

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2015

Thèse N° 062/15

**LA FIEVRE BOUTONNEUSE MEDITERRANEENNE :
PROFIL EPIDEMIO-CLINIQUE, THERAPEUTIQUE ET EVOLUTIF
(A propos de 66 cas)
EXPÉRIENCE DU SERVICE DE DERMATOLOGIE
DE L'HÔPITAL MILITAIRE MOULAY
ISMAIL-MEKNÈS**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/04/2015

PAR

Mr. BELGHALI HOUSSAM

Né le 27 Mai 1989 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

La fièvre boutonneuse méditerranéenne- Les rickettsioses- Les éruptions fébriles

JURY

M. EL HAOURI MOHAMED.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur de Dermatologie	
M. LOUZI LHOUSSAIN.....	} JUGES
Professeur de Microbiologie - Virologie	
M. MOUDDEN MOHAMED KARIM.....	
Professeur agrégé en Médecine interne	
Mme. MEZIANE MARIAME.....	
Professeur agrégé de Dermatologie	

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	5
Première partie : partie théorique	5
Chapitre I- Généralités sur La fièvre Boutonneuse méditerranéenne	7
I. Définition.....	8
II. Historique	8
III. Taxonomie	11
Chapitre II- Profil épidémiologique	13
I. Bactérie	14
II. Vecteur et réservoir	17
III. Mode de transmission	27
IV. Répartition géographique dans le monde.....	28
V. Répartition géographique au Maroc.....	32
Chapitre III- Physiopathologie et réponse immunitaire.....	33
Chapitre IV- manifestations cliniques	43
Chapitre V- diagnostic	51
I. Diagnostic clinique	52
II. Diagnostic biologique.....	52
III. Diagnostic différentiel	64
Chapitre VI- traitement	65
Chapitre VII- prévention	71
Deuxième partie : étude des cas	76
I Objectif du travail.....	77
II. MATERIEL ET METHODE	77
III. RESULTAT	81

Discussion	99
Limites et perspectives	134
Conclusion	137
Résumés.....	140
Bibliographie	146

ABREVIATIONS

%	: Pour cent
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ANA	: Anticorps antinucleaire
ANCA	: Anticorps antineutrophile cytoplasmique
ASAT	: Aspartate amino transférase
ALAT	: Alanine amino transférase
CD4	: Cluster differenciation 4
CD8	: Custer differenciation 8
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CMH	: Complex majeur d'histocompatibilité
CMI	: Concentration minimale inhibitrice
CO2	: Dioxyde de carbone
CRP	: Protein C réactive
EEG	: Electroencéphalogramme
FBM	: Fièvre boutonneuse méditerranéenne
G6PD	: Glucose-6-phosphate déshydrogénase
HMMI	: Hôpital militaire Moulay Ismail
IF	: Immunofluorescence
Ig	: Immunoglobuline

LPS	: Lipopolysaccharide
NFS	: Numération formule sanguine
PCR	: Réaction en chaîne par polymérase
Subsp	: Subspecie
Ssp	: Subspecie
R.	: Rickettsia
RH	: Rhipicephalus sanguineus
SGOT	: Sérum glutamooxaloacétate transférase
SGPT	: Sérum glutamopyruvate transférase
Th1	: Helper type1
TNF α	: Facteur de nécrose tumoral α
TP	: Taux de prothrombine
WB	: Western blot

INTRODUCTION

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

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

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

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

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

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

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

La fièvre boutonneuse méditerranéenne n'a pas suscité beaucoup d'intérêt de la part des praticiens au Maroc, la rareté des études dans la population générale en est le témoin d'où l'intérêt de ce travail de thèse qui a comme principal objectif d'évaluer le profil épidémioclinique, thérapeutique et évolutif de la fièvre boutonneuse méditerranéenne au Maroc à travers des cas recrutés au service de Dermatologie de l'hôpital militaire Moulay Ismaïl (HMMI) de Meknès durant la période 2006-2014.

GENERALITES SUR LA
FIEVRE BOUTONNEUSE
MEDITERRANEENNE

I Définition :

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

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

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

II Historique :

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

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

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

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

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

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

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

En 1930 le vecteur de la fièvre boutonneuse est identifié comme *Rhipicephalus sanguineus*, la tique cosmopolite du chien, par P. Durant et E. Conseil à Tunis et par E. Brumpt à Marseille et en Provence.

Brumpt transmettait la fièvre boutonneuse à l'homme grâce à des larves produites par des tiques colléctées à Marseille, et démontre que la fièvre boutonneuse et la fièvre pourprée des montagnes rocheuses sont deux fièvres différentes.

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

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

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

La description des premiers cas marseillais faisait état de létalité de 2 %.

Ce chiffre comparé à celui de la létalité de la tuberculose, de la thyphoïde, ou des grandes maladies infectieuses, dans une période située avant la découverte des antibiotiques, lui a valu une fausse réputation de bénignité (typhus bénin).

Cependant, à cette époque, les éléments de gravité avaient été notés. Cette gravité dépend de facteurs propres au malade (âge, terrain..) et de facteurs thérapeutiques (retard diagnostique, antibiotiques inappropriés).

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



Georges Blanc



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

III Taxonomie

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

La bactérie appartient au domaine des "Bacteria", phylum des Proteobacteria, classe des Alpha-proteobacteria, ordre de Rickettsiales, famille des Rickettsiaceae, tribu des Rickettsiae, et genre des *Rickettsia*.

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

Les Rickettsiaceae, les Bartonellaceae et les Anaplasmaceae.

La famille des rickettsiaceae comprend 3 tribus :

Les Rickettsiae, les Ehrlichiaeae et les Wolbachiaeae.

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

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

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

D'autre part, le genre *Rochalimaea* a été récemment intégré au genre *Bartonella* de la famille des bartonellaceae et le genre unifié a été exclue de l'ordre des

rickettsiales car ses membres étaient intégrés dans le sous groupe alpha-2 des protéobactéries.

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

Le genre *Rickettsia* est divisé en 2 groupes :

- Groupe typhus, dont les membres sont *R. typhi* et *R. prowazekii*.
- Groupe boutonneux ou groupe boutonneux pourpré ou spotted fever group (SFG) qui comprend : *R. conorii* subsp *conorii*, agent de la fièvre boutonneuse Méditerranéenne et près de 20 espèces d'organismes pathogènes pour l'homme.

Tableau1 : Position systématique du *R. conorii* subsp *conorii*

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

LE PROFIL

EPIDEMIOLOGIQUE

I Bactérie :

I.1 Morphologie :

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

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

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

I.2 Croissance et métabolisme :

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

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

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

I.3 Multiplication et vie intracellulaire :

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

Dans la cellule la bactérie est libre dans le cytoplasme et peut également être observée dans le noyau des cellules hôtes, contrairement aux rickettsies des autres groupes qui sont libres que dans le cytoplasme [10].

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

I.4 Effet cytopathique :

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

I.5 Profil antigénique :

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

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

Parmi les proteines de haut poids moléculaire, les proteines membranaires rOmpA (190 kDa) et rOmpB (120 kDa) sont le support du sérotypage des rickettsies [10]. D'autre part, les anticorps monoclonaux produits contre le LPS des rickettsies du groupe boutonneux ne réagissent pas avec les rickettsies du groupe typhus. Ainsi, les fragments lipopolysaccharidiques ont été considérés comme spécifique du groupe et les antigènes proteiques de haut poids moléculaires spécifiques d'espèces [10].

I.6 Biologie moléculaire :

Le génome du *Rickettsia Conorii* subsp *Conorii* est un chromosome circulaire constitué de 1268755 paires de bases [11], et contient 1334 gènes codant pour les

proteines : Une étude récente portant sur la comparaison des génomes de *R. prowazekii* et *R. conorii* a permis de mettre en évidence que les génomes des bactéries du genre *Rickettsia* sont en voie de réduction par élimination progressive de gènes [12].

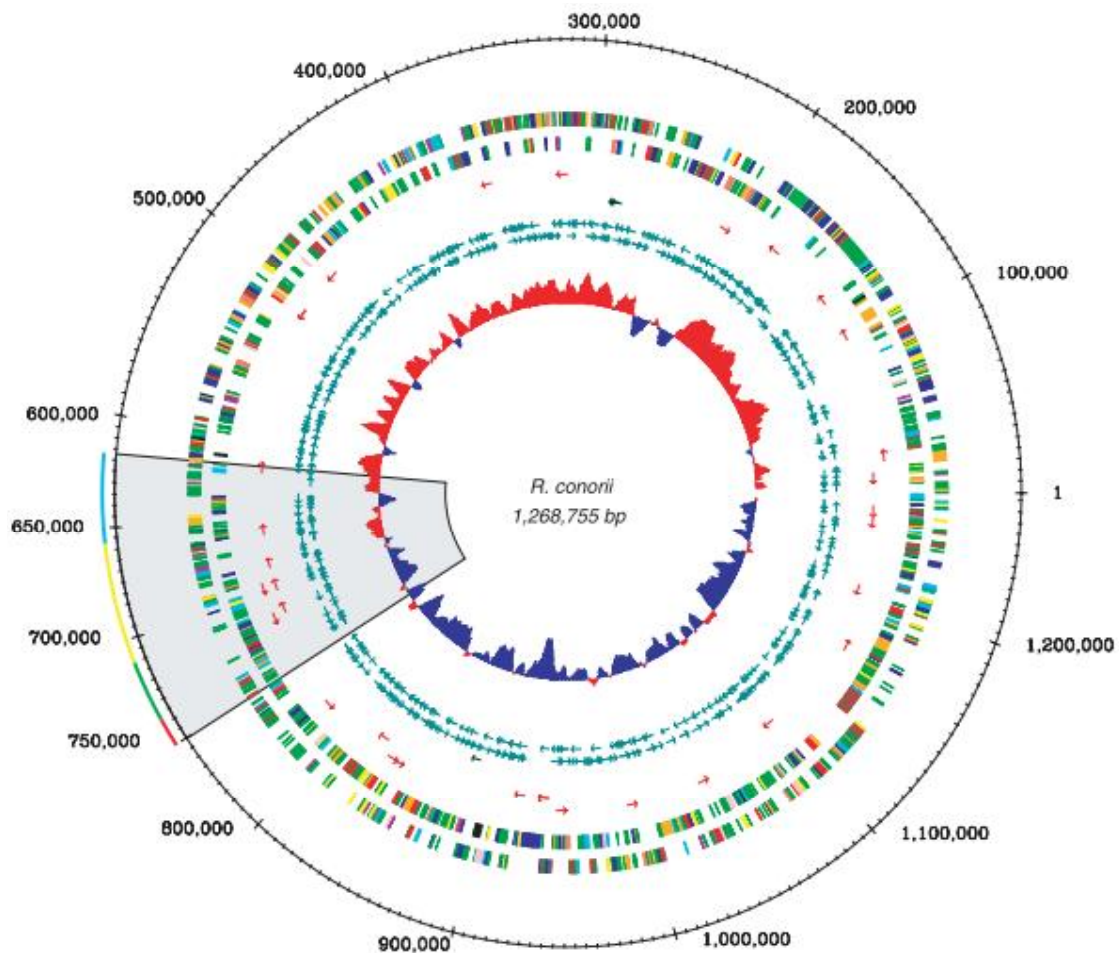


Figure 2 : La représentation circulaire du génome *Rickettsia conorii*.

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

II Vecteur et réservoir : Rhipicephalus sanguineus :

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

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

II.1 Classification :

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

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

Cependant, Camicas et al. ont publié une synthèse des différents noms et synonymes utilisés dans la littérature avec 869 espèces ou sous-espèces répertoriées au premier janvier 1996. Cette publication constitue la référence majeure francophone en taxonomie [14, 13]. Il existe 223 espèces de tiques en Afrique dont 180 sont des tiques dures [13].

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

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

II.2 Morphologie et anatomie générale :

La *Rhipicephalus sanguineus* est un acarien de grande taille (2 à 30 mm selon la stase et la réplétion) au corps globuleux. Le dimorphisme sexuel est plus ou moins accentué, le mâle étant plus petit que la femelle. Les adultes et les nymphes ont 4 paires de pattes alors que les larves en ont 3. Les adultes se distinguent des nymphes par l'ouverture de leur appareil génital. Contrairement aux insectes, les tiques n'ont pas d'antennes.

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

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

Ces pièces buccales comprennent les Pédipalpes qui ont une fonction sensitive, les Chélicères, organes perforateurs, et un organe immobile médian et ventral, l'Hypostome constitué de nombreuses dents incurvées qui permet d'ancrer fermement la tique à la peau de son hôte. L'Idiosoma (corps) porte les organes locomoteurs [16].

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

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

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

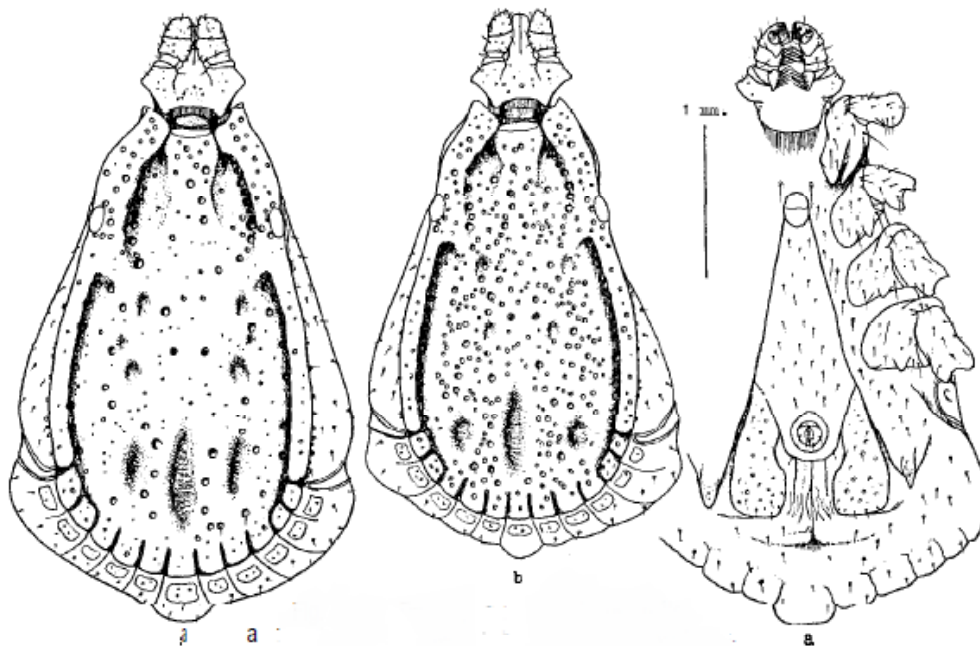


Figure 3 : *Rhipicephalus sanguineus*, mâle, a : exemplaire d'Alger, b : exemplaire d'Abidjan.

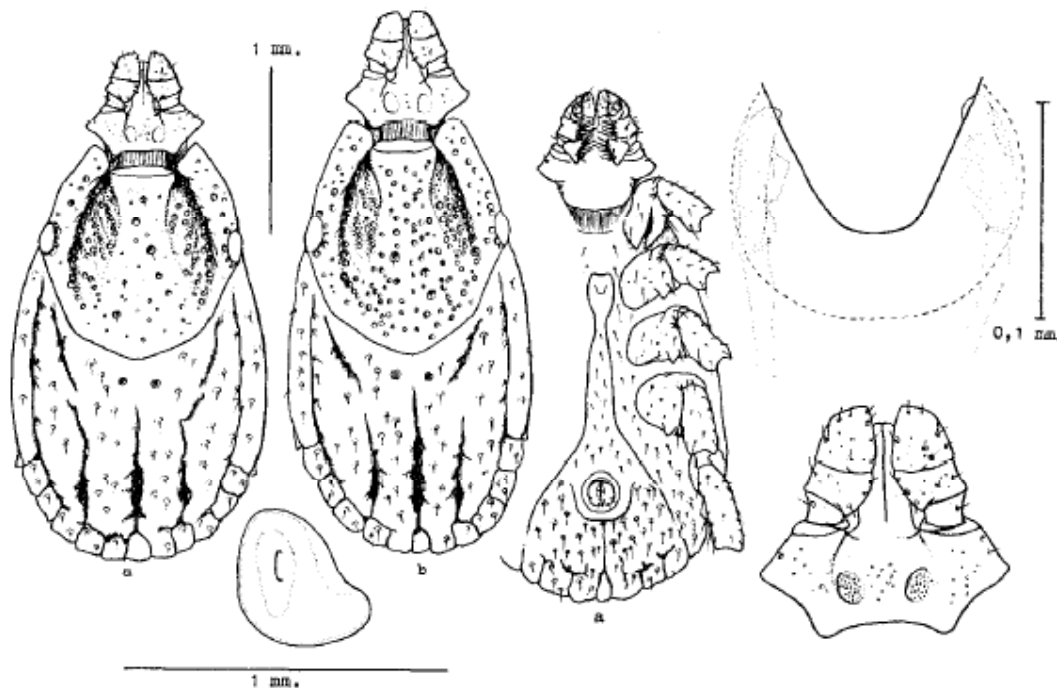


Figure 4 : *Rhipicepholus sanguineus*, femelle, a : exemplaire d'Alger, b : exemplaire d'Abidjan.

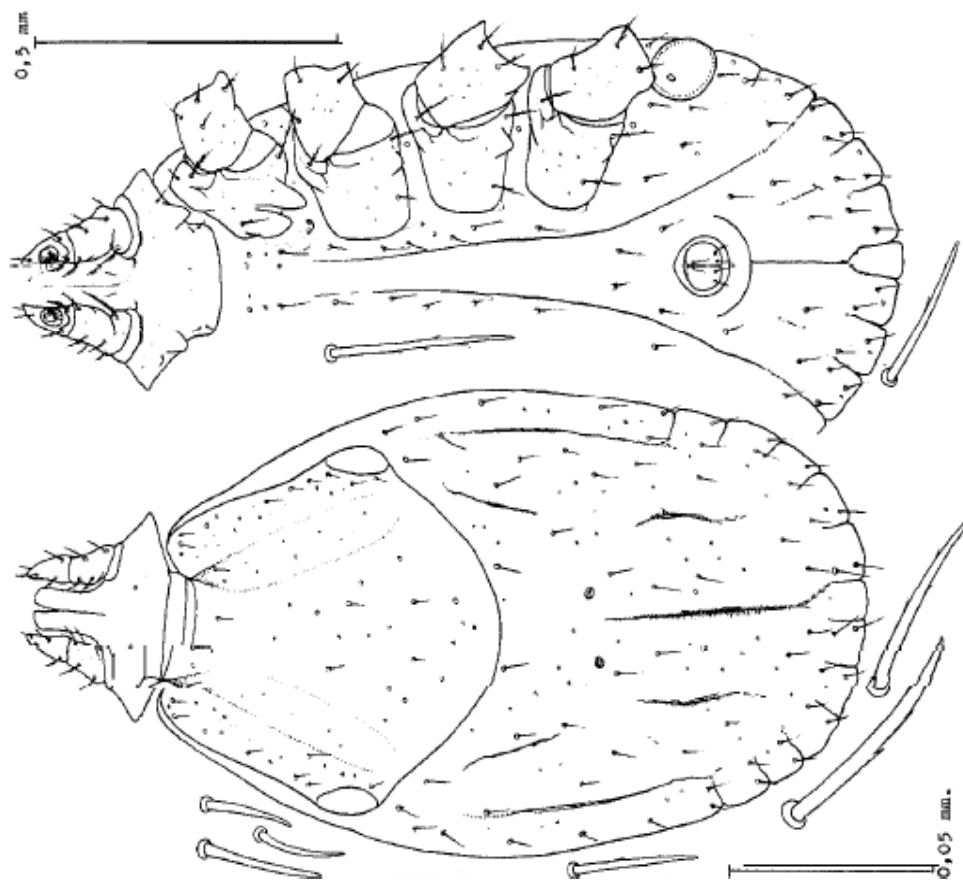


Figure 5 : *Rhipicephalus sanguineus*, nymphe de Dakar.

