hachimi, I. Judate, H. Nejmi, et S. Motaouakki, « Un cas fatal de fièvre boutonneuse méditerranéenne. », *Med Mal Infect* ;35: 4–5, 2005.
- [187] K. Silpapojakul, C. Ukkachoke, et S. Krisanapan, « Rickettsial meningitis and encephalitis. », *Arch Intern Med* ;9:1753–7., 1991.
- [188] T. Vander, M. Medvedovsky, S. Valdman, et Y. Herishanu, « Facial paralysis and meningitis caused by *Rickettsia typhi* infection. », *Scand J Infect Dis* ;11-12:886–7., 2003.
- [189] D. Drevets, P. Leenen, et R. Grenfield, « Invasion of the central nervous system by intracellular bacteria. », *Clin Microbiol Rev* ;2:323–47., 2004.
- [190] F. Rombola, « Mediterranean spotted fever presenting as an acute pancreatitis. », *Acta Gastroenterol. Belg.* 74:91–92., 2011.
- [191] L. Schmulewitz *et al.*, « Splenic rupture and malignant Mediterranean spotted fever. », *Emerg. Infect. Dis.* 14:995–997., 2008.
- [192] C. Colomba *et al.*, « Atrial fibrillation in Mediterranean spotted fever. », *J. Med. Microbiol.* 57:1424–1426., 2008.
- [193] P. Belissima, S. Bonfante, G. La Spina, M. Turturici, G. Bellicila, et D. Tricoli, « Complications of mediterranean spotted fever. », *Infez Med.* ;9(3): 158-62, sept. 2001.

- [194] H. Ben Brahim *et al.*, « Une fièvre boutonneuse méditerranéenne compliquée d'une embolie pulmonaire. », *La Revue de médecine interne* 27 973–975, 2006.
- [195] A. Cascio *et al.*, « Coronary involvement in Mediterranean spotted fever. », *New Microbiol.* 34:421–424., 2011.
- [196] D. Walker, C. Paletta, et B. Cain, « Pathogenesis of myocarditis in Rocky Mountain spotted fever. », *Arch. Pathol. Lab. Med.* 104:171-174., 1980.
- [197] M. Leyes et M. Gamundi, « Fiebre botonosa mediterranea. Observaciones sobre 23 casos. », *Med Clin (Barc)* ;81:890–2., 1983.
- [198] A. Marin, C. Juarez, et C. Astudio, « clinic-epidemiologicde 164 casos de fiebre botonosa. », *Rev Clin Esp* ;176:333–9., 1985.
- [199] D. Raoult, P. Zucchelli, P. Weiller, C. Charrel, J. San Marco, et H. Gallais, « Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseilles », *J Infect* 1986;12:111–6., 1984 1983.
- [200] C. Merle, A. Sotto, C. Barbuat, et J. Jourdan, « Anomalies biologiques au cours de la fièvre boutonneuse méditerranéenne », à propos de 16 cas. *Méd Mal Infect.* 28, No Spécial : 400-1, 1998.
- [201] D. Ibrahim Montasser *et al.*, « Acute renal failure as a complication of Mediterranean spotted fever », *Nephrologie & Thérapeutique* 7 245–247, 2011.
- [202] M. Rezgui, E. Guerot, N. Deye, B. Patri, et J. Labrousse, « Insuffisance respiratoire aiguë au cours d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne. », *Réanimation Urgences.Mai, Volume 6,n°3.*, 1997.
- [203] A. Malezieux, C. Zur, V. Queyrel, E. Cua, J. Fuzibet, et N. Tieulie, « Chorioretinite révélant une fièvre boutonneuse méditerranéenne. », [dx.doi.org/10.1016/j.revmed.10.202](https://doi.org/10.1016/j.revmed.10.202), 2012.
- [204] M. Khairallah *et al.*, « Anterior Ischemic Optic Neuropathy Associated With Rickettsia Conorii Infection. », *Journal of Neuro-Ophthalmology* 2004;111:529–34.
- [205] A. Agahan, J. Torres, P. Fuentes-Páez, H. Martínez-Osorio, A. Orduña, et M. Calonge, « Intraocular inflammation as the main manifestation of Rickettsia conorii infection », *Clin Ophthalmol.* 2011; 5: 1401–1407.
- [206] N. Abroug, S. Khochtali, R. Khaloun, A. Mahmoud, S. Attia, et M. Khairallah, « Ocular manifestations Rickettsial Disease. », *J Infect Dis and Therapy.* ISSN : 2332- 0877.
- [207] N. Bourla et A. Alhalel, « Ocular manifestations of rickettsial diseases. », *Harefuah Nov*; 144(11)772-3, 823., 2005.
- [208] J. Zavala-Velasquez, J. Sosa-Ruiz, J. Zavala-Castro, B. Jimenez- Delgadillo, I. Vado-Solis, et R. Sanchez-Elias, « Rickettsia felis in Yucatan. », *Lancet.*356:1079–80., 2000.
- [209] E. Demonchya *et al.*, « À propos d'un cas d'infection à Rickettsia felis », *La Revue de médecine interne* 31S S84–S193, 2010.
- [210] A. Lindblom, K. Severinson, et K. Nilsson, « Rickettsia felis infection in Sweden: Report of two cases with subacute meningitis and review of the literature. », *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* 2010, 2010.
- [211] I. Salva, R. De Sousa, et C. Gouveia, « Rickettsial meningitis », *BMJ Case Rep.: bcr2013203283.*, 2014.
- [212] M. Schriefer, J. Sacci, J. Dulmer, M. Bullen, et A. Azad, « Identification of a novel rickettsial infection in a patient diagnosed with murine typhus. », *J Clin Microbiol.* ;32:949–54., 1994.
- [213] C. Rovey et D. Raoult, « Mediterranean spotted fever. », *Infect. Dis. Clin. North Am.* 22(3):515–530., 2008.
- [214] M. Amaro, F. Bacellar, et A. Franca, « Report of eight cases of fatal and severe mediterranean spotted fever in Portugal. . », *Ann N Y Acad Sci*, 990, 331-43, 2003.
- [215] E. Botelho-Nevers, C. Foucault, H. Lepidi, et P. Brouqui, « Cerebral infarction: an unusual complication of Mediterranean spotted fever. », *Eur. J. Intern. Med.* 16:525–527., 2005.
- [216] A. Papa, V. Dalla, A. Petala, H. Maltezou, et E. Maltezos, « Fatal Mediterranean spotted fever in Greece. », *Clin. Microbiol. Infect.* 16:589– 592., 2010.
- [217] K. Tzavella, Y. Chatzizisis, A. Vakali, K. Mandraveli, D. Zioutas, et Alexiou- Daniel, « Severe case of Mediterranean spotted fever in Greece with predominantly neurological features. », *J. Med. Microbiol.* 55:341– 343., 2006.