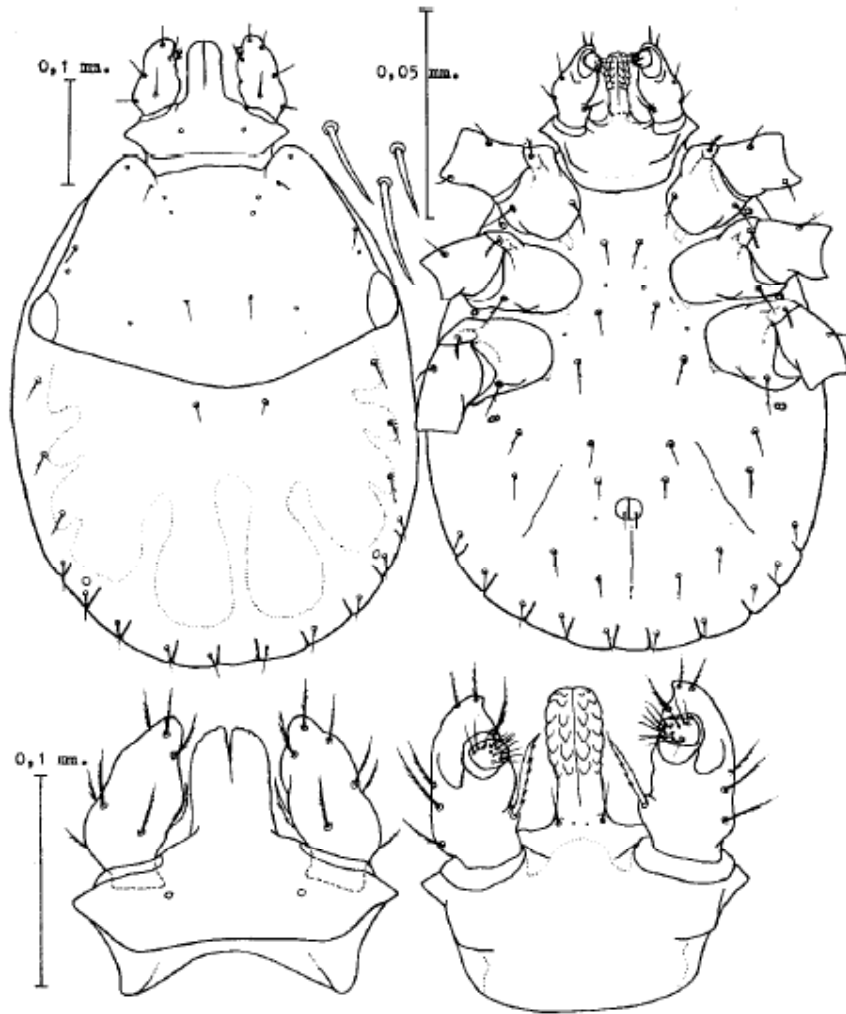


Figure 6 : Rhipicephalus sanguineus, larve de Dakar.

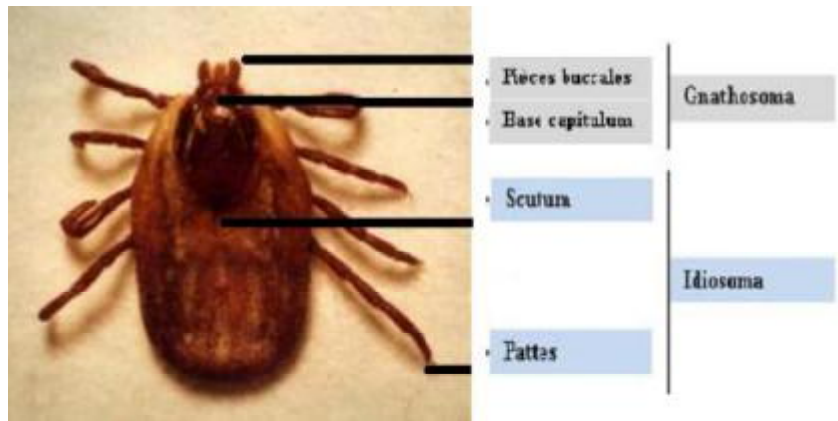


Figure 7 : morphologie d'une Rhipicephalus sanguineus (vue dorsale).

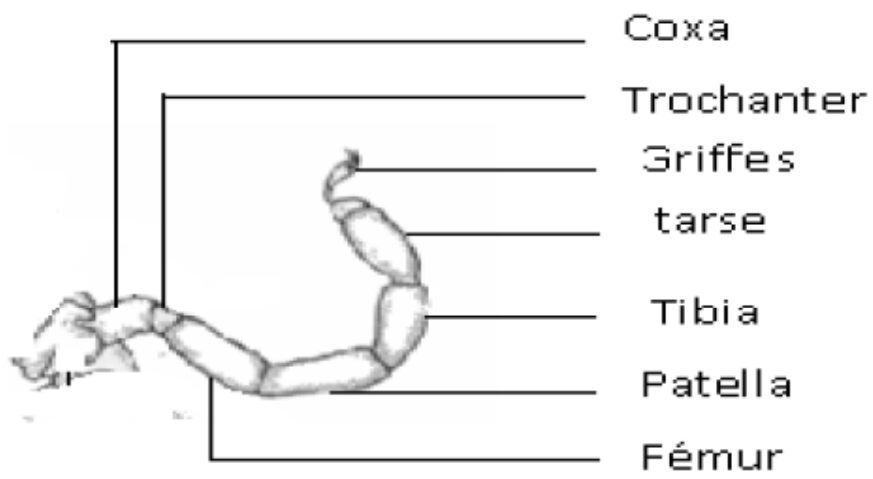


Figure 8 : la patte d'une tique.

II.3 Cycle biologique des tiques :

3.1 Cycle de développement :

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

La tique guette le passage d'un hôte, du haut d'une branche ou d'une brindille. Lorsqu'un chien passe en dessous d'elle, la tique le repère à sa chaleur et à son odeur (émission de CO₂ notamment), et se laisse tomber sur lui. Elle se déplace ensuite à la recherche d'une région à peau fine, où elle pourra manger tranquillement : oreille et notamment pli de l'oreille, aisselle ou région inguinale, scrotum, mamelle ou espace inter-digité.

La tique perce alors la peau grâce à ses pièces buccales élaborées, qui vont lui permettre de se fixer au chien, de sécréter en moins d'une demi-heure un ciment qui va renforcer cette fixation, d'injecter une salive anticoagulante qui provoque également la dilatation des vaisseaux sanguins du chien et un début de digestion, et c'est tout de même le but d'aspirer le sang. Il semble que certaines races de chiens (par exemple les cockers), et certains individus, attirent les tiques plus que d'autres.

La larve de *Rhipicephalus sanguineus* se nourrit sur un chien pendant deux jours, puis se laisse tomber sur le sol, et y cherche une cachette. Elle y reste de quelques jours à plusieurs semaines (selon la température et l'humidité), avant de muer en nymphe et de repartir à la recherche d'un chien.

Le même processus se répète pour la nymphe, avec des périodes de nutrition sur le chien et de vie sur le sol plus longues que pour la larve, jusqu'à la mue en tique adulte.

L'adulte femelle peut se nourrir sur un chien pendant plusieurs semaines, tandis

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

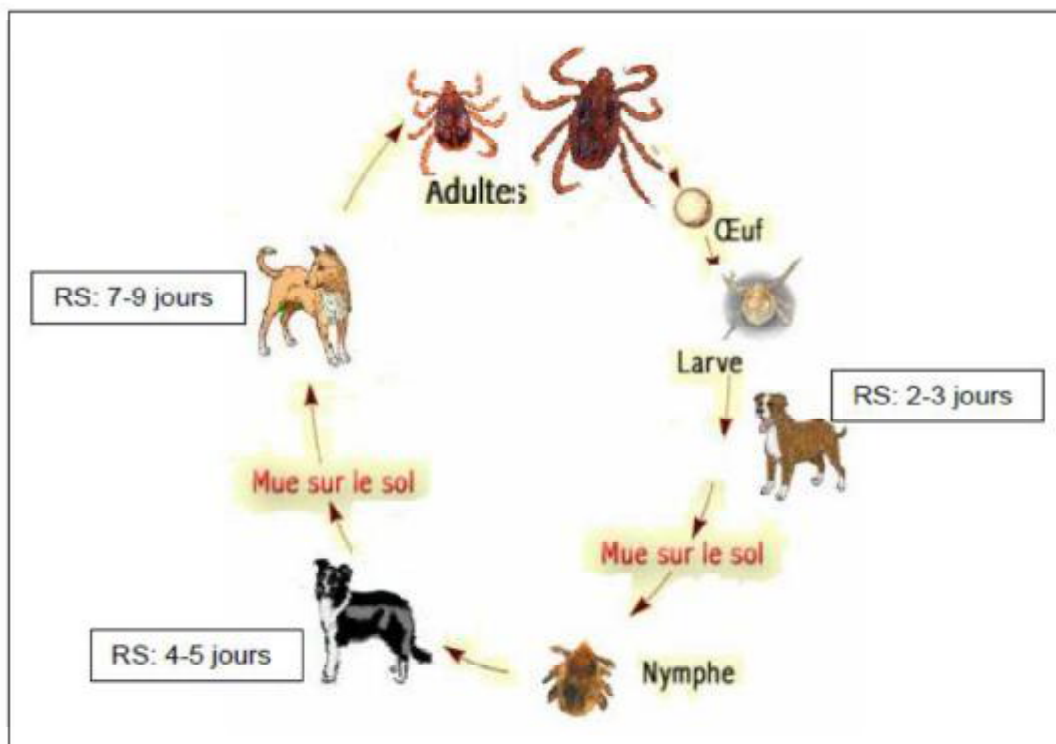


Figure 9 : cycle de vie de *Rhipicephalus sanguineus*.

3.2 Le cycle parasitaire :

Suivant le nombre d'hôtes nécessaires au cycle de développement, on distingue 3 types de cycles parasitaires.

Les mono, di ou triphasiques.

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

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

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

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

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

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

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

III Mode de transmission :

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

Les chélicères tranchantes servent à sectionner la peau de la victime, entre les deux, un hypostome dentelé à surface râpeuse permet à la tique de s'accrocher à la peau de son hôte tandis que les chélicères opèrent pour pénétrer suffisamment dans la blessure. Une fois bien fixée, la tique utilise un stylet tubulaire situé dans l'hypostome pour sucer le sang. De chaque côté de l'hypostome, un pédipalpe épais semble assumer une fonction sensorielle. Ce sont les parois de l'estomac qui produisent l'effet de pompage. Différentes substances, produites par les glandes salivaires, pénètrent après la piqûre.

Pendant les 24 à 36 premières heures, il y a peu ou pas d'ingestion de sang, la pénétration et l'attachement sont les activités dominantes. Les sécrétions salivaires comprennent notamment un ciment qui ancre solidement les pièces buccales dans la peau, ainsi que les enzymes, des substances anesthésiques qui rendent la piqûre indolore [17].

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

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

Les rickettsies se multiplient dans la plupart des organes des tiques et ne peuvent être transmises que lors de la piqûre par injection de salive.

Quand les ovaires puis les oocytes d'une femelle adulte sont infectés, les rickettsies peuvent être transmises à une partie de la descendance (transmission trans-ovarienne et trans-stadiale selon l'espèce, le stade, l'hôte et le site d'attachement).

Une période de repas lent (3 à 4 jours) est suivie par une période d'engorgement rapide (1 à 3 jours), où les tiques, particulièrement les femelles voient leur poids se multiplier jusqu'à 120 fois.

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

IV répartition géographique dans le monde :

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

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

Cette spéculation sur l'intervention des rickettsioses dans la sclérose en plaque, les artériopathies chroniques et autres maladies, était rendu possible à l'extension possible de la microagglutination sur lame de Giroud, test très peu spécifique, avec

par conséquent de nombreux faux positifs. Depuis ce temps l'apparition de tests diagnostiques plus spécifiques a permis de dissiper ces malentendus.

En 1981, Scaffidi montre l'augmentation considérable de l'incidence de la maladie en Italie [19]. Cette augmentation est notée en Espagne [20] et en France [21]. Au même moment sont rapportés les premiers cas autochtones en Yougoslavie, en Suisse, en Belgique et en Allemagne [23,24].

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

La prévalence actuelle de la maladie en Corse l'été est estimée à 48/100 000 habitants/an [25] dans une enquête prospective récente. Cette prévalence est à peu près identique à celle rapportée dans une enquête rétrospective menée avec les médecins praticiens à Marseille. Ces résultats sont tout à fait discordants avec les résultats d'études séroépidémiologiques menées dans les mêmes zones et qui rapportent une prévalence de 12 à 26 % d'anticorps. Les mêmes résultats ont été publiés en Italie [26] et en Espagne [27].

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

La fièvre boutonneuse méditerranéenne est une maladie saisonnière, estivale, pouvant survenir de Mai à Octobre, principalement de Juillet à Septembre, ce qui correspond à la période d'activité des larves et des nymphes des tiques *Rhipicephalus*

sanguineus [35], alors que la période d'activité des adultes, mieux visibles, est au printemps.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En Asie, l'épidémiologie de la maladie est en pleine évolution. Celle-ci a été décrite en Inde et au Pakistan, et récemment au Japon et en Chine par Walker. La maladie a été très bien étudiée en Israël où l'évolution de la prévalence et les autres variations épidémiologiques sont très proches de celles décrites en Europe. En Asie, le problème reste complexe, en relation avec les différentes souches de rickettsies responsables de la maladie (*R. conorii*, *R. siberica*, *Rickettsia* du Thai Tick Typhus).

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

Enfin, sur le continent américain la fièvre pourprée des montagnes rocheuses (FPMR) est une rickettsiose proche de la fièvre boutonneuse méditerranéenne avec une sévérité toutefois supérieure.

L'organisme *R. rickettsii* est très proche (même espèce, même sérovar) de *R. conorii*.

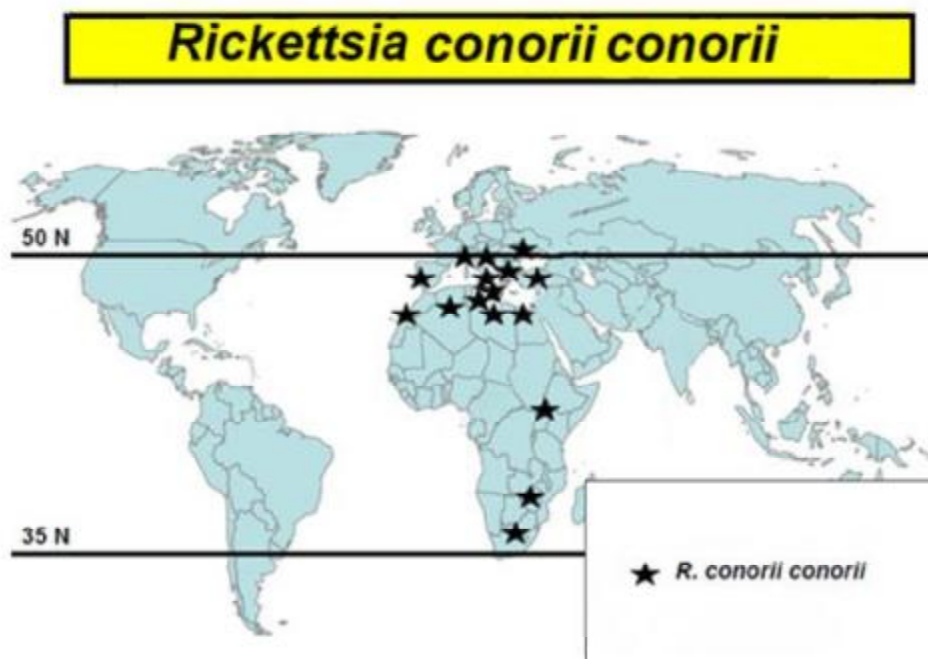


Figure 10 : Répartition géographique du *Rickettsia conorii conorii* dans le monde.

V Répartition géographique au Maroc :

Au Maroc, comme c'est le cas pour les pays du Maghreb, les espèces Rickettsiales, leurs vecteurs, leurs distributions ainsi que leurs prévalences sont peu connus. D'après une étude prospective faite au CHU Ibn Rochd en collaboration avec le laboratoire de Pr Raoult [34] ils ont prouvé la présence de *R. conorii* subsp *conorii*, mais aucune étude n'a montré sa répartition au Maroc. Car il n'ya pas de déclaration obligatoire systématique de la maladie.

PHYSIOPATHOLOGIE ET REPONSE IMMUNITAIRE

I Physiopathologie :

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

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

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

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

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

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

Les mécanismes de la désquamation des cellules endothéliales ne sont pas clairement établis : perte des propriétés d'adhésion conférées par les protéines membranaires (adhésines) due à l'infection, effet cytopathique direct, effet toxique,

oxydation ou mécanisme immunologique [38]. Il n'existe à ce jour aucune donnée sur le rôle d'endotoxines ou d'exotoxines dans la pathogénicité bactérienne.

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

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

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

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

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

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

Dans les formes graves de la fièvre boutonneuse méditerranéenne [39], on notera des atteintes : hépatiques [40], pulmonaires [41], cérébrales, intestinales, myocardiques [42] ou rénales [43].

Des atteintes vésiculaires [44], appendiculaires [44], pancréatiques et gastriques [45] ont également été rapportées.

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

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

I.1 Oedème, hypovolémie, et séquelle :

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

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

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

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

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

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

I.2 La dynamic cardio pulmonaire :

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

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

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

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

I.3 Les atteintes neurologiques dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne :

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

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

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

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

I.4 Les atteintes hépatiques dans la fièvre boutonneuse méditerranéenne :

Les atteintes hépatiques se produisent dans les rickettsioses mortelles.

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

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

I.5 Coagulation et saignement :

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

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

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

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

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

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

La diminution des taux plasmatiques de plasminogène et α 2-antiplasmine, l'augmentation du complexes α 2-antiplasmine-plasmine et l'activateur tissulaire du plasminogène suggèrent également l'activation du système fibrinolytique.

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

Des données sur les infections humaines indiquent que les systèmes de coagulation et de fibrinolyse maintiennent une homéostasie, cependant

Le rôle de certains sous-produits du système coagulation/fibrinolytiques tels que la protéine C activée et de la thrombine dans la perméabilité microvasculaire méritent plus d'investigation.

II Réponse immunitaire :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Les anticorps n'interviennent pas directement dans l'infection à rickettsie, mais d'après une étude faite chez les souris en administrons des sérums immunitaires ou des anticorps monoclonaux, on peut présumer le rôle important des anticorps dans la réponse immunitaire secondaire, en réduisant, ou en empêchant la pénétration des

rickettsies dans la cellule hôte [64,65]. Mais plusieurs études sont nécessaires pour confirmer ces idées.

Les premiers travaux Rollwagen et al. [66] ont montré un rôle pour les lymphocytes T CD8 + dans l'immunité à rickettsies, mais aucun mécanisme de l'action de cette cellule n'est prouvé. Les lymphocytes T CD8 + est d'une importance cruciale dans l'immunité des bactéries intracellulaires telles que *Rickettsia Conorii Conorii* [67].

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

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

MANIFESTATIONS

CLINIQUES

I La fièvre boutonneuse méditerranéenne dans sa forme

éruptive :

I.1 Phase de début :

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

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

Celle-ci, présente dans 50 à 75 % des cas, et doit être recherchée attentivement. Elle se présente parfois typiquement : lésion croûteuse noirâtre, indolente, de 0.5 à 2 cm de diamètre, cernée d'un halo érythémateux. Elle est souvent atypique : aspect de furoncle simple, croûte grisâtre de petit diamètre.

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

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

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

I.2 La phase d'état :

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

2.1 La fièvre :

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

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

2.2 L'éruption :

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

Le nombre d'éléments varie considérablement de quelques unités à plus de 100. Elle est de couleur rosée ou cuivrée mais peut prendre un caractère purpurique, témoignant d'une forme grave quand elle est généralisée.

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

2.3 Les manifestations extra cutanées :

Les manifestations extracutanées ont une intensité variable et conditionnent le pronostic de la maladie. L'atteinte digestive peut consister en des lésions gastroduodénales, une pancréatite aiguë [76], ou une diarrhée. L'hépatite de la fièvre

boutonneuse méditerranéenne est en général modérée. La biopsie hépatique (quand elle est faite) montre une hépatite modérée prédominante au niveau des espaces portes et comprenant une infiltration lymphoplasmocytaire [78].

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

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

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

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

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

Une perte de poids importante peut survenir en quelque jours.

II Formes cliniques :

II.1 Forme bénigne :

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

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

II.2 Forme compliquée :

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

Certains facteurs prédisposent à ces formes graves : l'âge avancé du sujet, et l'existence d'une tare (diabète, éthylisme, déficit en G6PD et l'insuffisance cardiaque) [80].

2.1 Les complications neurologiques :

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

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

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

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

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

L'atteinte des noyaux gris centraux réalise une forme pseudo-parkinsonnienne de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. Des contractions fugaces et rythmiques des muscles de la face et un hoquet intermittent ont été décrit [85]. Des lésions thalamiques peuvent rendre compte des douleurs spontanées et provoquées par la pression des masses musculaires, sans signe de polynévrite. Les lésions bulbaires sont responsables de troubles de la déglutition et de trouble cardio-respiratoire.

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

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

2.2 Les complications cardiovasculaires :

Au cours de la fièvre boutonneuse méditerranéenne elles sont rarement décrites. Dans la majorité des cas, il n'y a pas de manifestations cliniques en dehors d'un collapsus initial avec hypotension banale qui peut être observée.

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

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

2.3 Les complications pleuropulmonaires :

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

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

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

2.4 Les complications rénales :

L'insuffisance rénale au cours de la maladie peut être de différents mécanismes. Au cours de la majorité des rickettsioses sévères, les patients présentent une déshydratation précoce avec une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle modérée qui disparaît après une réhydratation précoce.

Toutefois, si le diagnostic est tardif, l'évolution se fait vers la nécrose tubulaire aiguë [96,97]. Les atteintes rénales sévères où l'altération de la fonction rénale fait partie d'un tableau de défaillance multiviscérale sont rarement décrites [98,99].

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

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

2.5 Autres complications :

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

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

II.3 Particularités pédiatriques de la fièvre boutonneuse

méditerranéenne :

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

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

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

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

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

DIAGNOSTIC

I Diagnostic clinique :

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

II Diagnostic biologique :

Le diagnostic biologique est important pour confirmer le diagnostic.

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

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

II.1 Les éléments aspécifiques :

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

Une anémie (hémoglobininémie < à 14 g/dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme) était notée dans 33 % des cas et une anémie importante (hémoglobininémie < 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^{ème} jour puis un rebond vers le 15^{ème} jour (fig 10) expliquant ainsi que des leucopénies ou au contraire des hyperleucocytoses aient été rapportées précédemment selon le moment où avait été fait le prélèvement. La cinétique des polynucléaires est identique tandis que celle des lymphocytes varie peu.

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

Les autres manifestations hématologiques que l'on peut noter sont une élévation du fibrinogène, une diminution de la protéine C réactive, une augmentation des facteurs II et III de la coagulation, et du facteur de von Willebrand [109]. Enfin, dans les formes graves, des stigmates de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) peuvent se rencontrer [110]. En cas de syndrome méningé, la ponction lombaire retrouve un liquide hypertendu, acellulaire ou contenant quelques lymphocytes. Parfois, la réaction est plus franche [111], 50 % des cas [112] ou plus marquée (< à 130 mmol/L) dans 25 % des cas [119]. L'hypokaliémie est plus rare (26 % des cas) [108]. Une hypocalcémie franche est notée dans les cas sévères, 83 % des

formes sévères [110]. Une hypoprotidémie inférieure à 30 g/L est retrouvée dans 23 % des cas et la cinétique de la protidémie montre une diminution du 1^{er} au 10^{ème} jour [108]. L'albumine diminue également, moins rapidement, au cours des 2 premières semaines. De nombreux auteurs attribuent l'hypoprotidémie à l'augmentation de la perméabilité capillaire. Une élévation de la créatininémie ($> 130 \mu\text{mol/L}$) est notée dans 17 % des cas.

Dans les formes sévères, l'insuffisance rénale réagit en général bien au remplissage. Une augmentation de la lactico-déshydrogénase (LDH) (44 % des cas) et des créatines phosphokinases (CPK) (18 % des cas) est notée avec un pic au 7^{ème} 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^{er} au 10^{ème} jour et se normalisent ensuite au 15^{ème} jour [113].

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

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

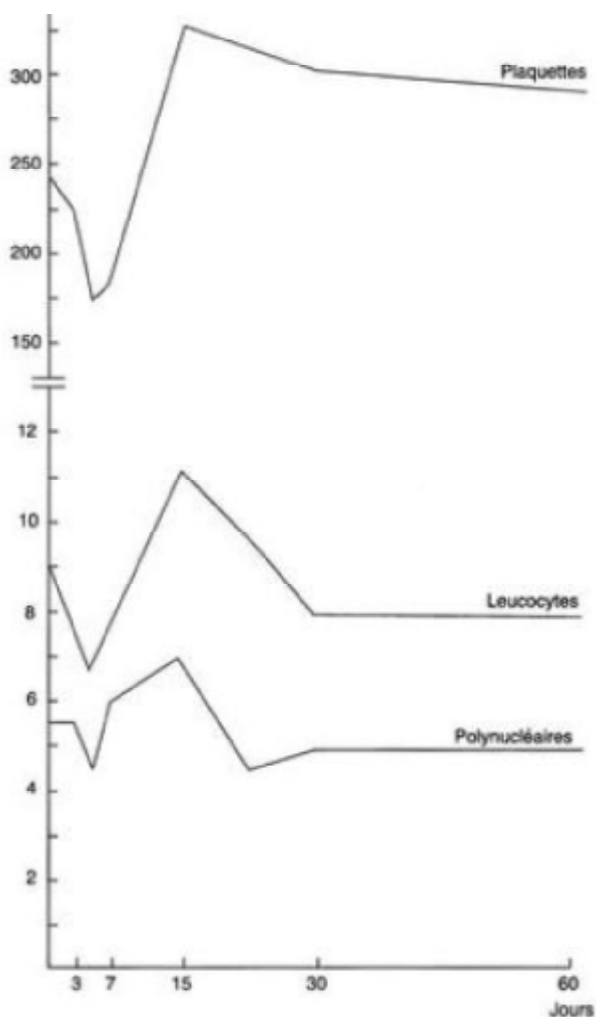


Figure 11 : Cinétique du taux de leucocytes et de plaquettes au cours de la fièvre boutonneuse méditerranéenne (d'après Drancourt et Raoult [115]).

II.2 Sérologie :

2.1 Weil et felix :

Le diagnostic sérologique de Weil et Felix a été mis au point en 1916 en utilisant la communauté antigénique des rickettsies avec trois souches de Proteus : OX2, OX19 et OXK.

Cette méthode d'agglutination permettrait de dépister (théoriquement) les fièvres boutonneuses par OX2 [116].

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

2.2 Réaction de fixation de complément :

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

2.3 Le test d'héماغglutination :

Sensible et spécifique, il permet de détecter précocement les anticorps dirigés contre les rickettsies du groupe boutonneux.

Il est intéressant en phase aiguë, mais n'est pas utilisable pour des enquêtes épidémiologiques car il ne détecte pas les faibles taux d'anticorps sur des sérums tardifs [117].

2.4 Le test d'agglutination au latex :

Le test d'agglutination au latex a été utilisé pour le diagnostic de la fièvre boutonneuse méditerranéenne [117].

Il est aussi sensible que l'immunofluorescence indirecte et permet un diagnostic spécifique de groupe.

Sa réalisation est simple et ne nécessite pas un matériel sophistiqué ; le coût des réactifs est en revanche élevé.

2.5 Le test de microagglutination :

Son utilisation est limitée par la nécessité d'utiliser un grand nombre d'antigènes purifiés.

Ce test est moins sensible que l'héماغglutination ou l'immunofluorescence indirecte et il est comparable au test de fixation du complément pour la fièvre boutonneuse méditerranéenne [117].

2.6 Le test ELISA :

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

2.7 La méthode par immunopéroxydase :

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

2-8 Immunofluorescence indirecte :

Actuellement, le test sérologique de référence est l'immunofluorescence indirecte. Ce test sensible permet de détecter simultanément des anticorps, IgM et IgG, dirigés contre un grand nombre d'anticorps.

Dans une étude incluant patients atteints de fièvre boutonneuse méditerranéenne et témoins, pour un seuil de 1/40, la sensibilité augmente avec le délai séparant le test et le début des symptômes : 46 % seulement entre le 5^{ème} et le 9^{ème} jour, 90 % entre le 20^{ème} et le 29^{ème} jour et 100 % au-delà [119]. L'immunofluorescence ne permet cependant pas de différencier les espèces de rickettsies à l'intérieur du groupe boutonneux [118].

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

2-9 Western blot :

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

rOmpA et rOmpB. Ces deux protéines sont spécifiques d'espèce et sont le support du sérotypage des rickettsies [121].

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

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

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

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

III.3 Isolement de Rickettsia conorii conorii :

Les isollements de souches de rickettsies se sont faits initialement par inoculation de prélèvements sanguins ou de broyats de tiques au cobaye. Les rickettsies ont ensuite été cultivées sur oeufs embryonnés et enfin sur tapis cellulaire (cellules L929, cellules endothéliales humaines, fibroblastes, cellules Vero). **Ces cultures se font en atmosphère confinée, dans des laboratoires de microbiologie de type P3.** L'isolement est en effet dangereux pour les laboratoires non spécialisés.

La méthode utilisée actuellement au centre national de référence à Marseille est l'isolement par centrifugation sur tubes « bijoux » [126,127]. Au fond d'un tube stérile est déposée une lamelle de verre de 1cm², support d'un tapis cellulaire. Les prélèvements peuvent être du sang (couche leucocytaire obtenue après une heure de décantation à température ambiante d'un prélèvement sanguin hépariné ; il faut prélever 10 cc de sang sur tube hépariné, le congeler à -80 °C pour le faire parvenir congelé dans la carboglace aux laboratoires de référence), un prélèvement de peau (escarre d'inoculation de préférence) ou broyat de l'arthropode.

Les prélèvements sont déposés dans le tube bijoux puis centrifugés 1 heure afin de faciliter l'adhésion et la pénétration des bactéries aux cellules. L'inoculum est ensuite retiré et remplacé par du milieu frais de culture. Les cellules utilisées sont les fibroblastes pulmonaires embryonnaires (HEL). La détection des rickettsies à l'intérieur des cellules peut être ensuite effectuée au moyen d'une coloration de Gimenez, une immunofluorescence indirecte ou une amplification génique par PCR. Les tubes sont gardés 3 semaines en examinés une fois par semaine. Après 20 jours de culture, si l'immunofluorescence est toujours négative, la culture est considérée comme négative. En cas de positivité de l'immunofluorescence, le surnageant du tube détecté et d'un autre tube provenant du même prélèvement sont inoculés dans les boîtes de culture cellulaire pour isoler la souche. L'identification sera réalisée par PCR suivie de séquençage.

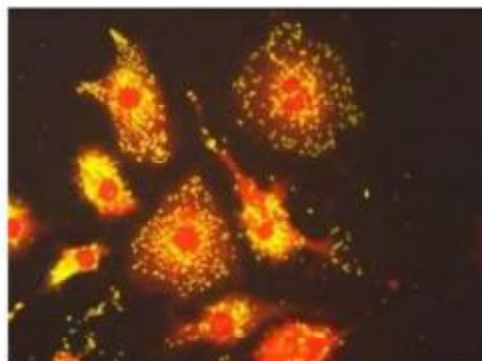


Figure 12 : Culture de R. conorii subsp. conorii en cellules Endothéliales.

II.4 Détection immunologique :

Cette technique permet un diagnostic précoce [126]. La technique utilise des billes magnétiques couplées à un anticorps anti-cellules endothéliales humaines, ce qui permet de séparer ces cellules du sang. Le comptage est effectué après coloration à l'acridine orange et la détection est ensuite réalisée par immunofluorescence après centrifugation.

La sensibilité de cette méthode est estimée à 50 % pour des patients en phase aiguë. De plus, le nombre de cellules détectées est corrélé à la sévérité de la maladie.

Les biopsies de peau ont été utilisées pour le diagnostic de fièvre boutonneuse méditerranéenne [128].

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

II.5 Diagnostic moléculaire :

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

Les rickettsies se trouvent dans la couche leucocytaire. La « tâche noire » est le meilleur site de prélèvement pour amplification génique [129]. L'extraction de l'ADN reste possible à partir de tissus fixés en paraffine [130]. L'ADN de rickettsies peut également être détecté après extraction de l'ADN de spécimens de tiques. La détection de l'ADN de rickettsies du groupe boutonneux utilise la reconnaissance de séquences du gène codant pour le 16S ARN ribosomique, et des gènes codant pour une protéine de 17 kDa [131], pour la citrate synthase [132] et pour les protéines rOmpA [133] et rOmpB.

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

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

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

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

II.6 L'immunohistochimie :

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

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

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

III Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel de la fièvre boutonneuse méditerranéenne se pose avec de nombreuses infections (rougeole, infections à méningocoque, dengue, infections à virus Epstein-Barr, à cytomégalovirus, à entérovirus, septicémies à gonocoque, à staphylocoque doré...), ou avec d'autres étiologies non infectieuses : une toxidermie médicamenteuse lorsque le prurit est le symptôme principal, une vascularite (lupus érythémateux disséminé, syndrome de Behçet, syndrome de Still...) que l'on peut différencier de la fièvre boutonneuse méditerranéenne par la notion de séjour en zone d'endémie et la découverte d'une escarre d'inoculation (tâche noire). En revanche, les recherches immunologiques (anticorps antinucléaires, anti-ANA, facteurs antinucléaires, ANCA, complément sérique) sont négatives.

Les exanthèmes infectieux étaient souvent combinés avec des céphalées et des conjonctives, tandis que les formes non infectieuses relevaient plutôt d'arthrites.

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

TRAITEMENT

I Traitement antibiotique :

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

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

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

Une méthode colorimétrique est également utilisée : les cellules infectées sont colorées avec le rouge neutre et des concentrations différentes d'antibiotique à des temps donnés sont ajoutées au milieu de culture. Le colorant est retenu dans les cellules intactes et on compare avec un spectrophotomètre la densité optique à 492 nm du milieu cellulaire infecté, sans et avec un antibiotique à différentes

concentrations. *R. conorii* et *R. rickettsii* ont été longtemps les seules rickettsies du groupe boutonneux testées in vitro.

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

I.1 La doxycycline :

Des études cliniques confirment que la doxycycline est actuellement la molécule de référence.

Chez les adultes, le traitement repose sur la doxycycline à raison de 200 mg /jour pendant 7 jours, ou 2 jours après l'apyrexie [136].

Il n'y a pas de « gold standard » thérapeutique chez l'enfant. Chez l'enfant âgé de plus de huit ans, la doxycycline est recommandée. La doxycycline n'est généralement pas utilisée chez l'enfant de moins de 8 ans ni chez la femme enceinte du fait de ses effets secondaires principaux : la dyschromie dentaire et l'hypoplasie de l'émail. Cependant, il a été établi qu'une utilisation courte et très rare de cet antibiotique (5 jours) n'entraîne pas ces effets indésirables chez l'enfant. Elle peut donc être utilisée dans cette indication [138].

Dans les formes sévères de la fièvre boutonneuse méditerranéenne on procède à l'administration de la doxycycline par voie parentérale jusqu'à 24 heures après l'obtention de l'apyrexie.

L'apyrexie est généralement obtenue en 48 heures, sauf dans les formes graves où l'évolution reste défavorable malgré une thérapeutique adaptée

I.2 Chloramphénicol :

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

Dans les régions du monde où les équipements diagnostiques sont non disponibles ou inaccessibles, le chloramphénicol est largement utilisé comme traitement empirique, à la dose de 50 à 75 mg/kg/jour en quatre prises pour une durée de 7 à 10 jours [136].

I.3 Rifampicine :

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

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

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

I.4 Macrolides :

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

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

mg/kg/jour en une prise quotidienne pendant 3 jours pour l'azithromycine) [140,141].

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

I.5 Fluoroquinolones :

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

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

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

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

II Traitement symptomatique :

Le traitement symptomatique repose sur :

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

III Traitement chirurgical :

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

PREVENTION

I Protection contre les morsures de tiques :

I.1 Prévention individuelle dans la nature :

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

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

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

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

- Application de topiques insectifuges ou repellents : **DEET** (diéthylméthylbenzamide) [153].
- L'utilisation de vêtements imprégnés d'insecticides en l'occurrence la **perméthrine** qui est le produit le mieux toléré.

Ce moyen qui confère une protection avoisinant les 100%, protège également contre les piqûres de mites, de puces et des moustiques.