- [218] F. Bacellar, R. Soussa, A. Santos, M. Santos-Silva, et P. Parola, « Boutonneuse fever in Portugal: 1995—2000. Data of a State Laboratory. », *Eur J Epidemiol* ; 18:275—7., 2003.
- [219] F. Ségura, « Primary HIV type-1 infection misdiagnosed as Mediterranean spotted fever », *Eur. j. clin. microbiol. infect. dis*, vol. 21, no6, pp. 478-479, 2002.
- [220] G. Giammanco, G. Vitale, S. Mansueto, G. Capra, M. Pia Caleca, et P. Ammatuna, « Presence of *Rickettsia conorii* subsp. *Isrelensis*, the causative agent of israeli spotted fever in Sicily, Italy, ascertained in a retrospective study. », *J Clin Microbiol*, 43(12) 6027-6031., 2005.
- [221] H. Ogata, P. Renesto, S. Audic, C. Robert, G. Blanc, et P.-E. Fournier, « The genome sequence of *Rickettsia felis* identifies the first putative conjugative plasmid in an obligate intracellular parasite. », *PLoS Biol*. 3:e248., 2005.
- [222] K. Hechemy, D. Raoult, C. Eisemann, Y. Han, et J. Fox, « Detection of antibodies to *Rickettsia conorii* with a latex agglutination test in patients with Mediterranean spotted fever. », *J Infect Dis*.153:132–5., 1986.
- [223] T. Whitman, A. Richards, C. Paddock, C. Tamminga, P. Sniezek, et J. Jiang, « *Rickettsia parkeri* infection after tick bite, Virginia. », *Emerg Infect Dis* ;13:334–6., 2007.
- [224] A. Richards, « Worldwide detection and identification of new and old rickettsiae and rickettsial diseases. », *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2012.
- [225] Y. Bechah, C. Socolovschi, et D. Raoult, « Identification of rickettsial infections by using cutaneous swab specimens and PCR. », *Emerg. Infect. Dis*. 17, 83–86., 2011.
- [226] F. Khrouf *et al.*, « Molecular diagnosis of *Rickettsia* infection in patients from Tunisia. », *Ticks Tick-borne Dis.*, <http://dx.doi.org/10.1016>, Fev 2016.
- [227] J. Wang *et al.*, « Diagnosis of Queensland tick typhus and African tick bite fever by PCR of lesion swabs. », *Emerg. Infect. Dis*. 15, 963–965. DOI: 10.3201/eid1506.080855, 2009.
- [228] N. Le Viet *et al.*, « Use of eschar swabbing for the molecular diagnosis and genotyping of *Orientia tsutsugamushi* causing scrub typhus in Quang Nam province, Vietnam. », *PLoS Negl Trop Dis* 11(2): e0005397, 2017.
- [229] Z. Hattab *et al.*, « Rickettsioses dans le centre tunisien : étude prospective chez 380 patients hospitalisés pour fièvre aiguë inexpliquée », [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(14\)70231-8](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(14)70231-8) *Get rights and content*.
- [230] A. Lindblom, « Seroreactivity for spotted fever rickettsiae and co-infections with other tick-borne agents among habitants in central and southern Sweden. », *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*.32(3):317-23. doi: 10.1007/s10096-012-1742-3, mars 2013.
- [231] M. Kennou et E. Edlinger, « Current data on rickettsial diseases in Tunisia », p. 427-33, déc-1984.
- [232] A. Letaief *et al.*, « Seroepidemiological survey of rickettsial infections among blood donors in central Tunisia. », *Trans R Soc Trop Med Hyg*;89:266-268., 1995.
- [233] L. Liedo, R. Gonzalez, M. Gegundez, M. Beltran, et J. Saz, « Epidemiological study of rickettsial infections in patients with hypertransaminemia in Madrid (Spain). », *Int. J. Environ. Res. Public Health* 6:2526– 2533., 2009.
- [234] N. Kaabia *et al.*, « Rickettsial infection in hospitalised patients in central Tunisia: report of 119 cases . », 2009.
- [235] M. Cinco, R. Luzzati, M. Mascioli, R. Floris, et P. Brouqui, « Serological evidence of *Rickettsia* infections in forestry rangers in north-eastern Italy. », *Clin. Microbiol. Infect*. 12:493–495., 2006.
- [236] M. Bolanos-Rivero *et al.*, « Sero-prevalence of *Rickettsia typhi* and *Rickettsia conorii* infections in the Canary Islands (Spain) », 2011.
- [237] M. Bernabeu-Wittel *et al.*, « Seroepidemiological study of *Rickettsia felis*, *Rickettsia typhi*, and *Rickettsia conorii* infection among the population of southern Spain. », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 25:375–381., 2006.
- [238] L. Ndip *et al.*, « Risk factors for African tick-bite fever in rural central Africa. », *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 84:608–613., 2011.
- [239] O. Mediannikov, G. Diatta, F. Fenollar, C. Sokhna, J. Trape, et D. Raoult, « Tick-borne rickettsioses, neglected emerging diseases in rural Senegal. », *PLoS Negl. Trop. Dis*. 4:e821. doi:10.1371/journal.pntd.0000821., 2010.