Cette méthode de lutte contre les piqûres de tiques est utilisée par l'armée des Etats-Unis et de nombreuses autres armées à travers le monde [153,154].

Il faut marcher de préférence au milieu des chemins, éviter le contact des branches basses. L'efficacité des mesures de prévention a été évaluée à 40% pour ce qui est du port de vêtements adaptés, et à 20% pour les répulsifs.

I.2 Prévention domestique :

2.1 Contrôle des tiques en milieu extérieur :

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

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

L'objectif étant de réduire l'habitat des chiens, hôtes sauvages potentiels de *R. sanguineus* et de limiter l'habitat propre de la tique.

Pour le traitement spécifique des surfaces, on utilise des insecticides (chlorpyrifos). Le rythme nécessaire au contrôle de la population des tiques est trisannuel : Avril-Mai, Juin-Juillet, Octobre-Novembre [155].

2.2 Contrôle des tiques sur l'hôte :

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

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

Après exposition au risque (promenade dans les taillis et bois), il est possible après un brossage et un examen minutieux du pelage, d'éliminer les tiques. Si

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

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

Il Comment dégager une tique fixée sur un homme ? :

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

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

La tique prélevée doit être congelée à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, ce qui permettra de l'analyser si le sujet piqué développe une maladie.

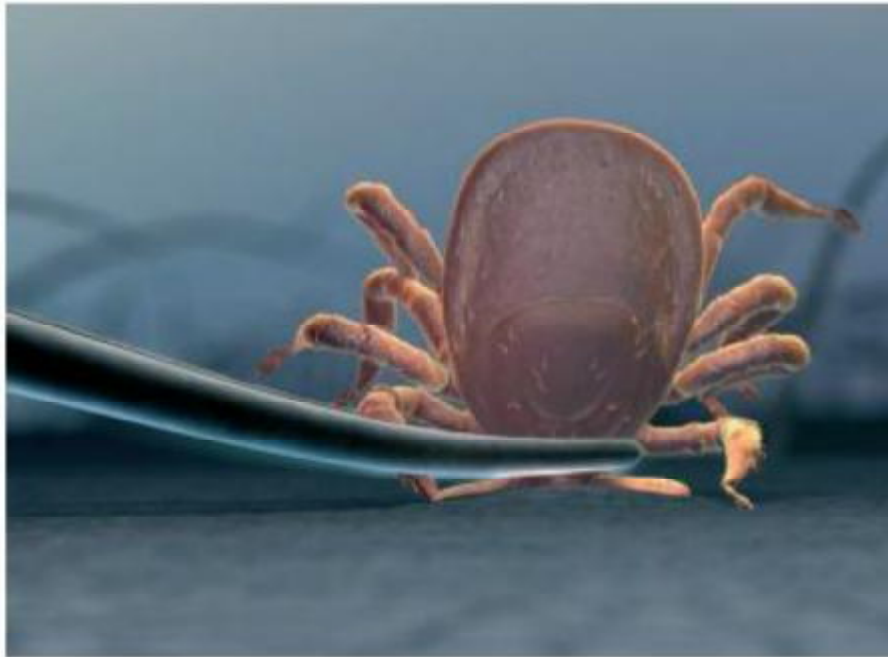


Figure 13 : Une tique est dégagée en utilisant un pincespéciale pour tiques.

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

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

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

ETUDE DES CAS

I Objectif du travail :

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

Le but de notre travail est d'évaluer le profil épidémioclinique, thérapeutique et évolutif de la maladie au Maroc à travers des cas recrutés au service de dermatologie de l'hôpital militaire moulay Ismaïl de Meknès (HMMI-Meknès) durant la période 2006-2014.

II Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective qui a permis de recueillir 66 cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne recrutés au service de dermatologie de l'hôpital militaire Moulay Ismaïl de Meknès (HMMI-Meknès) durant la période 2006-2014 soit une durée de 8 ans.

Une fiche d'exploitation préétablie précisait pour chaque patient l'âge, le sexe, la profession, notion d'animaux dans l'entourage, les lésions évolutives et leur durée d'évolution avant l'admission.

Le diagnostic a été basé sur un faisceau d'arguments anamnestiques et cliniques : la présence d'une fièvre, céphalée puis l'éruption avec ou sans escarre dont la température ne cède pas sous antipyrétique durant la période entre Mai et Octobre, avec en fin un test thérapeutique sous cyclines ou ciprofloxacine.

Les données étaient recueillies sur les fiches d'exploitation préalablement imprimées, puis saisies sur un fichier Microsoft Office Excel® 2007 qui regroupait l'ensemble des paramètres. L'analyse statistique a consisté en une description de notre série selon les caractéristiques citées précédemment.

FICHE D'EXPLOITATION :

Service de dermatologie

Hôpital militaire Moulay Ismail Meknes

Patient

Nom :.....

Prénom :.....

Sexe (M/F) :

Age :.....

Profession :.....

Résidence habituelle :.....

Ville :..... Province : Tél :

Cas similaire dans l'entourage :

Familial Voisinage Scolaire Autre (préciser) :

Animaux dans l'entourage :

Chiens domestiques Chiens errants Rongeurs

Autres animaux ? (préciser)

Origine géographique

Lieu : Province :

Milieu : urbain péri-urbain rural

Période (mois, année) : Durée de séjour :

Autres ? :

ANTD personnel particulier**Données cliniques****Signes fonctionels**

Date d'apparition des lésions : (mois, année) :

Durée d'évolution des lésions : (entre leur apparition et la consultation médicale).

Début (date, allure) :

Fièvre : Oui Non

Céphalée : oui non

Syndrome pseudo grippal : Oui Non

Signes cutanés :

Prurit : Oui Non

Signes digestifs :

Signes respiratoires :

Signes cardiaques :

Signes neurologiques :

Autres ? (préciser)

Mode de recrutement : Urgence Consultation

Examen clinique

Etat général : T ... FC TA Poids

Les lésions dermatologiques

Eruption : Macule Papule Maculo- papule

Escarre : Oui Non Localisation

Eccymose

Nécrose

Autres :

- Splénomégalie :
- Hépatomégalie :
- Adénopathies :
- Autres :

Paraclinique

- NFS, VS
- Sérologie
- PCR
- Culture

Traitement

Traitement antérieur (à préciser s'il ya lieu)

Doxycycline : Dose Durée

Autres :

Evolution des lésions : Favorable Non favorable

Sérologie après la sortie de l'hôpital :

- faite non faite

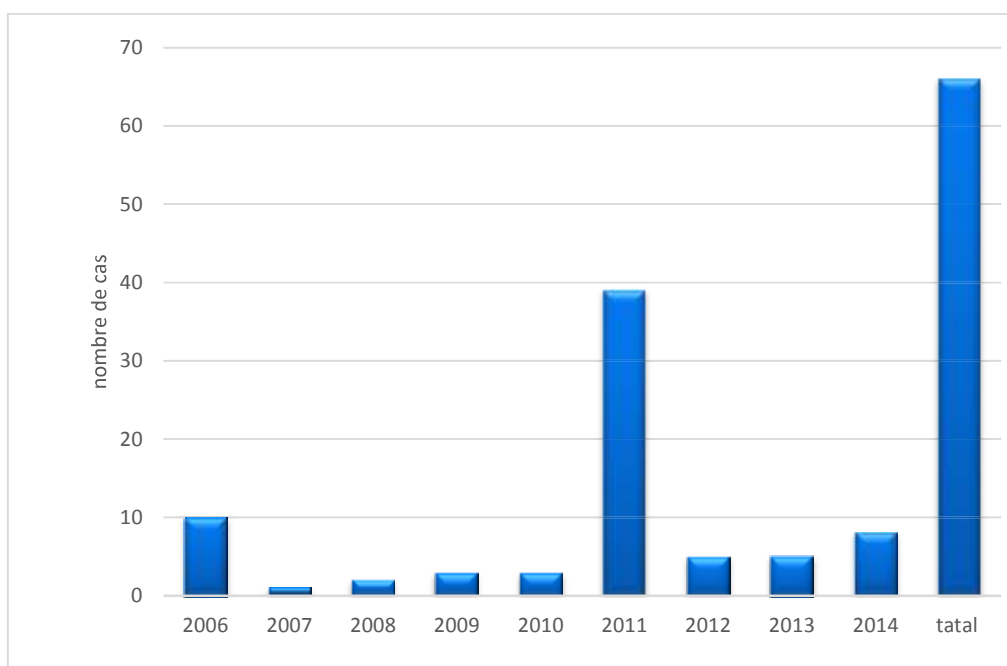
III Résultats :

Durant la période 2006–2014, 66 cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne ont été recrutés au service de dermatologie de l’HMMI de Meknès.

III.1 Selon le profil épidémiologique :

1-1 l’incidence annuelle :

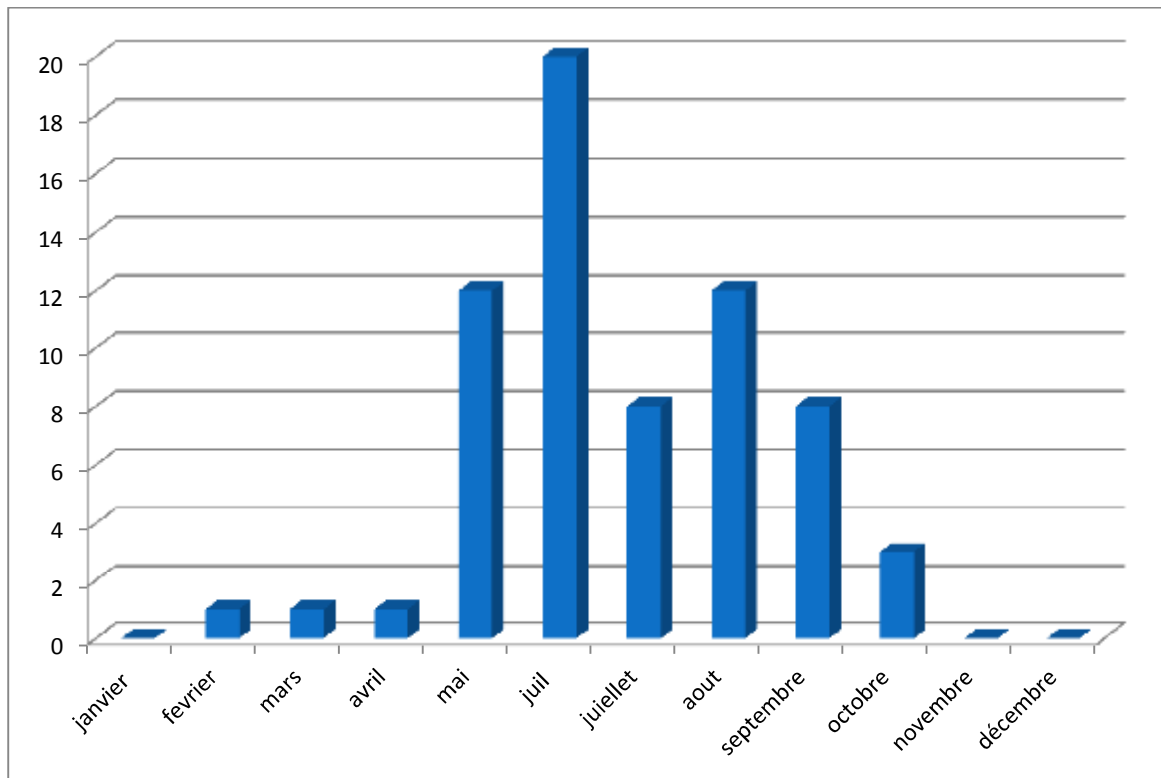
Le nombre de cas varie de 1 cas à 10 cas avec un pic de 28 cas en 2011.



Graphique1 : Répartition des patients selon les années.

1-2 La fréquence selon les mois et les saisons :

La fièvre boutonneuse méditerranéenne sévit durant la période chaude entre les mois de Mai à Octobre, avec dans notre série un pic entre Mai et Aout.

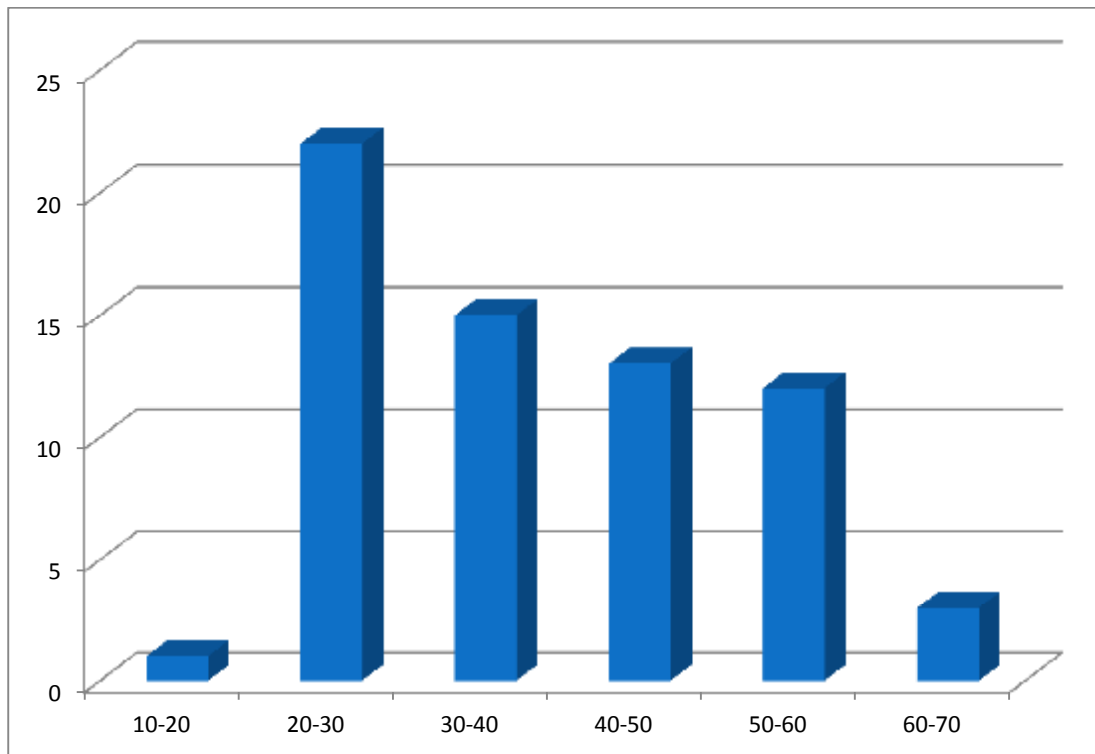


Graphique 2 : Répartition des patients selon les mois.

1-3 La fréquence selon l'âge :

L'âge moyen de nos malades était de 32.7 ans avec des extrêmes de 20 ans à 64 ans, la tranche d'âge la plus touchée était comprise entre 20 ans et 30 ans.

Notre série comprenait un enfant de 12 ans.



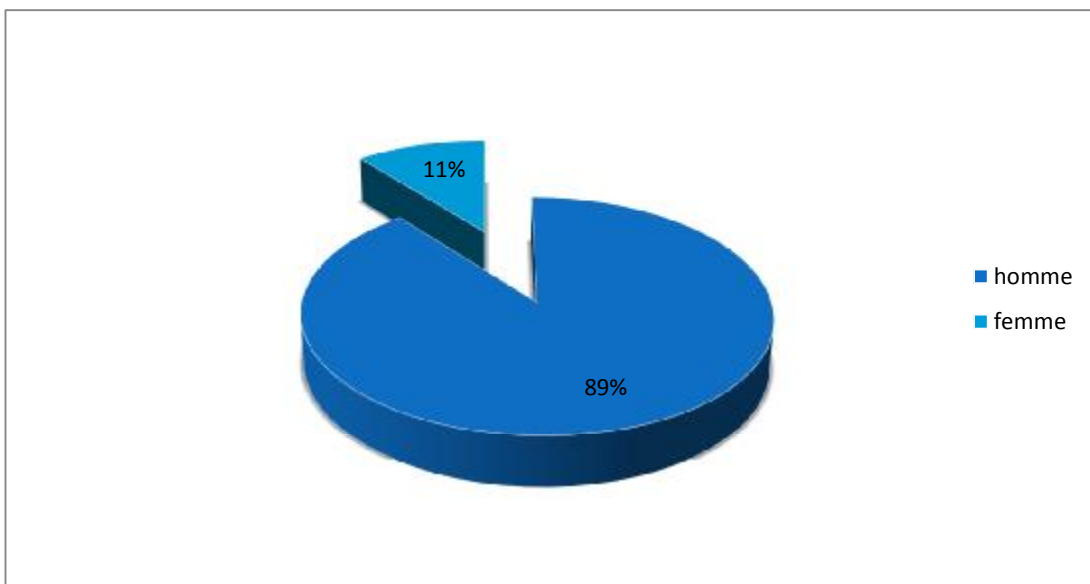
Graphique 3 : Répartition des patients selon l'âge.

1-4 la fréquence selon le sexe :

On note une prédominance masculine avec un sexe ratio H/F= 8.42.

Notre série regroupe 59 hommes (89%) et 7 femmes (11%).

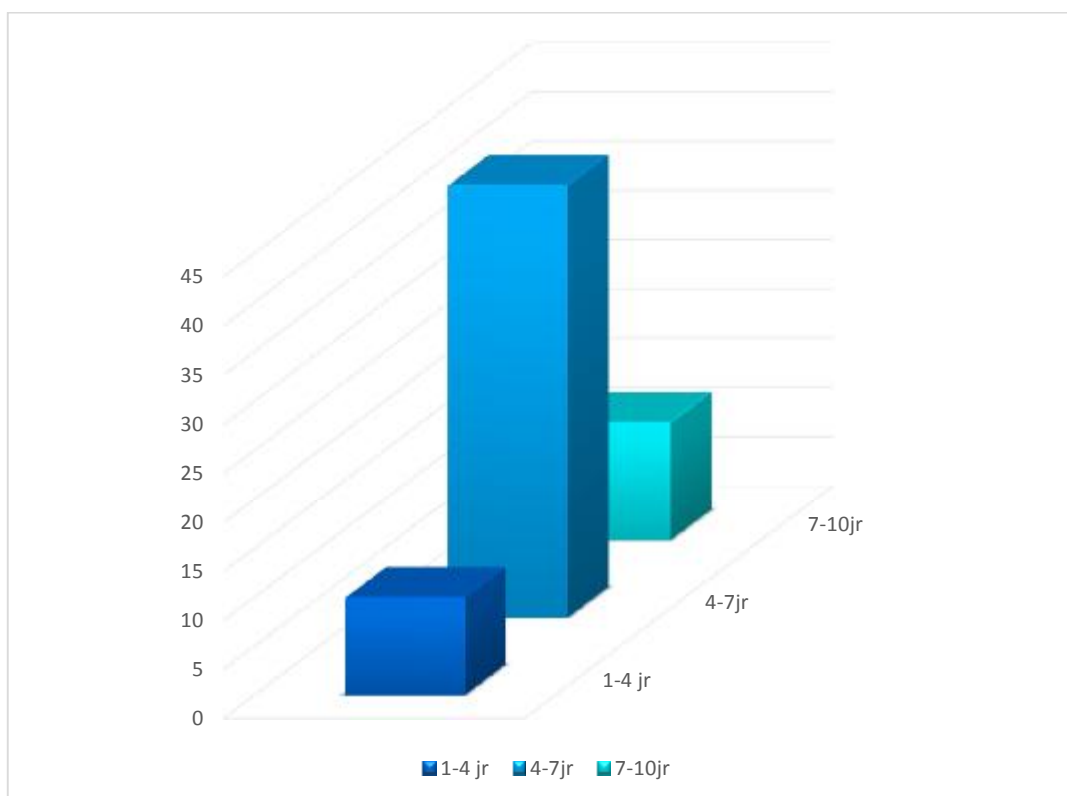
Tous les hommes étaient militaires de profession, 4 femmes étaient des militaires et 3 femmes étaient des épouses de militaire.