- [240] M. Vaughn *et al.*, « Seroepidemiologic Study of Human Infections with Spotted Fever Group Rickettsiae in North Carolina. *J. Clin. Microbiol.* », *vol. 52 no. 11 3960-3966*, nov. 2014.
- [241] M. Horta, M. Labruna, A. Pinter, P. Linardi, et T. Schumaker, « Rickettsia infection in five areas of the state of São Paulo, Brazil. », *Mem Inst Oswaldo Cruz.* ;102(7):793-801., nov. 2007.
- [242] S. Ahmed Khan, T. Bora, S. Chattopadhyay, J. Jiang, A. Richards, et P. Dutta, « Seroepidemiology of rickettsial infections in Northeast India. », *Trans R Soc Trop Med Hyg* ; 1–8, 2016.
- [243] G. Ki-Zerbo, K. Nagalo, E. Ledru, G. Durand, et O. Patey, « Séro prévalence des rickettsioses et de la fièvre Q chez les patients fébriles à l'hôpital de Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). », *Med Mal Infect* 30 : 270-4, 2000.
- [244] S. Samardzic *et al.*, « Prevalence of antibodies to rickettsiae in different regions of Serbia. », *Vector Borne Zoonotic Dis.* 8:219–224., 2008.
- [245] H. Nielsen, « Serological and molecular evidence of Rickettsia helvetica in Denmark. », *Scand J Infect Dis.* 36(8): p. 559-63., 2004.
- [246] P.-E. Fournier, « Evidence of Rickettsia helvetica infection in humans, eastern France. », *Emerg Infect Dis.* 6(4): p. 389-92., 2000.
- [247] S. Hamaguchi, N. Cuong, D. Tra, Y. Doan, K. Shimizu, et N. Tuan, « Clinical and epidemiological characteristics of scrub typhus and murine typhus among hospitalized patients with acute undifferentiated fever in Northern Vietnam. », *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 92 (5):972±8., 2015.
- [248] L. Marih, M. Sodqi, A. Chakib, et H. Himmich, « La fièvre boutonneuse méditerranéenne. », *Médecine et maladies infectieuses* 34 S130-S169, 2004.
- [249] J. Richter, P. Fournier, J. Petridou, D. Haussinger, et D. Raoult, « Rickettsia felis infection acquired in Europe and documented by polymerase chain reaction. », *Emerg Infect Dis.* 8:207–8., 2002.
- [250] I. Chikeka et J. Dulmer, « Neglected bacterial zoonoses. », *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, mai 2015.
- [251] H. Tissot-Dupont, P. Brouqui, B. Faugere, et D. Raoult, « Prevalence of antibodies Coxiella burnetii, Rickettsia conorii, and Rickettsia typhi in seven African countries. », *Clin. Infect. Dis.* 21 :1126-1133, 1995.
- [252] S. Phongmany, J. Rolain, R. Phetsouvanh, S. Blacksell, V. Soukhaseum, et B. Rasachack, « Rickettsial infections and fever, Vientiane, Laos. », *Emerging infectious diseases.* 12(2):256±62., 2006.
- [253] W. Watthanaworawit, P. Turner, C. Turner, A. Tanganuchitcharnchai, A. Richards, et K. Bourzac, « A prospective evaluation of real-time PCR assays for the detection of Orientia tsutsugamushi and Rickettsia spp. for early diagnosis of rickettsial infections during the acute phase of undifferentiated febrile illness. », *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 89(2):308±10., 2013.
- [254] N. Punjabi, W. Taylor, G. Murphy, S. Purwaningsih, et J. Sisson, « Etiology of acute, non-malaria, febrile illnesses in Jayapura, northeastern Papua, Indonesia. », *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 86(1):46±51., 2012.
- [255] J. Oliveira et R. Côrte-Real, « Rickettsioses em Portugal. », *Acta Med Port.*;12:313–321. 118., 1999.
- [256] A. Faccini-Martínez, L. García-Álvarez, M. Hidalgo, et J. Oteo, « Syndromic classification of rickettsioses: an approach for clinical practice. », *Int J Infect Dis*,28:126-39. doi: 10.1016/j.ijid.2014.05.025, nov. 2014.
- [257] A. Cascio, C. Colomba, S. Antinori, D. Paterson, et L. Titone, « Clarithromycin versus Azithromycin in the treatment of mediterranean spotted fever in children: a randomized controlled trial. », *Clin Infect Dis.* ;34:154–158., 2002.
- [258] R. Holman, C. Paddock, A. Curns, J. Krebs, J. McQuiston, et J. Childs, « Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain Spotted Fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. », *J Infect Dis*; 184(11):1437-1444., 2001.
- [259] G. Audoly *et al.*, « Effect of rickettsial toxin VapC on its eukaryotic host. », *PLoS One* 6:e26528. doi:10.1371/journal.pone.0026528., 2011.

- [260] E. Botelho-Nevers, S. Edouard, Q. Leroy, et D. Raoult, « Deleterious effect of ciprofloxacin on *Rickettsia conorii*-infected cells is linked to toxin-antitoxin module up-regulation. », *J. Antimicrob. Chemother.* 67: 1677–1682., 2012.
- [261] D. Raoult, H. Gallais, P. De Micco, et P. Casanova, « Ciprofloxacin therapy for Mediterranean spotted fever. », *Antimicrob Agents Chemother* ; 30(4):606-607., 1986.
- [262] B. Ruiz et J. Herrero, « Evaluation of ciprofloxacin and doxycycline in the treatment of Mediterranean spotted fever. », *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* ; 11(5):427-431., 1992.
- [263] F. Gudiol, R. Pallares, J. Carratala, F. Bolao, J. Ariza, et G. Rufi, « Randomized doubleblind evaluation of ciprofloxacin and doxycycline for Mediterranean spotted fever. », *Antimicrob Agents Chemother*; 33(6):987-988., 1989.
- [264] G. Zanetti, P. Francioli, D. Tagan, C. Paddock, et S. Zaki, « Imported epidemic typhus. », *Lancet* ; 352(9141):1709., 1998.

# ANNEXES

Annexe1 : Espèces de rickettsies responsables de rickettsioses humaines du groupe boutonneux transmises par les tiques ( Ref 1)

Espèces ou souches de Rickettsia	Vecteurs (tiques) confirmés ou potentiels	Observation(s)	Distribution géographique
Rickettsia aeschlimannii	Amblyomma variegatum, Rhipicephalus annulatus, Rhipicephalus evertsi evertsi, Rhipicephalus appendiculatus, Hyalomma marginatum rufipes, Hyalomma truncatum	Fievres boutonneuses	Afrique sub-Saharienne
	Hyalomma marginatum marginatum, Hyalomma anaticum excavatum, Ixodes ricinus, Rhipicephalus sanguineus, Rhipicephalus turanicus, Rhipicephalus bursa	Fievres boutonneuses	Europe
	Haemaphysalis punctata, Hyalomma marginatum, Hyalomma detritum	Pas de cas humains; isolées dans des tiques au Kazakhstan	Asie
	Hyalomma detritum, Hyalomma marginatum marginatum, Hyalomma aegyptium, Hyalomma marginatum rufipes, Hyalomma dromedari, Hyalomma truncatum	Isolées chez l'homme en Tunisie et en Algerie et dans des tiques en Algerie, Maroc, Tunisie, et Egypte	Afrique du Nord

Rickettsia africae	Amblyomma variegatum, Amblyomma hebraeum, Amblyomma compressum, A. lepidum, Rhipicephalus annulatus, Rhipicephalus evertsi, Rhipicephalus decoloratus, Rhipicephalus sanguineus, Rhipicephalus geigy, Hyalomma impeltatum	African tick bite fever	Afrique sub-Saharienne
	Amblyomma variegatum	Importées d'Afrique vers l'ouest indien au début des années 1800; actuellement présentes en Guadeloupe, Martiniqu avec cas humains en Guadeloupe, symptômes : Escarre	Amerique du nord et centrale
	Amblyomma loculosum	African tick bite fever	Islande pacifique
	Hyalomma aegyptium	Pas de cas humains en Asie; isolées dans des tiques en Turquie.	Asie
	Hyalomma dromedarii	Pas de cas humains; isolées dans les tiques de dromedaire dans le sub-Sahara Algerien et en Egypte	Afrique du Nord
Rickettsia australis	Ixodes holocyclus, Ixodes tasmani, Ixodes cornuatus	Queensland tick typhus	Australie
Rickettsia sp. strain Atlantic rainforest or Bahia	Amblyomma ovale, Amblyomma aureolatum, Rhipicephalus sanguineus	Genetiquement apparentées à R. parkeri, R. africae, et R. sibirica; 2 cas non mortels rapportés au Brésil; les symptômes comprennent une éruption cutanée, une escarre et une lymphadénopathie	Amerique de l'ouest
Rickettsia conorii subsp. caspia	Rhipicephalus pumilio, Rhipicephalus sanguineus, Rhipicephalus sanguineus, Rhipicephalus pumilio	Astrakhan fever Astrakhan fever	Europe Afrique sub-saharienne
Rickettsia conorii subsp. conorii	Rhipicephalus sanguineus  Rhipicephalus sanguineus  Rhipicephalus sanguineus, Rhipicephalus evertsi, Rhipicephalus simus, Rhipicephalus mushamae, Haemaphysalis punctaleachi, Haemaphysalis leachi  Rhipicephalus sanguineus, Rhipicephalus bursa	Fievre boutonneuse méditerranéenne  Cas humains de Fievre boutonneuse méditerranéenne. Isolée dans la tique brune dans toute l'Afrique du Nord.  Fievre boutonneuse méditerranéenne  Turquie dans sa partie asiatique	Europe Afrique du Nord Afrique sub-saharienne Asie
Rickettsia conorii subsp. indica	Rhipicephalus sanguineus	Indian tick typhus	Europe, Asie
R. conorii subsp. israelensis	Rhipicephalus sanguineus  Rhipicephalus sanguineus	Israeli tick typhus  Israeli tick bite fever; 2 cas humains à Sfax confirmés par	Europe, Asie Afrique du Nord

		PCR des biopsies cutanées.	
<i>Rickettsia heilongjiangensis</i>	<i>Haemaphysalis concinna</i> , <i>Haemaphysalis japonica</i> <i>douglasi</i> , <i>Haemaphysalis</i> <i>flava</i> , <i>Dermacentor silvarum</i>	Fièvre pourprée d'Extrême-Orient Russie, Chine, Corée du Sud, Japon	Asie
<i>Rickettsia helvetica</i>	<i>Ixodes persulcatus</i>  <i>Ixodes ricinus</i>  <i>Ixodes ricinus</i>	Cas humains sérologiquement confirmés uniquement au Laos et en Thaïlande; chez les tiques <i>Ixodes</i> au Japon et en Turquie  Aucun cas humain; détecté dans <i>Ixodes</i> spp. en Algérie et au Maroc	Asie  Europe  Afrique du Nord
<i>Rickettsia honei</i>	<i>Bothriocroton hydrosauri</i> <i>Ixodes</i> sp.	fièvre pourprée de Flinders, Island	Asie, Australie, et Pacifique
<i>Rickettsia honei</i> strain <i>marmionii</i>	<i>Haemaphysalis novaeguineae</i>	Fièvre pourprée australienne	Australie
<i>Rickettsia japonica</i>	<i>Haemaphysalis flava</i> , <i>Haemaphysalis hystricis</i> , <i>Haemaphysalis longicornis</i> , <i>Haemaphysalis cornigera</i> , <i>Haemaphysalis formosensis</i> , <i>I. ovatus</i> , <i>D. taiwanensis</i>	Fièvre boutonneuse japonaise au Japon et en Corée du Sud	Asie
"Candidatus <i>Rickettsia kellyi</i> "	Inconnue	Un seul cas rapporté en Inde	Asie
<i>Rickettsia massiliae</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>  <i>Rhipicephalus sanguineus</i>  <i>Rhipicephalus turanicus</i> , <i>Rhipicephalus sanguineus</i> , <i>Rhipicephalus bursa</i> ,  <i>Rhipicephalus pusillus</i> , <i>Ixodes ricinus</i>  <i>Rhipicephalus evertsi</i> , <i>Haemaphysalis parvae</i> , <i>Rhipicephalus senegalensis</i> , <i>Rhipicephalus guilhoni</i> , <i>Rhipicephalus lunulatus</i> , <i>Rhipicephalus sulcatus</i> , <i>Rhipicephalus muhsamae</i>  <i>Rhipicephalus turanicus</i> , <i>Rhipicephalus sanguineus</i>  <i>Rhipicephalus sanguineus</i> , <i>Rhipicephalus turanicus</i>	Agent pathogène reconnu dans d'autres pays (Algérie) et détecté dans les tiques du chien brun en Arizona et en Californie; Aucun cas humain confirmé aux États-Unis  1 cas rapporté chez un patient en Espagne, récemment arrivé d'Argentine.  Fièvre boutonneuse  Fièvre boutonneuse  Retrouvé chez les tiques au Moyen orient  Aucun cas humain; détecté chez <i>Rhipicephalus</i> spp. en Algérie, au Maroc et en Tunisie.	Amerique du nord et centrale  Amerique du sud  Europe  Asie  Afrique sub saharienne  Asie  Afrique d nord

R. monacensis	Ixodes ricinus  Ixodes persulcatus  Ixodes ricinus	Fièvre pourprée (première description clinique 2007)  Isolé uniquement chez les tiques en Turquie  Aucun cas humain; identifié dans Ixodes spp. en Algérie ,en Tunisie et au Maroc	Europe   Afrique du nord
Rickettsia parkeri	Amblyomma maculatum, Amblyomma americanum, Dermacentor variabilis      Amblyomma triste, Amblyomma tigrinum	Provoque une infection bénigne avec une escarre; malgré la présence d'A. maculatum en Amérique centrale, aucun cas confirmé n'a été signalé dans cette région.  Provoque la fièvre pourprée en Uruguay et en Argentine; les symptômes comprennent une éruption cutanée, une escarre et une lymphadénopathie; aucun cas mortel rapporté; isolé dans les tiques au Brésil et en Bolivie	Amérique du nord et centrale      Amérique du sud
Rickettsia philipii (364D)	Dermacentor occidentalis	Californie; provoque une maladie relativement bénigne, comprenant une escarre; seulement quelques cas connus	Amérique du nord et centrale
Rickettsia raoultii	Dermacentor marginatus, Dermacentor reticulatus, Ixodes ricinus  Dermacentor silvarum, Dermacentor reticulatus, Dermacentor marginatus, Dermacentor nuttalli, Dermacentor niveus, Haemaphysalis ornithophila, Haemaphysalis shimoga, Haemaphysalis lagrangei, Amblyomma testudinarium  Dermacentor marginatus	SENLAT (old TIBOLA/DEBONEL)  Aucun cas humain; isolés dans les tiques de l'espèce Dermacentor en Asie du Nord et dans les tiques Haemaphysalis et Amblyomma en Asie du Sud  Aucun cas humain; identifié chez Dermacentor spp. au Maroc	Europe   Asie      Afrique du Nord