Graphique 4 : Répartition des patients selon le sexe.

1-5 Durée d'évolution :

La durée moyenne d'évolution avant consultation était de 5.7 jours avec des extrêmes entre 2 et 10 jours.



Graphique 5 : Répartition des cas selon la durée d'évolution.

1-6 La fréquence selon le contexte épidémiologique :

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

Ceci peut être expliqué par l'exposition des patients par leur profession (militaire, agriculture, jardinage).

III.2 Caractéristiques cliniques :

2-1 Le mode de recrutement :

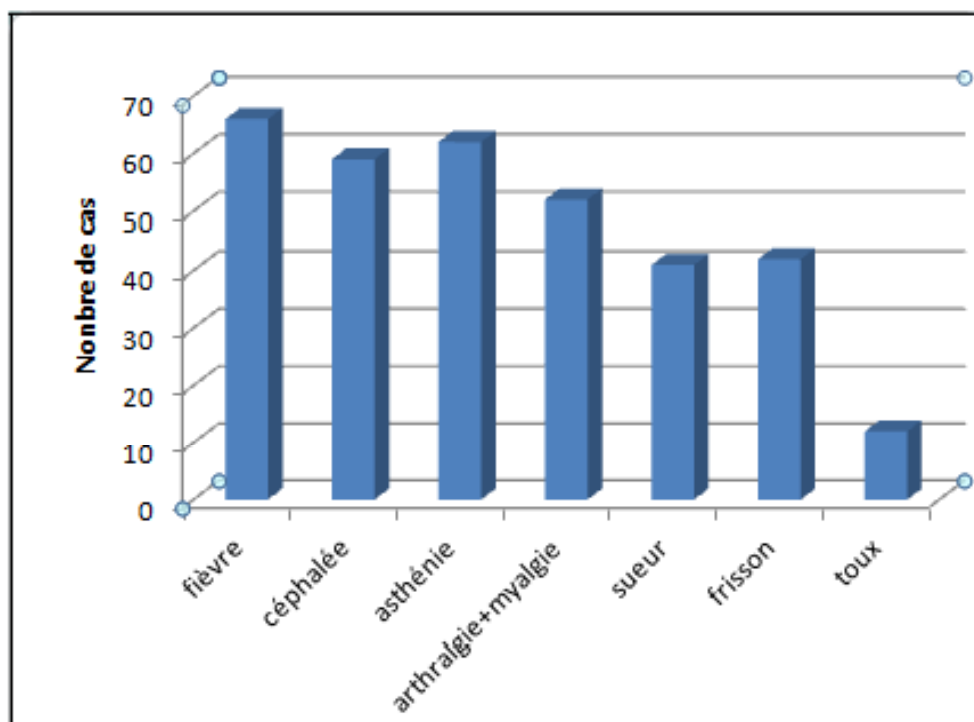
La majorité des patients sont recrutés par le biais des urgences.

Tableau 1 : Répartition des patients selon le mode de recrutement.

<u>Consultation</u>	5%
<u>Urgence</u>	95%

2-2 La phase prodromique : signes pré-éruptifs.

La fièvre, le syndrome algique, les céphalées et l'asthénie dominent le tableau clinique ; cependant les autres signes généraux ne manquent pas d'importance (la sueur, les frissons..).

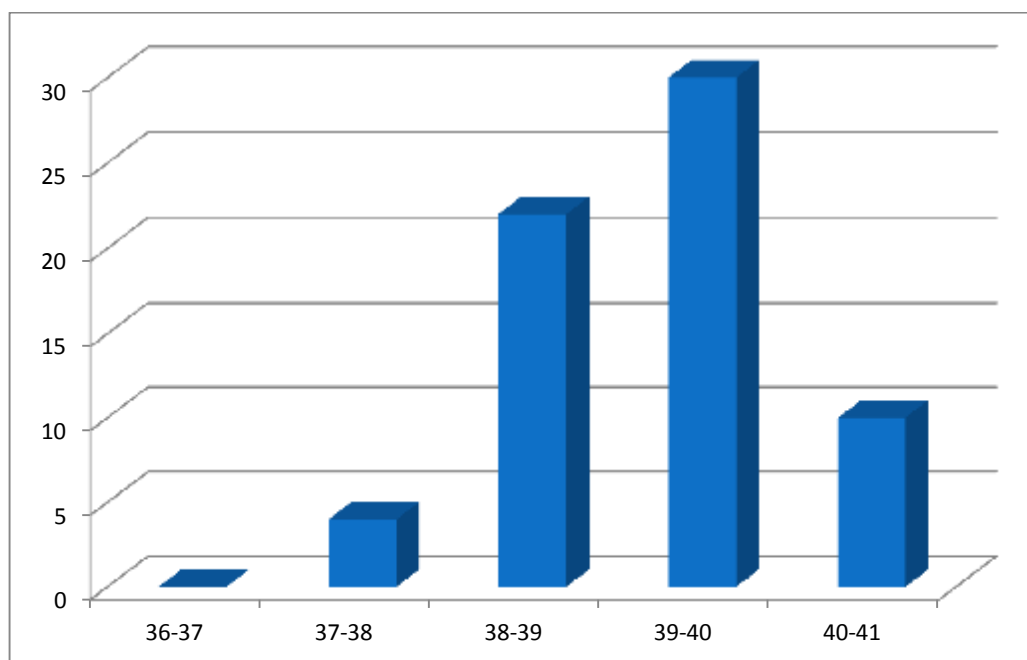


Graphique 6 : Répartition des patients selon les signes cliniques.

2-4 La température :

Tous les malades étaient fébriles.

La fièvre est plutôt élevée, variant de 37.5°C à 41°C avec un pic de 39-40°C.



Graphique 7 : Répartition des patients selon la température.

2-5 L'éruption cutanée :

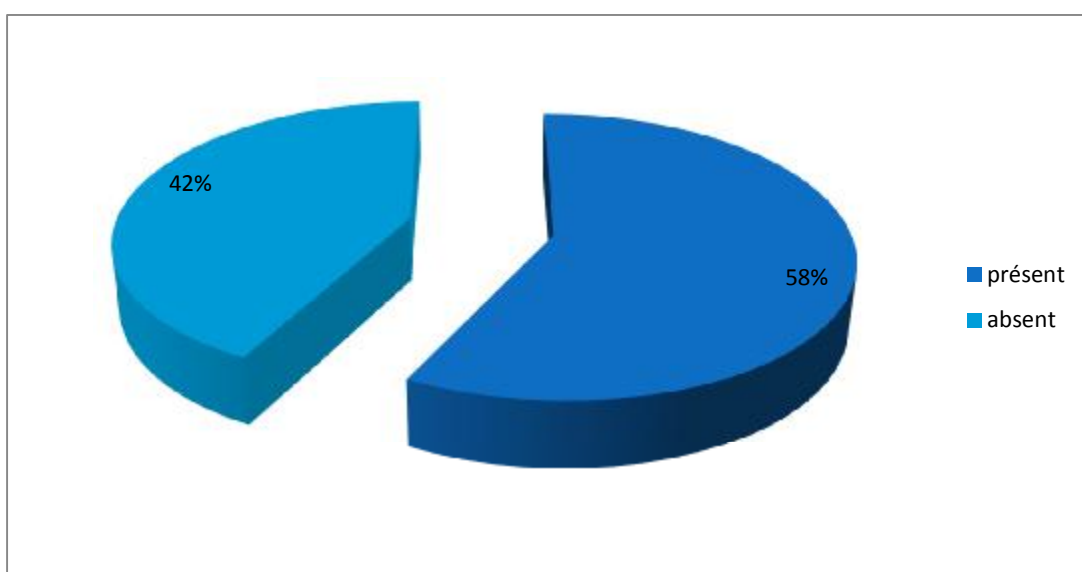
Dans notre série l'éruption cutanée était présente dans 100% des cas, à type de rash maculo papuleux érythémateux, étendu touchant les membres, le tronc, les paumes et plantes et survenant environ le 5^{ème} jours après le début de la fièvre. Il n'y'a de prurit. Le visage est touché dans 20% des cas.

La présence de lésions purpuriques a été notée dans 40% des cas.

2-6 L'escarre :

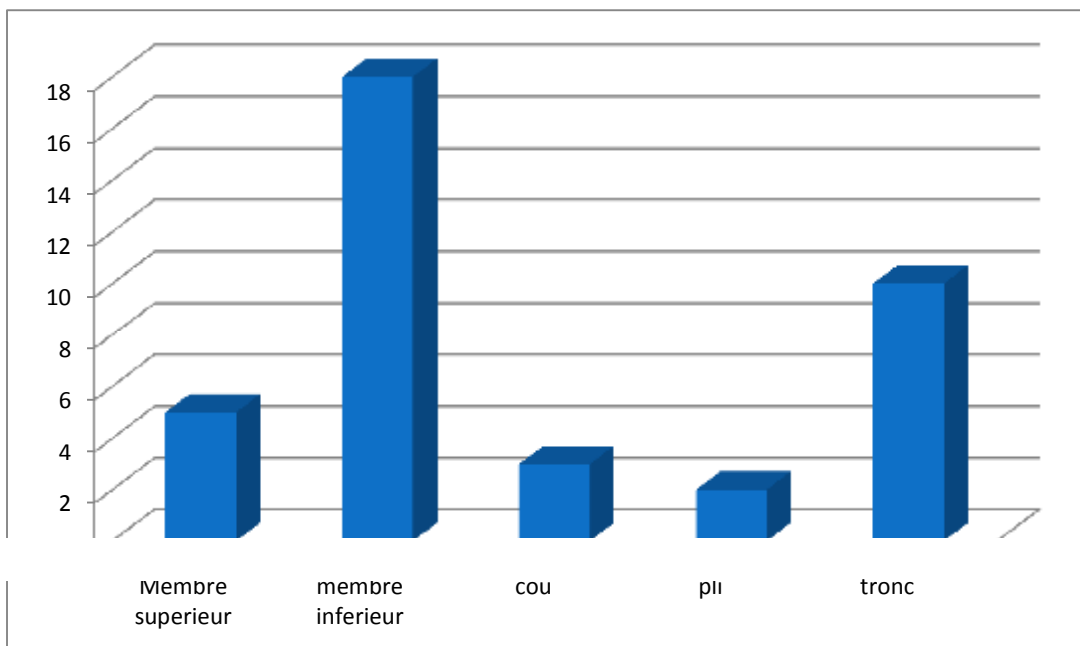
L'escarre qui représente la porte d'entrée est présente chez 58% des patients, souvent unique dont le siège de prédilection reste le tronc et les membres inférieurs.

Aucun patient n'a pris conscience de l'existence de piqûre de tique et uniquement 3 malades signalent à l'interrogatoire la présence d'une tâche noire (escarre).



Graphique 8 : Répartition des patients selon l'escarre.

a) Répartition selon le siège :



Graphique 9 : Répartition d’escarres selon le siège.

b) Répartition selon le nombre :

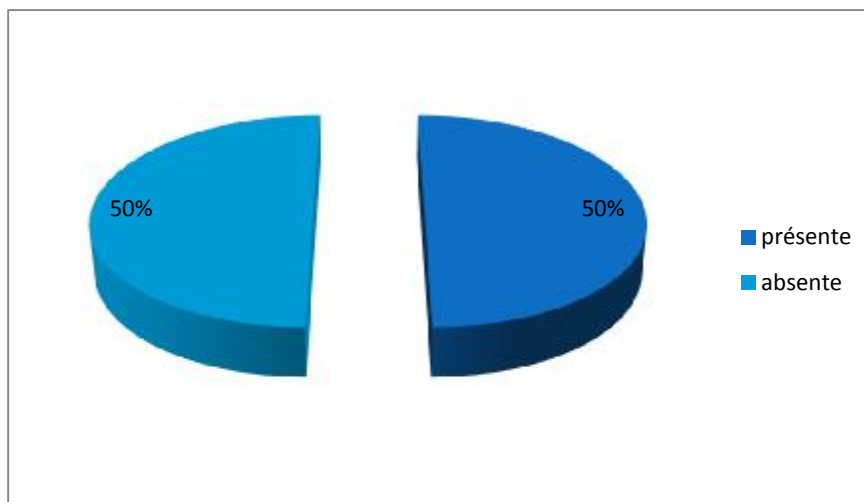
Tableau 2 : Répartition d’escarres selon le nombre.

<u>Nombre d’escarre</u>	Un	Deux
<u>Nombre de cas</u>	63	3

2-7 la conjonctivite :

Elle est présente dans 50% des cas.

Conjonctivite érythémateuse bilatérale sans écoulement.



Graphique10 : Répartition des patients selon la porte d'entrée conjonctivale.

2-8 Autres symptômes :

-L'ictère est présente dans deux cas graves de notre série soit 3% des cas.

_Les signes neurologiques comme une simple stupeur, des céphalées sont présentes dans 90% des cas, soit 59 cas. Alors les autres signes comme : trouble de conscience, convulsion, syndrome confusionnel, syndrome cérébelleux sont présents dans 6% des cas, soit 4 cas.

2-9 formes graves :

Dans notre série, on note la présence de 6 cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne maligne :

- Un cas de FBM avec éruption purpurique généralisée touchant le tronc, les membres, les extrémités avec atteinte palmo plantaire. Le bilan biologique a

objectivé une thrombopénie sévère à 49400/mm³, un TP à 57%, un bilan hépatique perturbé (ASAT à 152 U/L, ALAT à 118 U/L) et une CRP à 234.

- Un cas de FBM avec éruption purpurique généralisée, un syndrome cérébelleux marqué par des troubles de l'exécution du mouvement, une ataxie cérébelleuse et des douleurs thoraciques. Le bilan biologique a objectivé une thrombopénie sévère de 49100/mm³, un TP à 59% et un bilan hépatique perturbé (ASAT à 189 U/L, ALAT à 113 U/L). Le patient a bénéficié d'une ponction lombaire objectivant un liquide clair, GB à 80/mm³ (90% lymphocyte, 10% PNN), et d'un ECG+Echocoeur qui n'ont pas objectivé d'anomalie particulière (pas d'épanchement péricardique).
- Un cas de FBM avec un syndrome confusionnel, le patient a bénéficié d'une électro-encéphalographie (EEG) qui est revenu sans particularité.
- Un cas de FBM avec un syndrome confusionnel et une conjonctivite bilatérale. Le bilan biologique a objectivé une thrombopénie à 112000/mm³, une lymphopénie à 150/mm³. Le patient a bénéficié d'une ponction lombaire qui est revenue en faveur d'une méningite avec à la numération cellulaire (les leucocytes a 10/mm³, les hématies à 12/mm³), à la formule leucocytaire (lymphocyte à 100 %). Le patient a bénéficié aussi d'une éléctro encéphalographie (EEG) qui est revenue sans particularité.
- Un cas de syndrome cérébelleux modéré ainsi qu'une neuropathie diabétique d'origine probablement diabétique. Le patient a bénéficié d'une ponction lombaire qui est revenue sans particularité.
- Un cas de FBM avec présence d'image réticulonodulaire à la radiographie thoracique pouvant entrer dans le cadre d'une localisation pulmonaire.

Le bilan biologique a objectivé une hyponatrémie à 128mg/L, un bilan hépatique perturbé (ASAT à 76 mg/L, ALAT à 143 mg/L).

Tous ces cas graves ont bien évolué, à l'exception d'un cas avec thrombopénie sévères et ictère conjonctivale qui est décédé 24 heures suivant l'admission, en réanimation.

III.3 Les examens complémentaires :

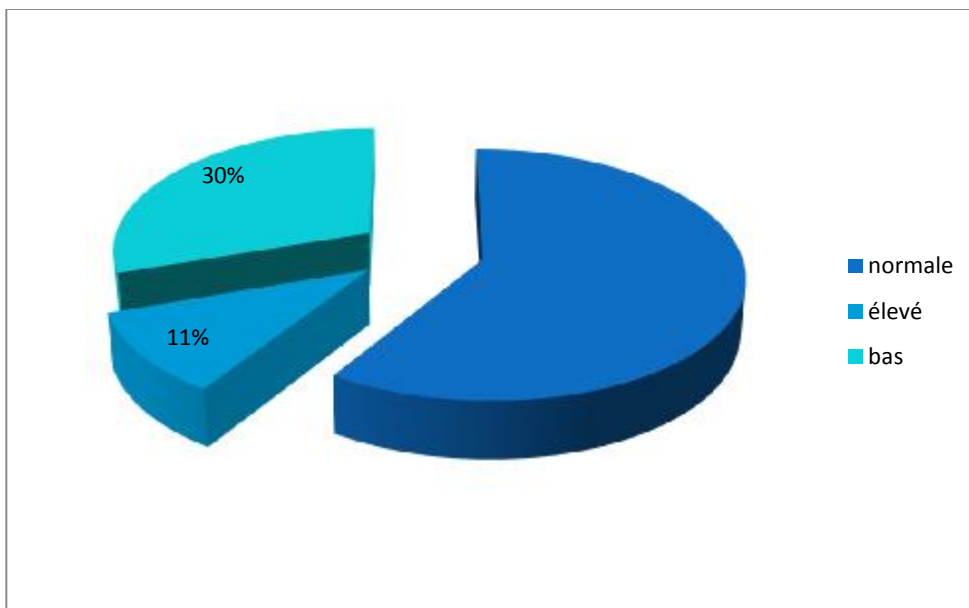
La majorité des patients avaient bénéficiés d'une NFS, ionogramme, bilan hépatique, bilan rénal et un bilan inflammatoire.

Deux patients avaient bénéficiés d'une ponction lombaire, devant des troubles neurologiques très prononcés, un patient avait bénéficié d'une ponction lombaire et un EEG, et un patient avait bénéficié d'une EEG.

Par ailleurs, aucun de nos patients n'avaient bénéficiés d'une méthode séro-immunologique, d'une technique de biologie moléculaire, d'une culture cellulaire ou de l'immunohistochimie, pour l'identification de l'espèce de *R.Conorii Conorii*.