Rickettsia rickettsii	Dermacentor andersoni, Dermacentor variabilis, Dermacentor occidentalis, Dermacentor nitens, Rhipicephalus sanguineus, Amblyomma cajennense, Amblyomma americanum Amblyomma imitator, Haemaphysalis leporispalustris  Amblyomma cajennense, Amblyomma aureolatum, Rhipicephalus sanguineus	Fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, c'est la rickettsiose la plus sévère au monde; survient sporadiquement et rarement, isolée dans les tiques au Canada, aux États-Unis, au Mexique, au Costa Rica et au Panama  Provoque la fièvre pourprée la plus grave, à savoir la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses ou la fièvre pourprée du Brésil; rapportée en Argentine, au Brésil et en Colombie; taux de létalité actuel de 20-40%	Amerique du nord et centrale  Amerique du sud
Rickettsia sibirica subsp. mongolitimonae	Hyalomma anatolicum excavatum, Rhipicephalus pusillus  Hyalomma truncatum  Hyalomma asiaticum  Hyalomma sp.	LAR  LAR  Souche isolée en Chine; aucun cas n'a été rapporté en Asie; rapporté au Moyen Orient 1 cas humain  Rapporté au Moyen Orient	Europe  Afrique sub saharienne  Asie  Afrique du nord
Rickettsia sibirica subsp. sibirica	Dermacentor nuttalli, Dermacentor marginatus, Dermacentor reticulatus, Dermacentor silvarum, Dermacentor sinicus, Haemaphysalis yeni,	Typhus sibérien en Russie, en Chine et en Mongolie	Asie
Rickettsia slovaca	Dermacentor marginatus, Dermacentor reticulatus  Dermacentor ticks  Dermacentor marginatus	SENLAT (TIBOLA/DEBONEL)  Aucun cas humain en Asie; rapporté en Russie et en Chine  SENLAT (TIBOLA DEBONEL); pas de cas humains; détecté chez les tiques Dermacentor d'Algérie et du Maroc	Europe  Asie
Rickettsia tamurae	Amblyomma testudinarium	Un cas rapporté au Japon et au Laos	Asie

## Annexe 2 : Caractéristiques cliniques et épidémiologiques des différentes rickettsioses du groupe boutonneux à tiques

Rickettsia sp	Tiques vectrices reconnues ou potentielles	Nom de la maladie	Caractéristiques cliniques	Localisation
<i>Rickettsia rickettsia</i>	<i>Dermacentor andersoni</i> <i>Dermacentor variabilis</i> <i>Rhipicephalus sanguineus</i> <i>Amblyomma cajennense</i> <i>Amblyomma aureolatum</i>	Fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses	Printemps et été, pas d'escarre, fièvre élevée, céphalées, pétéchies, douleurs abdominales, défaillance multiviscérale possible. Formes graves et fatales sans traitement.	États-Unis Amérique du Sud
<i>Rickettsia conorii conorii</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Fièvre boutonneuse méditerranéenne	Maladie urbaine et rurale, éruption maculo-papuleuse dans 97 % des cas, escarre unique en général, formes sévères 1-5 %	Sud de l'Europe Afrique du Nord Afrique subsaharienne
<i>Rickettsia conorii israelensis</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Fièvre boutonneuse d'Israël	Escarre plus rare que dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne (7 %), maladie pouvant être sévère	Moyen Orient
<i>Rickettsia sibirica sibirica</i>	<i>Dermacentor nuttalli</i> <i>Dermacentor marginatus</i> <i>Dermacentor silvarum</i> <i>Haemaphysalis concinna</i>	Typhus à tiques de Sibérie	Maladie rurale, printemps et été, éruption (100 %), escarre (77 %), ADP*	Russie Chine
<i>Rickettsia australis</i>	<i>Ixodes holocyclus</i> <i>Ixodes tasmani</i>	Typhus du Queensland	Maladie rurale, de juin à novembre, exanthème vésiculeux (100%), escarre (65 %), ADP (71 %)	Australie
<i>Rickettsia japonica</i>	<i>Ixodes ovatus</i> <i>Dermacentor taiwanensis</i> <i>Haemaphysalis longicornis</i> <i>Haemaphysalis flava</i>	Fièvre boutonneuse japonaise	Maladie rurale (cultures de bambous, activités agricoles), avril à octobre, peut être sévère	Japon
<i>Rickettsia conorii caspia</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> <i>Rhipicephalus pumilio</i>	Fièvre boutonneuse d'Astrakan	Maladie rurale, escarre (23 %), exanthème maculo-papuleux (94 %), conjonctivite (34 %)	Astrakhan Afrique subsaharienne (Tchad)
<i>Rickettsia africana</i>	<i>Amblyomma hebraeum</i> <i>Amblyomma variegatum</i>	Fièvre à tiques africaine	Cas groupés chez les voyageurs, fièvre (88 %), escarres multiples, ADP	Afrique - Antilles
<i>Rickettsia honei</i>	<i>Aponomma hydrosauri</i> <i>Amblyomma cajennense</i> <i>Ixodes granulatus</i>	Fièvre boutonneuse des îles Flinders	Maladie rurale, décembre et janvier, exanthème (85 %), escarre (25 %), ADP (55 %)	Australie (Iles Flinders) Thaïlande Peut-être aux États-Unis
<i>Rickettsia sibirica mongolitimonae</i>	<i>Hyalomma asiaticum</i> <i>Hyalomma truncatum</i>		Peu de cas décrits en France (printemps) et en Afrique de Sud, escarre (75%), exanthème (63%), ADP (25 %), lymphangite	Asie - France - Afrique
<i>Rickettsia slovaca</i>	<i>Dermacentor marginatus</i> <i>Dermacentor reticulatus</i>	TIBOLA	Fièvre et exanthème rares, escarre sur le cuir chevelu, ADP cervicales	Europe Afrique du Nord
<i>Rickettsia heilongjiangensis</i>	<i>Dermacentor silvarum</i>		Exanthème, escarre, ADP	Est de l'Asie
<i>Rickettsia aeschlimanii</i>	<i>Hyalomma marginatum</i> <i>Hyalomma marginatum rufipes</i> <i>Rhipicephalus appendiculatus</i>		Exanthème maculopapuleux, escarre	Maroc - Afrique du Sud Corse - Espagne
<i>Rickettsia parkeri</i>	<i>Amblyomma maculatum</i> <i>Amblyomma americanum</i> <i>Amblyomma triste</i>		Escarres multiples, fièvre, exanthème	États-Unis Amérique du Sud
<i>Rickettsia massiliae</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> <i>Rhipicephalus turanicus</i> <i>Rhipicephalus muhsamae</i>		Exanthème maculopapuleux, escarre	Europe du Sud Afrique
<i>Rickettsia conorii indica</i>	<i>Rh. sanguineus</i> Indian tick typhus		Escarre rare. Rash souvent purpurique. Modérée à sévère.	Inde

Annexe 3 : Fiche de recueil des renseignements épidémiologiques et cliniques accompagnant le prélèvement vers le laboratoire

ETAT CIVIL	
NOM : .....	
NOM D'EPOUSE.....	
PRENOM : .....	
SEXE	M F
DATE DE NAISSANCE : ...../...../.....	
HOPITAL : .....	
SERVICE : .....	
MEDECIN TRAITANT : .....	
Adresse: .....	

FACTEURS DE RISQUE		
REGION OU LE PATIENT A ETE INFECTE		
Préciser.....		
CONTACT AVEC DES ANIMAUX	OUI	NON
Préciser.....		
CONTACT AVEC DES TIQUES	OUI	NON
PIQURE DE TIQUE	OUI	NON



## BIOLOGIE

PLAQUETTES < 150 G/l  
TRANSAMINASES > 50 G/l

OUI  
OUI

NON  
NON

### Annexe 4 : Etude par biologie moléculaire (q PCR) au niveau de l'URMITE du CNRr de Marseille

La recherche par PCR s'effectue en étapes :

(i) Préparation de l'écouvillon :

Les écouvillons sont immergés dans 400  $\mu$ L de tampon G2 (tampon d'extraction, Qiagen) pendant une heure afin de libérer les matériaux d'escarre (figure 116).

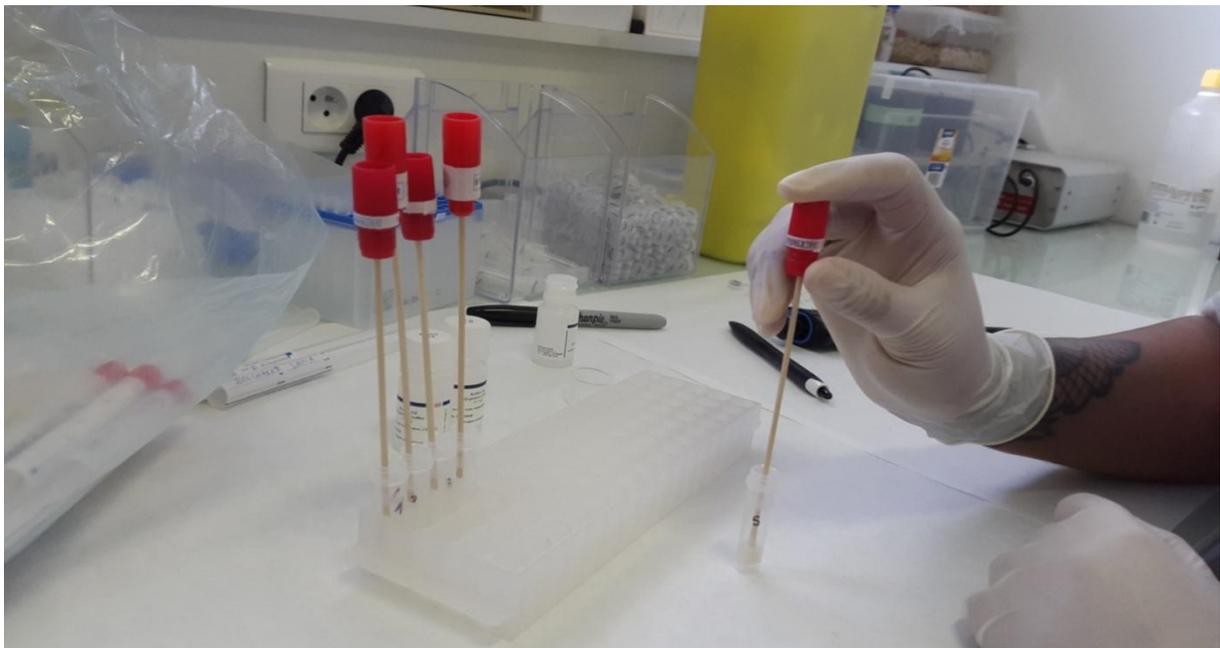


Figure 116 : Technique d'immersion dans le tampon G2 et d'extraction de l'ADN.

(ii) Extraction proprement dite d'ADN :

Cette extraction est réalisée avec l'appareil automate EZ1 DNA Tissue Kit, QIAGEN, Hilden, Germany (figure 117).



Figure 117: Automate EZ1.

L'automate EZ1 se compose de :

- un portoir comportant 14 positions soit 14 échantillons pour extraction d'ADN,
- des tubes plats de 2 ml,
- des tubes coniques de 1,5ml,
- des holders,
- des tips,
- des cartouches.

L'extraction d'ADN, elle-même, nécessite 200  $\mu$ L de surnageant. On agite les cartouches réactifs (billes noires contenant un aimant) et on charge sur le portoir, comme suit :

- sur la ligne 1, les tubes de récupération contenant de l'ADN (ou final 100  $\mu$ l),
- sur la ligne 2, les holders et les tips,
- la ligne 3 est libre et sert de réserve virologique,
- sur la ligne 4, les tubes d'échantillons traités.

Les ADN sont immédiatement utilisés ou stockés à  $-20^{\circ}\text{C}$  jusqu'à l'analyse moléculaire. Une désinfection du robot EZI Advanced XL est effectuée après chaque lot d'extraction selon les recommandations du fabricant pour éviter la contamination croisée. La PCR quantitative en temps réel (qPCR) est réalisée sur des écouvillons pour détecter les *Rickettsia* du groupe boutonneux, en utilisant RKND03 10e\_30-03-16 système basé sur le gène *gltA* *Rickettsia* spécifique (figure 118), comme décrit précédemment [27], [265] Un mélange PCR sans ADN sert de témoin négatif.