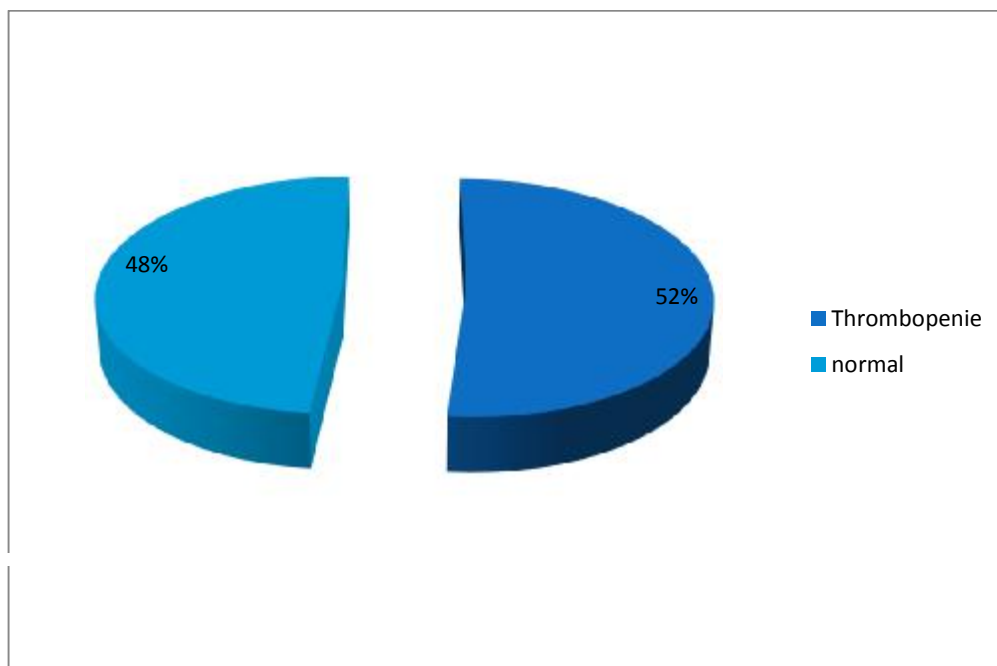
3-1 Numération formule sanguine (NFS) :

Dans notre série, le taux des leucocytes a été généralement normal variant de 4000/mm³ à 6000/mm³, avec la présence dans 11% des cas d'une hyperleucocytose de 18000/mm³ à 31000/mm³, et dans 30% des cas d'une leucopénie de 2500/mm³ à 3000/mm³.



Graphique11 : Répartition des patients selon le taux des leucocytes.

La thrombopénie a été présente dans 52% de cas variant de 100000/mm³ à 140000/mm³. A noter deux cas de thrombopénie sévère, 49400/mm³ pour le premier cas et 49100/mm³ pour le deuxième cas.



Graphique12 : Répartition des patients selon le taux des plaquettes.

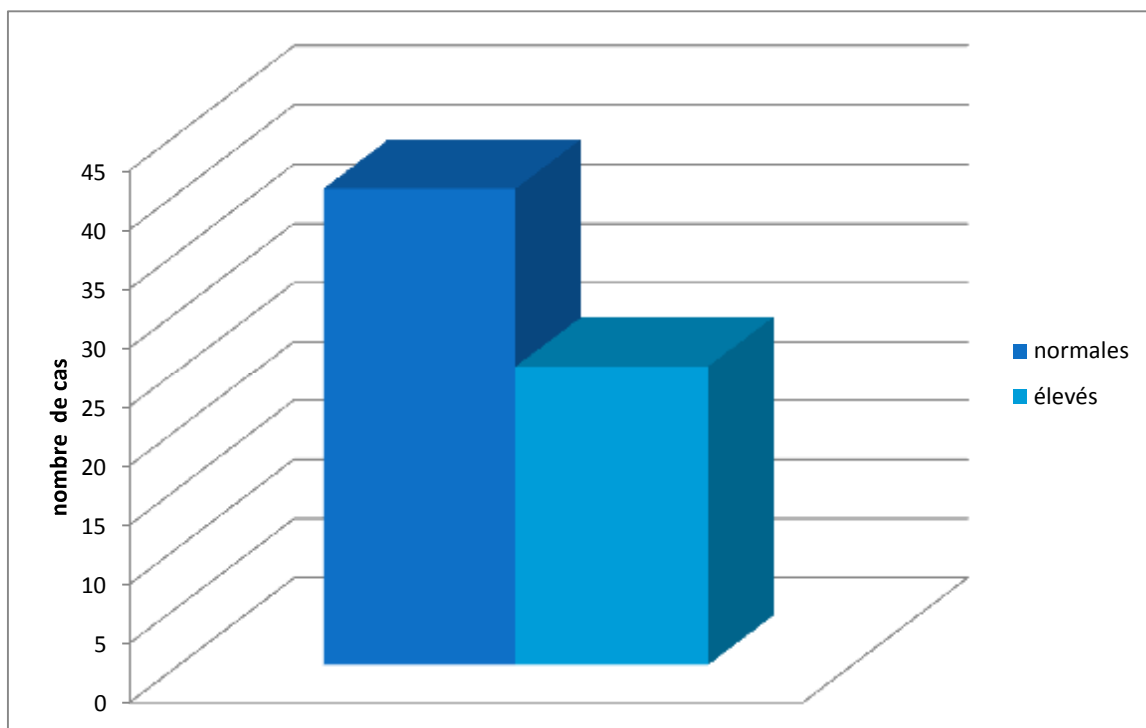
3-2 Bilan hépatique :

Les enzymes hépatiques ont été perturbées dans 39% des cas.

Les aspartate-aminotransférase (ASAT) variant de 66 U/L à 245 U/L.

Les alanine-aminotransférase (ALAT) variant de 71 U/L à 320 U/L.

Le taux de la bilirubine a été perturbé dans douze cas, bilirubine directe était de 46 à 141 mg/L à et la bilirubine totale était de 58 à 145mg/L.

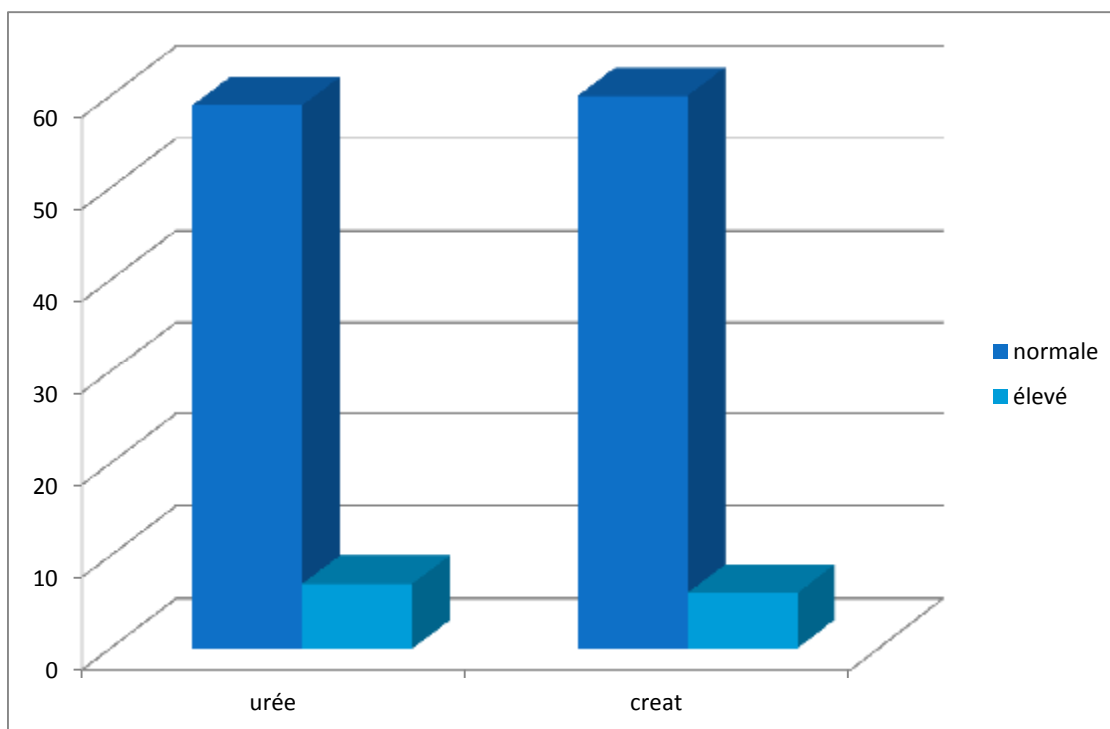


Graphique13 : Répartition des patients selon le taux des transaminases.

3-3 Bilan rénal :

Le bilan rénal était normal dans 40 cas, soit (60%) des cas, et perturbé dans des cas avec une créatinine variante de 8 à 13 mg/L et un urée variant de 0.15 à 0.4 mg/L.

Dans notre série la fonction rénale était perturbée surtout dans les formes sévères.

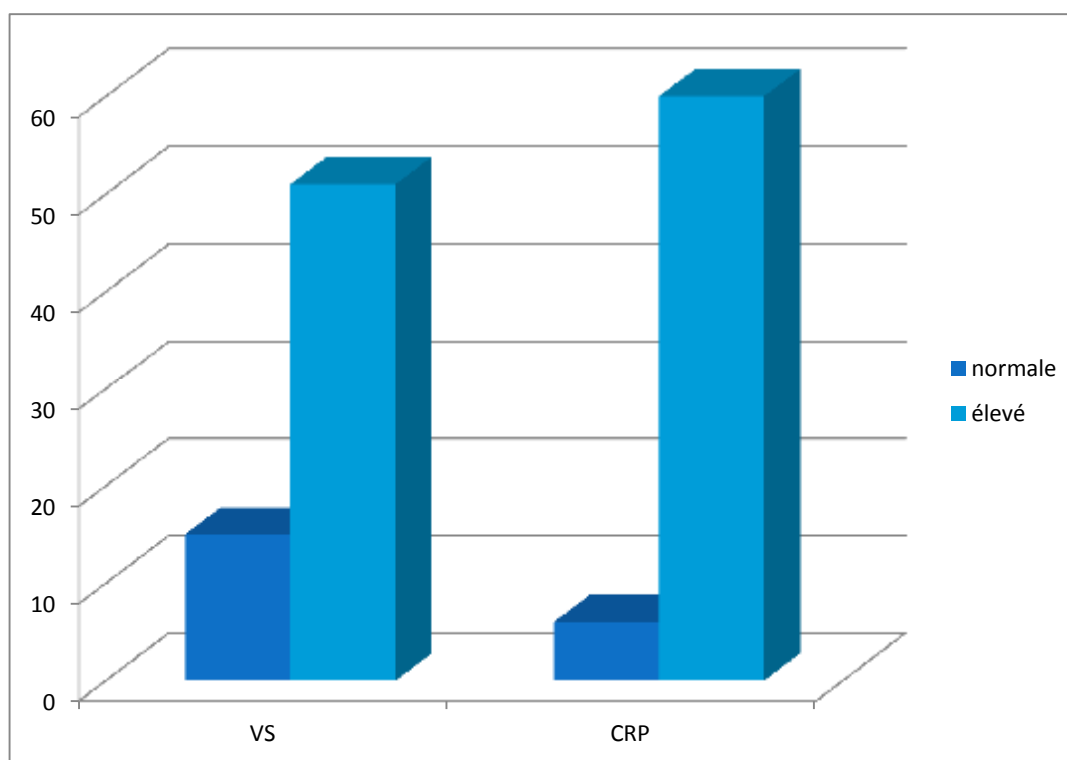


Graphique14 : Répartition des patients selon la fonction rénale.

3-4 Bilan inflammatoire :

La réaction inflammatoire a été élevée dans la majorité des cas.

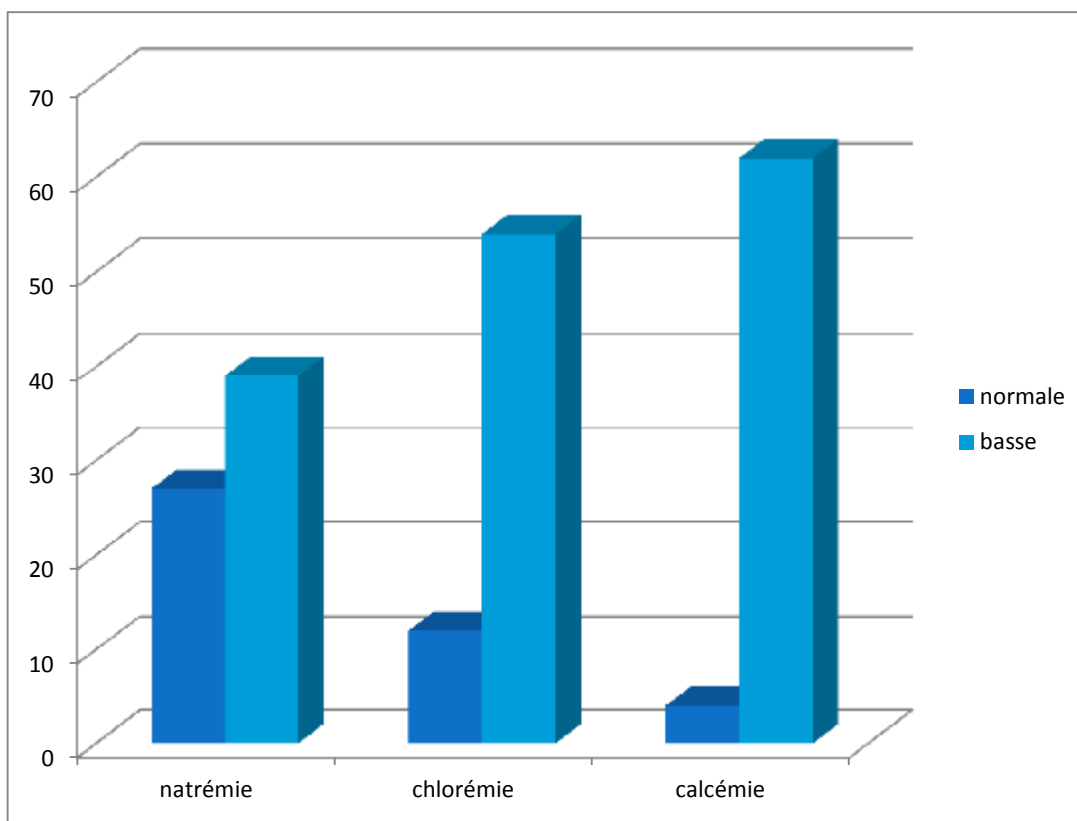
La protéine c réactive (CRP) variant de 17 à 243 mg/L dans 55 cas soit (85%) des cas, et la vitesse de sédimentation (VS) variant de 11/mm à 92/mm à la 1^{ère} heure dans 46 cas, soit (70%).



Graphique15 : Répartition des patients selon le bilan inflammatoire.

3-5 Ionogramme :

Dans notre série on note la présence d'une hyponatrémie variant de 130 mmol/L à 134 mmol/L chez 27 cas, avec une hypochlorémie variant de 92 mmol/L à 96 mmol/L chez 12 cas, et une hypocalcémie inférieure à 80 mg/L dans les formes sévères.



Graphique16 : Répartition des patients selon l'ionogramme.

IV Le traitement :

Trente huit cas de notre série ont été traités par les cyclines : la doxycycline à la dose de 200 mg/j, pendant une durée de 7 à 10 jrs.

Vingt deux patients avaient reçu en association à la cycline de la ciprofloxacine à la dose de 500 mg fois 2 / jr pdt 7 à 10 jrs.

V L'évolution :

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

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

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

Dans les deux cas de formes sévères avec thrombopénie profonde et ictère conjonctivale, l'évolution était marquée par une guérison dans un cas et la survenue de décès 24 heures suivant l'admission, en réanimation, dans l'autre cas.

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

DISCUSSION

I Caractéristiques épidémiologiques :

I.Incidence de la maladie :

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

Actuellement, l'épidémiologie de la FBM au Maroc est peu connue, de même qu'en Afrique du nord bien que cette maladie fut originairement décrite en Tunisie [158].

Selon Meskini [159] au Maroc, en 1995, une étude chez 300 donneurs de sang à Casablanca et 126 sérums obtenus d'un laboratoire à Fes, la séroprévalence pour *R. conorii* a été respectivement de 7% et 5,6%, soit 21 cas et 7 cas.

Au Maroc en 2008, l'institut Pasteur en collaboration avec le laboratoire du Pr Raoult à Marseille, a entamé une étude prospective des caractéristiques cliniques et de l'identification des souches de rickettsies chez des patients diagnostiqués cliniquement dans le CHU Ibn Rochd, Casablanca. 40 Sérums et 27 biopsies de la peau ont été testés à Marseille par des méthodes de référence : PCR-séquençage, Western blot combiné avec des réactions d'adsorption et immunofluorescence en utilisant un panel d'antigènes de neuf espèces de rickettsies : *R. conorii conorii*, *R. conorii israelensis*, *R. africae*, *R. mongolitimonae*, *R. sibirica*, *R. aeschlimannii*, *R. massiliae*, *R. felis* et un groupe typhus antigène, *R. typhi*. Au total, 14 biopsies cutanées ont été trouvées positives par PCR. Le séquençage de 9 souches a montré qu'il s'agit de *R. conorii*. 40 sérums ont été testés en IF. 25 sérums (62%) se sont révélés positifs. Le test d'immunotransfert associé avec des réactions d'adsorption ont révélé qu'il s'agit de *R. conorii*. Ils ont décrit pour la première fois l'isolement de *R. conorii* à partir des

biopsies de patients marocains. En 2009, ils ont continué le travail sur les cas cliniques et sur le vecteur. Parmi les vingt cinq patients inclus dans l'étude, 18 ont été confirmés par les techniques d'immunofluorescence indirect et/ou par biologie moléculaire (selon le matériel biologique prélevé).

Pour l'identification de l'espèce de Rickettsie impliquée des tests de western blot et d'adsorption croisée ont été réalisés. Ils ont trouvé 18 cas d'infection à Rickettsia conorii : 7 avec les tests de WB et d'absorption croisée et 4 par biologie moléculaire avec une homologie 99.8% d'homologie avec Rickettsia conorii conorii strain Malish for gltA (Genbank accession number AE008677) pour tous les patients [160].

En Tunisie [161], Kennou et Edlinger ont testé 149 sérums de patients fébriles entre 1983 et 1984. Une sérologie positive pour Rickettsia conorii est retrouvée dans 16% des cas. Letaief [162, 163, 164] a estimé la prévalence pour R.conorii chez les 500 donneurs de sang et chez les 300 patients fébriles dans un service de maladies infectieuses à 8% ; alors chez les patients qui ont présenté une éruption fébrile, cette séroprévalence a été de 40%.

En Algérie, à Oran dans l'étude 2001 à 2003, le taux d'incidence, selon les données du service d'infectieux du CHU d'Oran est de 11 cas pour 100000 habitants [165].

Dans la région des Aurès en Algérie durant la période de mai 1998 à mars 2002, la séroprévalence des infections à Rickettsia Conorii a été estimée à 50% chez des patients ayant présenté une éruption fébrile [166].

En Europe [167,168], en 1970, il a été noté une augmentation de l'incidence de la maladie comme la France, l'Italie, l'Espagne et le Portugal parallèlement à celle de la fièvre pourprée des montagnes rocheuses [169] aux USA, peut-être due à des

facteurs climatiques. Brouqui [170] en 1988 a signalé une augmentation importante de la prévalence dans les pays européens et a précisé qu'elle a été liée à un regain d'intérêt pour les rickettsioses et à la FBM, et par l'apparition sur le marché de tests diagnostiques spécifiques. Ce même auteur a attiré l'attention sur la nouvelle utilisation des antibiotiques qui pourrait être en faveur d'une amélioration de la déclaration des cas de FBM : autrefois les antibiotiques les plus prescrits étaient les tétracyclines et les phénicolés, antibiotiques actifs sur *R. conorii*, qui décapitaient une éventuelle FBM. Les pénicillines A, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, les macrolides, molécules non actives contre *R. conorii* ont conquis le marché actuellement.

Gilot [171] suggère que le bouleversement écologique de la périphérie des grandes métropoles joue un rôle important dans l'augmentation mondiale de l'incidence des rickettsioses à tiques et dans les déplacements de ces foyers traditionnels ruraux vers les zones urbaines. Il a montré que la prévalence des *Rh. sanguineus* avait augmenté en zone suburbaine, ceci peut être à cause de l'augmentation du nombre des habitations avec jardins, et à l'augmentation du nombre de chiens.

Selon Raoult, la prévalence de la FBM en Corse [172] est estimée à 48/100000 habitants et par an et au sud de la France [173] à 50/100000 habitants.

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

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

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

En Palestine, Manor [179] et Gross en 1992, rapporte une incidence moyenne de 13,6/100000 habitants. Il s'agit là particulièrement d'un autre sous type de *Rickettsia conorii* (*R. conorii israelensis*).

La FBM demeure endémique au pourtour du bassin méditerranéen, vu peut être que le climat dans cette région convient à la multiplication, à l'activité, et aux taux d'infection des populations de *Rh. sanguineus*.

Si l'incidence de la maladie augmente, c'est très probablement lié au changement éco-climatique, à l'extension des villes, à la ruralisation des zones urbaines, la multiplication des constructions avec jardins, au regain d'intérêt pour la maladie, à l'augmentation du nombre de chiens errants et au changement des habitudes de prescription des antibiotiques.

I.2 Relation climat-incidence de la FBM :

Dans notre étude, le maximum de cas est observé en été, entre les mois de Mai et Octobre, avec un pic entre Mai et Aout.

Nous avons eu également quelques cas en hiver et en début du printemps à partir du Février jusqu'à Avril ; comme cela a été rapporté dans la littérature.

Selon Raoult [180] la répartition saisonnière de la FBM est caricaturale, et à l'intérieur des mois d'été il y a des variations avec la chaleur et l'humidité et donc le nombre de cas peut varier. Ainsi sur les 8 ans d'étude, il a observé un pic en août avec

une fréquence de 42%, mais en 1982, ce pic est observé plus tôt en Juillet ; il existe également des cas sporadiques en dehors de cette période.

En comparant l'incidence de la maladie avec les données météorologiques en France, il confirme l'existence d'une corrélation positive entre l'incidence et la température moyenne du printemps et de l'été de l'année précédente. D'autre part, il existe une corrélation négative entre l'incidence, le nombre de jours de gelée de l'année précédente et les précipitations.

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

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

Tringali [183], selon une étude sur des cas italiens et français insiste sur le fait que la FBM n'est pas exclusivement une maladie saisonnière et que 87% des cas sont diagnostiqués entre les mois de Juillet et Septembre et 99% des cas, du 1^{er} Mars au 31 Octobre. Il rapporte 4 observations qui ont sévit respectivement le 1^{er} Décembre 1982, le 7 Novembre 1983, le 4 Janvier 1984, et le 2 Novembre 1984. Il ajoute que ceci est lié à la tique *R. sanguineus* pouvant rester en hibernation et vivant toute l'année.

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

I.3 Age et sexe :

Dans notre étude, la prédominance masculine est nette (sexe ratio 8.42) et la tranche d'âge la plus touchée reste l'adulte jeune (entre 20 ans à 30 ans).

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

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

En France [186], les tranches d'âge de la population à Marseille les plus touchées sont celles de moins de 10 ans et les plus de 50 ans avec une moyenne d'âge de 43.4 ans. Le sexe ratio est de 1,35 pour une série de 449 cas, 1,48 dans une autre série de 199 cas en 1982, enfin les deux sexes sont représentés de façon équivalente dans une série de 154 cas de 1974 à 1981.

Une étude par Anton [188] avait montré que l'âge moyen était de 58 ans et que plus de 90% des cas avait plus de 40 ans avec une nette prédominance masculine.

La raison de cette différence entre homme et femme est encore mal connue, elle pourrait être due à une plus grande exposition des hommes du fait de leur profession ou peut être une susceptibilité spécifique au sexe masculin. Selon une étude sur la prévalence de l'infection à *R. conorii* au sud de la France [189], il n'a pas été constaté une différence significative de celle-ci entre les deux sexes, le sexe ratio était de 1,21. Ceci conforte l'hypothèse que le sexe masculin est prédisposé à l'expression clinique de l'infection ou bien le sexe féminin résiste mieux à l'infection à *R. conorii*.

Nous pensons que la discordance de sexe ratio par rapport à quelques séries européennes avec nos résultats est en rapport avec une plus grande exposition des

hommes par leur travail, car la majorité de nos malades sont des militaires donc ils sont plus exposés aux tiques.

1-4 Des modalités de contaminations :

Dans notre étude l'existence de chiens dans l'entourage est retrouvée dans 100% des cas. Comme dans tout le Maroc, lié surtout aux chiens errants en plus des chiens domestiques.

Raoult et coll. en 1986 [190] retrouvent, dans une étude portant sur 199 cas de FBM, la notion de présence de chien dans l'entourage immédiat des malades dans 79%–82% des cas. Sur une autre étude portant sur 154 cas [191], dans le sud de la France, 37% des patients rapportent un contact avec un chien, et dans 9,7% des cas, le patient ou le médecin a retrouvé une tique sur la peau. D'après son étude, seuls 37% des cas surviennent en zone rurale, alors qu'en Sicile [192], ce taux est très élevé de 65%. En Espagne [181], il n'y a pas de différence entre les deux zones.

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

La notion de chiens dans l'entourage immédiat comme cause directe doit être tirée au clair car dans la plupart des casernes militaires, il y'a des jardins mais pas les chiens.

Donc il importe de signaler la présence de chiens qui rodent à l'extérieur des murs et notamment les chiens errants.

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

II caractéristiques cliniques :

Dans notre étude, on retrouve un début brutal de la maladie (74%), et le délai entre le début des symptômes et la consultation est en moyenne de 5.7 jours.

Le diagnostic de la maladie est très souvent méconnu par les praticiens en phase pré-éruptive, des patients de notre série avaient consulté avant leur hospitalisation et ont reçu un traitement antibiotique, particulièrement à base de pénicilline, d'anti-inflammatoires stéroïdiens et/ou non stéroïdiens (patients viennent avec une forme décapitée), en association avec du paracétamol.

Les patients soit s'automédiquent en utilisant du paracétamol associé ou non à une antibiothérapie empirique, ou bien sont admis aux urgences dans un tableau de fièvre "prolongée" ne régressant pas sous antipyrétiques. Avec "peu de chances", quand l'éruption cutanée s'installe, l'avis dermatologique est demandé orientant ainsi le diagnostic vers une FBM.

D'autre part, il importe de signaler que les médecins urgentistes ont acquis un certain réflexe devant une fièvre "prolongée" sans explication évidente, de chercher une éventuelle tâche noire ou guetter la survenue d'un rash cutané.

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

D'après des observations espagnoles [181,188] et françaises [191], le début est volontiers brutal. Le délai entre le début des symptômes et la consultation spécialisée est estimé à environ 10,5 jours selon Raoult et plus de 10 jours selon Font-Creus.

Dans notre série, la maladie est dominée par une fièvre arthro-myalgique et des céphalées.

La fièvre est constante (100%) au alentour de 39-40°C, les arthromyalgies (79%) sont parfois invalidantes en particuliers chez les sujets plus âgés, elles sont moins prononcées chez les enfants. Les céphalées sont retrouvées dans 90% des cas. L'asthénie (95%) parfois profonde est présente en particulier chez l'adulte, avec une perte de poids en moyenne de 2 kg dans quelque cas. Le diagnostic est quasiment méconnu à ce stade.

Selon les auteurs français [191], espagnols [181, 195,196] et italiens [197], la fièvre est présente dans 100% des cas et est très souvent très élevée. Les céphalées sont retrouvées dans l'étude française à 56%, espagnole à 84% et italienne à 69%. Pour ce qui est des arthromyalgies, on les retrouve respectivement à 36%, 69% et 73%. L'amaigrissement [191] décrit dans la littérature et représente environ 10% du poids corporel.

Dans notre travail la porte d'entrée (escarre) est présente dans 58%, elle est reconnue par la tâche noire de Pieri et Burgas. Elle a été double dans 4.5%, elle siège au niveau du tronc (9%) et les membres inférieurs (17%).

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

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

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

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

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

Depuis quelques années, la littérature insiste sur le caractère unique de la tâche noire dans la FBM contrairement aux autres Rickettsioses [200] à *R. africae* et *R. mongolotimonae*. Dans des travaux récents en Espagne, des escarres multiples ont été décrites en particulier chez l'enfant qui représentent 3% dans l'étude de Lopez [201], 7,6% dans celle de Martin Farfan [181], 6,5% de Font Creus [196], et 11,5% de Font Creus et Bella [202].

Chez l'enfant de notre série, la tache noire est céphalique ce qui rejoint la littérature [201]. Raoult [203], dans une série de 41 cas, rapporte des portes d'entrée céphaliques et pense que cela témoigne simplement de la proximité de la tête de l'enfant du corps du chien hébergeant la tique. L'explication de Raoult est partagée par les auteurs espagnols et italiens.

La conjonctivite est quasiconstamment bilatérale, notée dans 50% des cas; survient souvent avec l'éruption; ne constitue pas une porte d'entrée, mais fait partie du rash.

Dans notre série l'éruption cutanée était présente dans 100% des cas, à type de rash maculo papuleux érythémateux, variable en intensité, étendu touchant les membres, le tronc, les paumes et plantes et survenant environ le 5^{ème} jours après le début de la fièvre. Dans 40% des cas, l'éruption prend un aspect purpurique des zones déclives, notamment les jambes.

Il n'y'a pas de prurit, Le visage est touché dans 20% des cas.

Raoult [191] rapporte la présence de l'éruption dans 97% à 99% des cas, elle est maculo-papuleuse avec parfois un relief marqué (boutonneuse), variable en intensité, généralisée, respectant en général la face mais n'épargnant pas la région palmo-plantaire. L'éruption peut être purpurique aux membres inférieurs et le purpura généralisé est retrouvé dans les formes sévères. Raoult [204,205] cite dans d'autres séries, l'absence de l'éruption dans 3% des cas (décapitée par une antibiothérapie).

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

Dans les traités anciens [198,206], l'éruption, même quand elle est discrète, elle prenait une importance particulière à la face, au cuir chevelu et aux faces palmo-plantaires. Alors que D. Olmer et J Olmer [207] ont signalé des cas où l'éruption fait totalement défaut, notamment chez l'enfant qu'ils nommèrent formes abortives ou atténuées. Des faits semblables ont été rapportés par Blanc et Caminopétros à Athènes [208].

Certains auteurs [209], ont rapporté l'éruption de type papulo-vésiculeuse dans la FBM. Kemper [210] a décrit une forme atypique de FBM en Californie (USA) avec une

éruption vésiculeuse chez un patient venant d'Afrique du sud. Dans ces études, le *Rickettsialpox* et *R sibirica mongolotimonae* n'ont pu être exclus car dans ce type de rickettsiose, l'éruption peut être vésiculeuse ; ces souches de *Rickettsia* sont décrites comme co-endémiques avec *R. conorii* dans ces régions.

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



Photo 1 : Escarre d'inoculation " tâche noire" au niveau du membre Inférieur. [Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès].



Photo 2 : Rash maculo-papuleux au niveau du tronc et des membres supérieurs. [Photo du service de dermatologie de l’HMMI-Meknès].



Photo 3 : Rash maculo-papuleux au niveau du membre inférieur.

[Photo du service de dermatologie de l'HMMI Meknès].

L'atteinte oculaire est possible dans la FBM. Elle peut se manifester par une kératite [100], des hémorragies conjonctivales, des abcès cornéens, une uvéite, un oedème papillaire, des hémorragies rétinienne et une endophtalmie. Les complications oculaires peuvent avoir comme conséquence la perte visuelle significative [100]. Les manifestations oculaires peuvent précéder d'autres signes et symptômes systémiques et aider au diagnostic clinique.

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

L'atteinte neurologique, dans notre étude, est fréquente : les céphalées (90%), le syndrome méningé (6%). Les troubles de la conscience sont notés dans 25%, soit 16 cas, et sont variables : de la simple obnubilation au coma profond avec hypotonie. Des délires hallucinatoires, l'agitation et les convulsions ont été notées dans les formes graves. Nous avons observé aussi une ataxie cérébelleuse (3%).

Les complications neurologiques sont décrites dans les formes sévères de la FBM, depuis les premières descriptions. Lemaire [198] parle de torpeur voire d'un véritable tymphos et a décrit dans certaines formes sévères de l'agitation et la tendance à la fugue.

Raoult [211] décrit un syndrome méningé (11%) avec méningite à liquide clair lymphocytaire (5,2%), une atteinte centrale 18 fois (tymphos 10%, confusion 3,9%, convulsions 3,2% surtout chez l'enfant de moins de 5 ans dans 80% des cas). L'atteinte cérébelleuse est notée deux fois, la polyradiculonévrite dans 2 cas, la paralysie réversible des nerfs oculomoteurs dans un cas et l'atteinte bilatérale et définitive des nerfs acoustiques dans un cas.

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

Dans l'étude tunisienne, Chakroun en 1999 [213] rapporte les complications neurologiques dans 2,2%. Alioua [214] en 2003, également en Tunisie, a rapporté quatre cas de complications neurologiques dans le cadre des formes sévères de FBM dont deux cas à type de méningo-encéphalite, âgés respectivement de 56 ans et 62 ans et d'atteinte cérébelleuse chez deux autres patients âgés respectivement de 43 ans et 56 ans. L'évolution a été favorable sous Quinolone.

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

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

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

Dans notre série, l'atteinte digestive est fréquente, les vomissements (10.1%), les douleurs abdominales (16%), la diarrhée (7,6%), la constipation (18%) et l'anorexie, ainsi qu'une langue saburrale et parfois une candidose orale en particulier chez les diabétiques ont été observés. La splénomégalie est rapportée dans 2% des cas, soit 1 cas.

L'atteinte hépatique, révélée par l'hyper-transaminasémie a été notée dans 39% des cas. Elle a été accompagnée d'ictère dans 2 formes sévères. Une hépatomégalie est présente dans 3 % des cas, soit deux cas.

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

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

Dans les séries espagnoles [195,196], les signes digestifs représentent 89% des cas, fort probablement à cause de la modification du régime. En effet en présence d'une fièvre, d'asthénie et de céphalées, la majorité des patients ne s'alimentent pas correctement au profit des médicaments et aliments liquides.

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

L'atteinte cardiovasculaire dans notre travail, est marquée par l'hypotension artérielle dans 16% des cas, soit dix cas. Le pouls a été dissocié et parfois accéléré (15%).

Une bradycardie légère a été notée 17.1% des cas, elle a été rarement extrême inférieure à 50 battements par minute (3%). La tachycardie a été notée dans les formes graves.

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

Selon les séries françaises [191], espagnoles [195,196], italiennes [217] et portugaises [218], l'atteinte cardiovasculaire peut être patente cliniquement (collapsus) ou plus souvent électrique (11%) avec des troubles du rythme dont la bradycardie et les extrasystoles. Des cas de péricardite ont été signalés ainsi que des phlébites. Les mêmes complications ont été rapportées dans la fièvre pourprée des montagnes rocheuses [219].

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

Drancourt [221] a rapporté un cas de péricardite dans la FBM chez une patiente de 52 ans. L'évolution a été favorable sous doxycycline.

Bellissima [222] rapporte des complications dans la FBM dans 12,7% des cas sur une série de 525 patients dont 11% de myocardite.

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

L'atteinte rénale dans notre travail est biologique chez 26 cas à type d'insuffisance rénale d'apport surtout sans oligo-anurie.

Raoult [211,191] rapporte dans sa série une insuffisance rénale dans 6 à 17%, soit 18 cas. Elle est modérée et lorsqu'elle est manifeste dans les formes graves, elle

a un impact pronostique. Il ajoute qu'elle réagit bien au remplissage. La complication ressemble à son homologue la fièvre pourprée des montagnes rocheuses [223,224].

Skhiri en Tunisie [225], a publié trois observations d'insuffisance rénale aiguë de mécanismes physiopathologiques différents : une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, une nécrose tubulaire aiguë et une glomérulonéphrite extracapillaire. Cette dernière n'est pas habituelle et appuie l'hypothèse de glomérulo-toxicité de *R. conorii*.

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

L'atteinte respiratoire, chez nos patients, est représentée par la toux 15.15% des cas, avec une légère expectoration dans presque la moitié des cas. La dyspnée sévère avec insuffisance respiratoire aiguë n'a pas été retrouvée dans notre série.

Cette atteinte respiratoire reste modérée sans retentissement important La radiographie pulmonaire avait montré des images réticulo nodulaires dans un seul cas.

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

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

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

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

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

a. Forme maligne :

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

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

- L'âge supérieur à 60 ans.
- tabagisme
- Le diabète.
- L'hypertension artérielle.
- Les antécédents d'hépatopathie chronique en particulier alcoolique.
- Le déficit en G6PD.

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

Dans cette forme maligne, il existe une atteinte polyviscérale pouvant associer :

- Trouble neurologique (signes méningés, syndrome confusionnel, parfois coma, crises convulsives, déficit moteur et atteinte de la VIII^{ème} paire crânienne).
- Collapsus cardiovasculaire.
- Hypoxémie.
- Hémorragies digestives.
- Ictère et hépatomégalie.
- Purpura généralisé.
- Infiltration pulmonaire.
- Insuffisance rénale.
- Thrombose veineuse ou artérielle.
- Coagulation intra-vasculaire disséminée.

Cette forme représente 9% des cas, soit 6 cas dans notre série ; le sex ratio est de 5.

Cette forme a touché une moyenne d'âge de 52,4 ans alors que la moyenne d'âge globale dans notre série est de 32,7ans.

Les facteurs de risques sont retrouvés dans 83% des cas dans la forme maligne contre 38% de l'ensemble de la série.