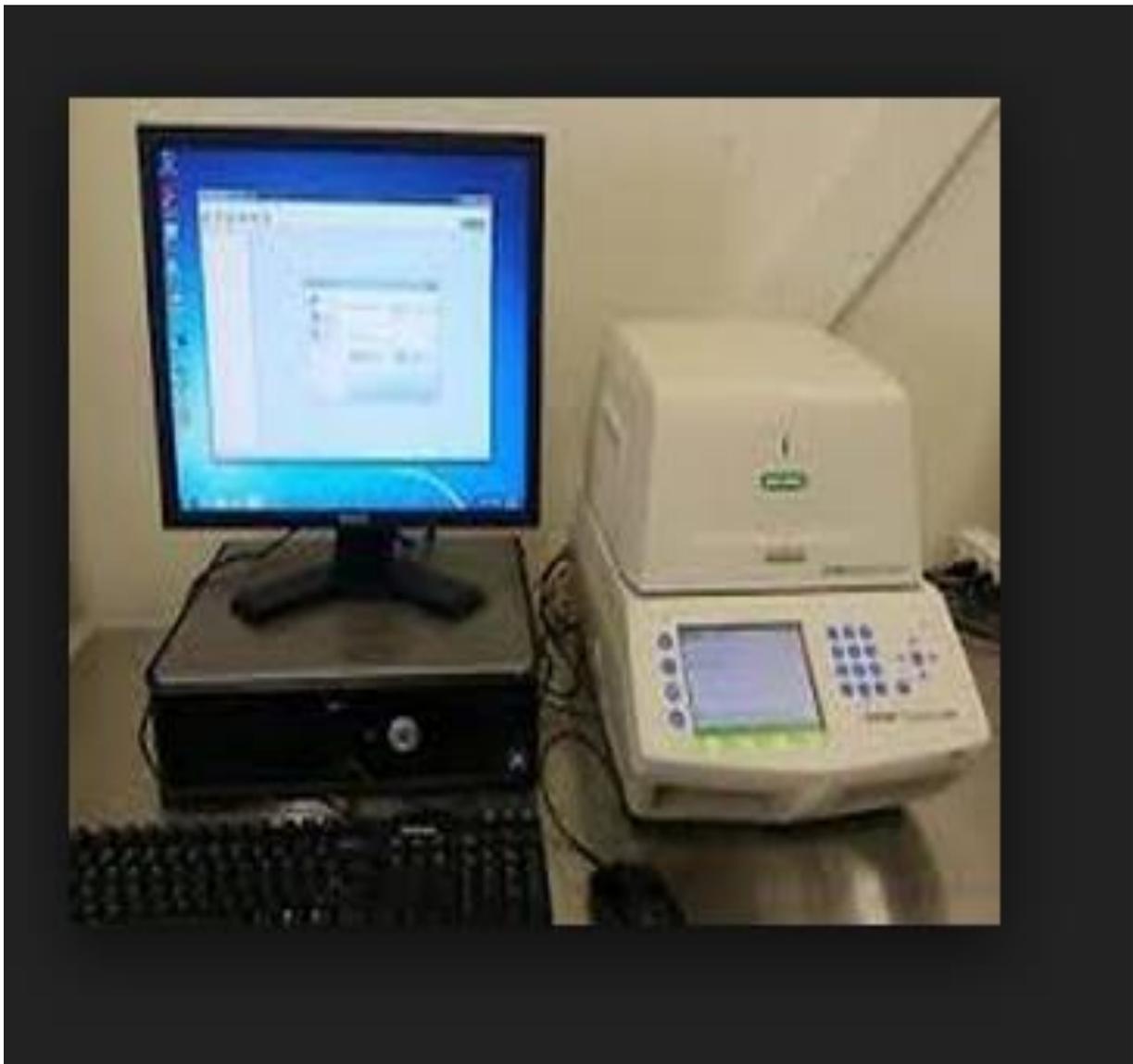


Figure 118: *CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System.*

Annexe 5 : Dossier médical comportant toutes les informations requises par le protocole

## Centre Hospitalo-universitaire de Tizi-Ouzou

Service de Maladies Infectieuses

### Etude des Rickettsioses

#### IDENTIFICATION

Date de l'enquête : ..... /...../.....  
Numéro d'identification : .....  
Nom : ..... Prénom : .....  
Age : ..... ans  
Sexe : Masculin  Féminin   
profession : .....  
Adresse: ..... Daïra :..... Commune : .....  
Date de consultation : ...../...../.....  
Si hospitalisation : Date d'entrée : ...../...../....., Date de sortie :...../...../.....  
Unité d'hospitalisation : Homme  Femme  Pédiatrie  Réanimation

#### ANTECEDENTS

Terrain : .....  
Antécédents de rickettsiose : Oui  Non  Antibiothérapie  
reçue avant consultation: Oui  Non  NSP   
Si oui préciser : type d'antibiotique :.....  
Dose/jour : .....mg durée en jours :.....  
Prise de AINS : Oui  Non  corticoïdes : Oui  Non   
Autres, préciser :.....

## EPIDEMIOLOGIE

Notion de pique : Oui  Non   
Si oui préciser: Date de la pique : ..... lieu :.....  
Contact animal : Oui  Non   
Genre d'animal : Chien  Rat  Autre   
Si contact animal : contact étroit  Voisinage  Professionnel   
Lieu probable de contamination : .....  
Cas similaire(s) dans l'entourage : Oui  Non  NSP

## CLINIQUE -SYPTOMATOLOGIE-

### Début :

Délai du début (en jours) : .....

Mode de début : Brutal  Progressif

### Signes généraux :

Etat général : conservé , moyennement altéré , franchement altéré  Fièvre :  
T° : .....°c , Frissons  , Sueurs

Asthénie  , Anorexie  , Arthralgies  , Myalgies  , Déshydratation   
Perte de poids (en Kg) : Oui  Non  Si oui, estimation à : ..... Kg

### Signes cutanéomuqueux :

#### 1- Eruption :

-Aspect : maculo-papuleuse , Nodulaire , Purpurique localisée  ,  
Purpurique généralisée  , Ecchymotique

-Intensité: Discrète  Modérée  Profuse

-Siege: Tronc  , Membres inférieurs , Membres supérieurs  Paume des mains  
, Plante des pieds  , Face

#### 2- Lésion (s) d'inoculation : Présente Absente Si présente :

-Aspect : Escarre  Furoncle  Croute grisâtre

-Siege: Inguinale  , Tronc  , Tête  , Membre supérieur , Membre inférieur

Pli fessier  , Organes génitaux externes  , Autres sièges

si oui, préciser :.....

-Nombre : Unique  Multiple  (Nombre exact).....

3- Conjonctivite : Oui  Non  si oui, Unilatérale  Bilatérale

4- Arthropode sur le patient : Oui  Non

**Signes neurologiques :**

Céphalées Oui  Non  Syndrome

méningé : Oui  Non  , si oui : Discret  Franc  Troubles de la

conscience : Oui  Non  Si Oui : Obnubilation  Confusion  ,

Délire  , Agitation  , Coma

Convulsions Oui  Non

Signes neurologiques focaux Oui  Non  si oui préciser .....

Atteinte des paires crâniennes Oui  Non  si oui préciser .....

Ataxie cérébelleuse Oui  Non

Polyradiculonévrite Oui  Non

Si Ponction lombaire effectuée :

Aspect du LCR : LCR clair  , LCR trouble  , LCR hématiche

Nombre d'éléments :  /mm<sup>3</sup> à prédominance L  , PNN

**Signes digestifs :** vomissements  , Diarrhée  , Constipation  ,

Douleurs abdominales  , Ictère  , Splénomégalie  , Hépatomégalie

**Signes cardio-vasculaires :**

Précordialgies : Oui  Non

TA : Pouls : FC :

Bruits du cœur : Bien frappés  Assourdis

Rythme : Régulier  Irrégulier

Souffle : Oui  Non

Phlébite : Oui  Non

Autres : .....

**Signes rénaux :** Oligurie : Oui  Non  , Anurie : Oui  Non

**Œdèmes :** Oui  Non  ,

Si oui, siège : Membres supérieurs  , Membres inférieurs

**Signes respiratoires :** Toux  Expectoration  Dyspnée   
Douleurs thoraciques  Râles bronchiques  Autres

**Signes hématologiques :** Pâleur  , Adénopathies  ,  
Hémorragie  , si oui, préciser : .....

**Signes oculaires :** Hémorragie conjonctivale

**Signes ORL :** Oui  Non  , Si oui, lesquels : .....

**Autres signes cliniques :** à préciser.

## **EXAMENS PARACLINIQUES**

**Hémogramme :**

Hémoglobine : ..... g/l

Leucocytes /mm<sup>3</sup> : ..... (en milliers) PNN : ..... %

L : ..... %

Plaquettes : ..... /mm<sup>3</sup>

**VS :** 1ere h : ..... mm

2eme h : ..... mm

**CRP :** positive Oui  Non  , si oui, préciser : .....mg/l

**Biochimie :**

Transaminases :

TGO : ..... UI/l

TGP : ..... UI/l

BLR T : .....mg/l,      BLR D : .....mg/l

PA : .....UIa

## Abstract

Rickettsioses are caused by obligate intracellular bacteria belonging to the genus *Rickettsia*. In Algeria, Mediterranean spotted fever (MSF) caused by *Rickettsia conorii* and transmitted by the brown dog tick is known to be endemic but the documentation of cases is rare due to a lack of tests or laboratory facilities. To date, an immunofluorescence assay (IFA) on serum samples is used as a reference technique in most laboratories for the diagnosis of human rickettsioses. Molecular diagnosis of rickettsioses using eschar swabs has recently emerged. The aim of our study was to search for rickettsial etiology in patients presenting with fever, rash and sometimes inoculation eschar in Tizi-Ouzou.

Immunofluorescence assay (IFA) was performed in the Institut Pasteur of Algeria and in an international referral center for Rickettsioses «the Research Unit on Infectious and Emerging Tropical Diseases» (URMITE, Marseille, France). Quantitative polymerase chain reaction (qPCR) was performed in the URMITE and used to detect *Rickettsia* DNA in eschar swab specimens of 73 patients.

A total of 474 sera from 310 patients (65.8 % of men) were tested. Convalescent serum sample was available for 164 patients (52.9 %). one hundred and ninety five (62.9%) patients were confirmed as having a rickettsiosis [127 (65.1%) MSF, 18 (9.2%) *R. felis* infections, 5 (2.6%) murine typhus] and for 45 patients (23.1%), serology was positive with cross reaction between SFG and typhus group, so that the exact infectious agent couldn't be determined. However, among these 195 patients, 47 had a cutaneous eschar which was positive for *R. conorii conorii* specific qPCR on swab sample confirming the diagnosis of MSF. Another 10 patients with negative serology had a positive specific qPCR for *R. conorii conorii* on swab eschar sample, totalizing 137 patients with a confirmed diagnosis of MSF. In our study, MSF cases were encountered in the summer, with 70% of cases diagnosed between June and August. Very high summer temperatures were noted in Tizi-Ouzou between 2012 and 2015, which corresponds to our inclusion period. The prevalence of severe forms of MSF was of 19%, with mainly neurological symptoms (meningitis, coma), multiorgan failure and myocarditis. MSF is a falsely benign disease, with some severe forms described since the first studies about this disease. In our study, among the 39 patients with severe forms, 19 (48.7%) were diabetic. Most patients 162 (79%) were treated with doxycycline, while other patients were treated with thiamphenicol 3 (1.5%), fluoroquinolones 35 (17%) and a macrolide antibiotic josamycin 10 (4.9%). The outcome was favorable for 200 patients (97.6 %). Finally, three MSF patients died despite administration of doxycycline and fluoroquinolones. The high rate (66%) of rickettsioses found must be thinking about the diagnostic of this pathology in all cases of fever eruptive in the wilaya of Tizi-Ouzou.

Key-words: *Rickettsia*, Mediterranean spotted fever, IFA, eschar, swabs, qPCR, Tizi-Ouzou

## Résumé

En Algérie, la fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM) causée par *Rickettsia conorii* et transmise par la tique brune du chien est endémique, et la documentation des cas est rare en raison du manque de tests ou de laboratoires. Le diagnostic des rickettsioses humaines est basé sur le test d'immunofluorescence (IFI) qui constitue la technique de référence ; elle doit être complétée par la biologie moléculaire (PCR) en cas d'escarre d'inoculation. L'objectif de notre étude a été de rechercher les rickettsioses chez des patients présentant une fièvre éruptive, se présentant en consultation et suivis au CHU de Tizi-Ouzou. Au terme d'un examen clinique minutieux suivi des examens complémentaires nécessaires pour la prise en charge, tous les patients ont subi des prélèvements sanguins et/ou cutanés en vue d'une recherche étiologique. Cette dernière, effectuée sur la base des techniques de références réalisées à l'institut Pasteur d'Algérie et au centre de référence international pour les Rickettsioses (URMITE, Marseille).

Au total, 474 sérums provenant de 310 patients principalement des hommes (65,8%) ont été testés. Cent quatre vingt quinze (62,9%) patients ont été trouvés positifs [127 (65,1%) à *R. conorii*, 18 (9,2%) à *R. felis*, 5 (2,6%) typhus murin] et pour 45 patients (23,1%), la sérologie n'a pas été déterminante (réaction croisée entre le groupe SFG et le groupe du typhus). Parmi les patients à sérologie négative, la PCR a permis de confirmer le diagnostic chez 10 patients. La PCR a permis de confirmer le diagnostic de rickettsioses chez 47 patients séropositifs. Près de 70% des cas de rickettsioses ont été diagnostiqués en été (juin à août). La FBM connue pour sa prédominance dans les zones chaudes et tropicales, a été en effet observée dans une wilaya à climat chaud comme l'a démontré le diagramme de Gaussen pour la wilaya d'étude entre 2012 et 2015. La prévalence des formes graves de FBM a été de 19%, avec principalement des symptômes neurologiques (méningite, coma). Parmi les 39 patients atteints de formes graves, 19 (48,7%) étaient des diabétiques. Toutes ces formes ont été l'apanage de *R. conorii*.

La plupart des patients 162 (79%) ont été traités avec de la doxycycline, tandis que d'autres patients ont été traités avec du thiamphénicol 3 (1,5%), de la ciprofloxacine 35 (17%) et un macrolide, la josamycine 10 (4,9%). Le résultat était favorable pour 200 patients (97,6%). Enfin, 3 patients atteints de FBM sont décédés malgré le traitement étiologique entraînant un taux de létalité de 1,5%.

Cette étude a montré l'intérêt apporté par la PCR dans le diagnostic des rickettsioses surtout chez les patients séronégatifs. Elle a par ailleurs révélé la coexistence de 3 espèces de rickettsies à Tizi-Ouzou dont 2 nouvellement diagnostiquées. Le taux élevé (66%) de rickettsioses retrouvé doit faire penser au diagnostic de cette pathologie devant tout cas de fièvre éruptive dans la wilaya de Tizi-Ouzou.

**Mots-clés:** *Rickettsia*, fièvre tachetée méditerranéenne, IFI, escarre, écouvillons, qPCR, Tizi-Ouzou