Il s'agit surtout du tabagisme chronique dans 4 cas, d'association du diabète non insulino-dépendant et de l'hypertension artérielle dans 2 cas. Dans l'ensemble de la population étudiée, la notion de tabagisme chronique est retrouvée dans une proportion de 51% des hommes et l'association du diabète et l'hypertension artérielle est retrouvée dans 6% des cas, soit deux hommes et une femme.

Le délai entre le début de la maladie et la prise en charge du patient est d'une moyenne de 10,6 jours et diffère significativement de celui des autres patients qui est de 5,7 jours.

Dans ces formes malignes, 66% des patients ont reçu des antibiotiques (pénicillines, céphalosporines et aminosides) et anti-inflammatoires à usage empirique, contre 33% des autres patients de la série. La prise d'antibiotiques inappropriés ainsi que les anti-inflammatoires, est identifiée comme facteur de risque dans cette forme.

La tâche noire est retrouvée dans 83% des cas dans la forme maligne contre 58% des cas des formes non maligne.

Le purpura est observé à 50% dans les formes malignes contre 30% des autres formes de la série.

L'atteinte viscérale est représentée par :

- L'atteinte neurologique (83%) comme le trouble de la conscience, convulsions, syndrome confusionnel et syndrome cérébelleux.
- L'atteinte respiratoire (16%)
- L'ictère était présent dans 2 formes graves. Chez le patient décédé, l'ictère était cutané-conjonctivale avec la thrombopénie profonde ayant posé un problème de diagnostic différentiel avec une leptospirose ictère-hémorragique.
- L'atteinte digestive comme les hémorragies digestives et les manifestations cardio-circulatoires (collapsus, choc hypovolémique, péricardite ou myocardite), étaient absentes dans notre série.
- l'insuffisance rénale aigue oligoanurique était présente seulement dans 2 formes graves.



Photo 3 : Ictère conjonctivale chez le patient décédé en réanimation.

[Photo du service de dermatologie de l'HMMI-Meknès].

Sur le plan biologique on a retrouvé :

- Une thrombopénie dans toutes les formes malignes avec deux cas de thrombopénie sévères (49400/mm³ pour le 1^{er} cas, 49100/mm³ pour le 2^{ème} cas).
- Une hyperleucocytose à PNN dans 100% des cas avec des chiffres très importants allant jusqu'à 31000/mm³. Ces proportions sont significativement différentes à celles trouvées par rapport à l'ensemble de la série.
- Une hyper-transaminasémie, une hyponatrémie, une hypokaliémie, et une hypocalcémie étaient présentes à des taux variables.

Ces patients ont bénéficié d'une bithérapie associant : doxycycline, ciprofloxacine.

Les facteurs de risque de malignité ainsi identifiés sont :

- Le tabagisme important et le diabète non insulinodépendant souvent associé à l'hypertension artérielle.
- Le sexe masculin constitue un marqueur de risque (les hommes sont 5 fois plus atteints).
- La prise d'antibiothérapie inappropriée, chose fréquente sous nos tropiques en grande partie liée à l'automédication ou parfois, l'incompétence de praticiens non avertis, retarde le diagnostic de la maladie et favorise la forme maligne. D'autre part, nous avons constaté que l'utilisation des anti-inflammatoires stéroïdiens et/ou non stéroïdiens y compris l'aspirine contribue à la survenue de forme maligne.

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

Le taux de mortalité dans notre série est de 1.51% des cas soit un seul décès.

Raoult rapporte 6% à 7% de la forme maligne, équivalente à la FPMR [229]. Dans la moitié des cas, l'évolution a été fatale. Il a rapporté six observations sur une série de 250 malades atteints de FBM en 8 années entre 1975 et 1982. Parmi les traits communs à cette forme maligne, il a trouvé un terrain particulier : le sexe masculin, l'âge mûr (51 à 66 ans : 5 fois sur 6), une co-morbidité (1 sur 2, diabétiques et éthyliques), la fièvre très élevée, une éruption purpurique (100%). L'escarre d'inoculation a été présente dans 50% des cas et dans un cas une conjonctivite intense pouvant remplacer la tache noire. L'atteinte viscérale était présente : l'atteinte hépatique clinique (66%) et biologique (83%), une diarrhée (33%), une cytolyse musculaire (100%), et une atteinte pulmonaire clinique (33%) et radiologique (83%). Le LCR est perturbé (16%), les troubles de la conscience étaient constants avec coma

profond (33%), des convulsions (33%), un syndrome pyramidal (16%), une quadriplégie (16%), et une atteinte de la VIII^{ème} paire crânienne (16%). L'hyperleucocytose à polynucléaire a été constante dans cette forme de même que la thrombopénie (89000/mm³), une baisse du taux de prothrombine (33%), et une coagulation intra-vasculaire disséminée (50%). L'insuffisance rénale a été habituelle mais fonctionnelle. L'hyponatrémie, l'hypokaliémie, l'hypochlorémie et l'hypocalcémie ont été fréquentes. L'évolution a été favorable chez deux sujets traités par doxycycline et 4 décès (66%) ont été constatés (un traité par érythromycine, un autre par tétracycline, et un par doxycycline, le quatrième n'a pas reçu d'antibiotique vu que le diagnostic de FBM n'a pas été évoqué).

Sur une autre étude prospective de 1982 à 1984, Raoult a estimé la létalité à 2,5%, en identifiant des facteurs de risque de ces formes graves [211], sur 17 patients (13 hommes et 4 femmes) : le diabète, les antécédents d'hépatopathie chronique en particulier alcoolique, l'âge >60 ans, (3 patients avaient moins de 50 ans. Parmi ces 3 patients, un était toxicomane et présentait une infection à VIH, le second avait un déficit en enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), et le troisième avait été présenté tardivement comme encéphalite morbilleuse). La mortalité d'après Raoult par FBM est estimée à 0,2/100000 par an, ce qui est plus élevé que la mortalité de la fièvre pourprée des montagnes rocheuses dans n'importe quel état américain [230]. Par ailleurs, il précise que le retard diagnostique et thérapeutique >10 jours est associés à la survenue de décès. Alors que la virulence propre des souches n'intervient pas dans le déterminisme de la gravité de la maladie.

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

mortalité est de 1,2 à 10% [295]. Les facteurs de risque sont l'âge avancé, l'alcoolisme, le déficit en G6PD, une antibiothérapie inappropriée et le délai entre le début des symptômes et la mise en route du traitement. L'escarre n'a été retrouvée que dans 20% des cas. D'après De Sousa [233], cette sévérité est variable d'une région à l'autre au Portugal. Elle pense que ceci est lié peut être à la sensibilité de l'hôte à l'infection mais également à la virulence de la souche puisque dans cette région géographique on a isolé *R. conorii* israéliensis, souche réputée très pathogène entraînant des formes graves et dont l'escarre d'inoculation est rare. Cette souche a été isolée la première fois à Haïfa en Palestine à partir de tiques chiens en 1946 [234] et chez un patient en 1971 [235]. Des formes sévères ont été décrites spécialement chez l'enfant (contrairement à *R. conorii* dont les formes sévères sont l'apanage du sujet âgé) et en cas de déficit en G6PD. En 1999, 3 souches de *R. israéliensis*, sont isolées de patients au Portugal [236] sans qu'ils aient jamais quitté le territoire national (cas autochtones). L'escarre était absente avec fréquence non négligeable des formes sévères et des décès par choc et atteinte poly-viscérale.

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

De Sousa [233] a étudié les facteurs de risque de ces formes gravissimes sur 105 patients hospitalisés entre 1994 et 1998. L'auteur a conclu que dans cette étude, où les patients présentant une forme maligne étaient plus jeunes par rapport à ceux

des années précédentes, les facteurs de risque étaient le diabète, les vomissements, la déshydratation et l'hyperuricémie. En revanche le délai entre le début de la maladie et l'instauration d'une thérapeutique antirickettsiale était le même pour tous les patients.

Amaro [237] avait rapporté 8 cas de FBM sévère et mortelle en 2003, à Garcia au Portugal. Les patients étaient âgés entre 39 et 71 ans (moyenne de 60 ans). Il parle également d'une émergence de forme maligne, il décrit des signes cliniques atypiques avec importance des signes neurologiques et l'atteinte multiviscérale.

Les espagnoles [55,56] pensent que la sévérité de la maladie est différente selon les régions. La maladie est bénigne en Catalogne au nord du pays et aucun cas mortel n'a été rapporté sur une série de 227 cas de FBM. A Barcelone parmi les 78 admissions à l'hôpital entre 1986–1987, il n'y a eu que 5 patients qui ont présenté des complications. Cette différence de sévérité selon les régions n'est pas due seulement à la susceptibilité de l'hôte mais aussi à la virulence de la souche de R, conorii.

Dans notre étude, les formes ictériques étaient les plus graves avec décès dans un cas.

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

B. Charra [238], en CHU Ibn-Rochd, Casablanca, Maroc a rapporté un cas fatal de la FBM en 2005, il s'agit d'un homme de 57 ans, sans antécédents pathologiques particuliers qui a présenté dix jours avant son hospitalisation une éruption cutanée généralisée dans un contexte fébrile. Devant l'aggravation de son état en particulier l'installation de troubles neurologiques, le malade fut transféré en réanimation. L'examen à l'admission montrait un patient comateux avec un score de Glasgow à 7/15 sans déficit ni anisocorie et des convulsions tonico-cloniques généralisées avec

présence d'un signe de Babinski. L'état hémodynamique était instable avec PA = 70/50 mmHg et une tachycardie à 135 battements/minute. Le malade était encombré, polypneique à 31 cycles/minutes et SpO₂ à 92 % à l'air libre. Il était fébrile à 40 °C. Le malade a été traité par ciprofloxacine 400 mg par jour par voie parentérale (dose ajustée en fonction de la clairance de la créatinine). Le patient a nécessité une séance d'hémodialyse. L'évolution était rapidement défavorable avec installation d'une défaillance multiviscérale et décès.

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

P. messlin [241] en France a rapporté en 2014 une observation d'un nourrisson de 2 mois avait été hospitalisé pour une fièvre, associée à une éruption maculo-papuleuse atteignant les paumes et les plantes associée à une escarre suite à une piqûre de tique. L'apyrexie et la disparition de l'éruption cutanée étaient obtenues après 3 jours de traitement par clarithromycine prolongé pendant 7 jours.

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

Cette possibilité (déficit en G6PD) fut évoquée par Piras [242] puis repris par Walker dans la FPMR [243], et confirmée également par Raoult [244] à travers la mise en place d'une surveillance de la FBM à partir de 1982 en dosant systématiquement les G6PD érythrocytaires afin de dépister les patients déficitaires

b. La forme chez l'enfant de moins de 15 ans :

Dans notre série nous avons un seul enfant agé de 12 ans, le tableau clinique était bénin. Nous n'avons pas eu de formes sévères ni mortelles.

La tache noire était présente au niveau céphalique, les signes cliniques étaient représentés par une fièvre à 39 C°, une éruption maculo papeuse au niveau du tronc et deux membres inférieurs, avec des signes digestifs vomissements + diarrhée. Le bilan para-clinique a objectivé une anémie hypochrome microcytaire.

Depuis les travaux de Conor (Tunisie) puis Olmer (Marseille) et Lemaire (Alger), la forme chez l'enfant est décrite comme très bénigne. Raoult [203], selon une série de 41 enfants entre 1974 et 1981, décrit les signes cliniques comme suit : la fièvre et l'éruption dans 100% des cas, la tache noire (80%), la splénomégalie 22% des cas, les signes neurologiques dans 46% des cas (céphalées 33%, syndrome méningé 44%, convulsions 16%, encéphalite 11%), les signes digestifs dans 31% des cas (douleur abdominale 10%, diarrhée 10%, hépatomégalie 7,5%, vomissements 5%), les signes articulaires (10%), les signes pulmonaires (5%), les signes biologiques dont l'anémie (54%), la leucopénie (24%), l'hyperleucocytose (24%). Il n'y a pas eu de grandes complications comme dans le cas chez l'adulte en dehors de deux complications neurologiques (souffrance temporale gauche électrique, état de mal convulsif).

La forme chez l'enfant dans notre série demeure bénigne est comparable à l'étude européenne, mais il n'y a pas un grand échantillonnage pour pouvoir tirer des particularités spécifiques à l'enfant.

c. FBM et infection VIH :

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

En Italie [247] en Sicile, on a rapporté un cas de forme sévère de FBM sur une infection à VIH chez un patient âgé de 35 ans toxicomane intraveineux, et qui était suivi pour une infection à VIH depuis 10 ans, il était sous traitement antirétroviral HAART depuis 3ans. Il a présenté des céphalées atroces, des nausées, des vomissements, une toux, une prostration, une éruption maculopapuleuse et un purpura nécrotique disséminé à tout le corps. Les examens paracliniques ont montré une accentuation de la trame vasculaire péri-hilaire à la radiographie pulmonaire, une hyper-transaminasémie (5 fois la normale), une hyper créatinémie (5 fois la normale), une hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile, une hyponatrémie, et le taux de CD4 était à 640 /mm³. Il est mis sous chloramphénicol pendant deux semaines, l'évolution a été favorable.

III.CARACTERISTIQUES BIOLOGIQUES :

Dans notre étude, la pluparts de nos patients avaient bénéficiés d'un hémogramme, ionogramme, bilan hépatique, bilan rénal et un bilan inflammatoire.

L'hémogramme a marqué une anémie dans 23.5% des cas, un taux normal des leucocytes variant de 4000/mm³ à 6000/mm³ (58%) alors que l'hyperleucocytose à Polynucléaire neutrophile a été notée dans 12% des cas allant jusqu'à 31 000 GB/mm³ dans les formes sévères, une thrombopénie variant de 100000/mm³ à 140000/mm³ (52%), dont deux cas présentaient une thrombopénie sévère (le 1^{er} cas 49400/mm³, le 2^{ème} cas 49100/mm³). L'hypoprothrombinémie est retrouvée dans 23% des cas, sont notées également une hypoprotidémie (32%), une hypocalcémie (6%), une hyponatrémie (40%), une insuffisance rénale biologique (39%).

Dans notre série la fonction hépatique a marqué une hypertransaminasémie dans 39% des cas.

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

Tous les patients ont bénéficié d'une NFS+ ionogramme complet.

L'amélioration clinique incontestable obtenue dans la plupart des temps après 24 à 48 heures, ne nous a pas incité à repiquer tous les malades pour vérifier la cinétique des paramètres biologiques sauf biensur dans les formes graves.

Drancourt a également étudié la cinétique des paramètres, il a prouvé qu'au début de la maladie, il y a une leuco neutropénie et ultérieurement elle est remplacée

par une hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile. Quand aux plaquettes, elles sont diminuées au début, un rebond est constaté au 15^{ème} jour puis un retour à la normale. Les ASAT (aspartate-aminotransférase) (39 % des cas) et les ALAT (alanine-aminotransférase) (37 % des cas) augmentent au début et se normalisent ensuite au 15^{ème} jour. Une hyperbilirubinémie totale supérieure à 20 $\mu\text{mol/L}$ est notée dans 9 % des cas mais reste inférieure à 99 $\mu\text{mol/L}$. L'ionogramme sanguin peut révéler une hyponatrémie, quasi constante dans les 15 premiers jours, maximale au 7^{ème} 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 hypoprotidémie inférieure à 30 g/L est retrouvée dans 23 % des cas et l'albumine diminue également, moins rapidement, au cours des 2 premières semaines. De nombreux auteurs attribuent l'hypoprotidémie à l'augmentation de la perméabilité capillaire. Une élévation de la créatininémie ($>$ 130 $\mu\text{mol/L}$) est notée dans 17 % des cas qui réagit en général bien au remplissage.

Aucun de nos patients n'avaient bénéficiés d'une méthode séro immunologique, d'une technique de biologie moléculaire, d'une culture cellulaire ou de l'immunohistochimie, pour l'identification de l'espèce de *R.conorii conorii*. Le diagnostic a été basé sur un faisceau d'arguments anamnestiques et cliniques : notion de contact avec les animaux principalement les chiens, la profession, des cas similaires dans l'entourage, la présence d'une éruption fébrile avec ou sans escarre dont la température ne cède pas sous antipyrétique durant la période entre Mai et Octobre, avec en fin un test thérapeutique sous cyclines ou ciprofloxacine.

L'immunofluorescence [249] reste la méthode de référence pour le diagnostic des rickettsioses éruptives dans les 15 jours suivant le début des symptômes. Le

Western blot [250] couplé à l'adsorption croisée [251] est utilisé pour confirmer le type de rickettsiose quand l'immunofluorescence n'est pas concluante.

IV. CARACTERISTIQUES THERAPEUTIQUES :

La doxycycline a été utilisée dans la majorité des cas (86.3%) à la dose de 200mg/ jour pendant 7 à 10 jours, en association à la ciprofloxacine à la dose de 500 mg *2/jour pendant 7 à 10 jours surtout dans les formes graves.

Les antibiotiques par voie parentérale comme la ciprofloxacine a été utilisée dans les formes graves et à chaque fois où la voie orale n'était pas possible.

Nos patients ont bien évolué sous les différents traitements. La seule évolutions fatales est survenue chez un patient diabétique, qui a été traité après un délai de 9 jours. La molécule utilisée chez ce patient est la ciprofloxacine, par voie intraveineuse.

Les traitements de référence [252,253] de la FBM sont soit les tétracyclines et leurs dérivés, soit le chloramphénicol à la dose de 50 à 75mg/kg/ jour. Des rechutes [254] ont été signalées en Palestine après un traitement au chloramphénicol. Aux Etats-Unis [252], on a montré que dans la FPMR, les patients ont un meilleur pronostic lorsqu'ils sont traités par la doxycycline que ceux recevant du chloramphénicol.

La Ciprofloxacine a été testée en France [255] et dans deux études espagnoles [195]. Raoult a traité 5 patients par la Ciprofloxacine intraveineuse à la dose de 500 mg/ jour [319].

Une étude randomisée testant l'efficacité de la ciprofloxacine contre celle de la doxycycline [256], a montré que les patients ont tous été guéris avec la ciprofloxacine, cependant l'apyrexie est plus rapide avec la Doxycycline.

Cette notion n'est pas notée dans notre série quel que soit le traitement, l'apyrexie est rapide.

Raoult et même d'autres auteurs espagnols et italiens ont utilisé avec succès l'ofloxacine ; les patients ont répondu au traitement mais les délais d'apyrexie sont plus longs qu'avec la ciprofloxacine ou la doxycycline.

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

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

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

LIMITES ET

PERSPECTIVES

Au cours de notre étude rétrospective, plusieurs difficultés ont entravé ce travail comme pour les études rétrospectives :

- Le recueil des données, du fait que les dossiers ne sont pas toujours complets.
- La population d'étude n'englobe pas tous les cas de la région surtout les patients civils, car ne sont pas toujours admis aux urgences pour hospitalisation, et chez qui l'immunofluorescence indirecte n'a pas été demandée systématiquement car elle se positive 2 semaines après le début des symptômes.
- Le manque des publications et surtout des études sur ce sujet aussi bien au Maroc que partout ailleurs a été l'une des difficultés majeures auxquelles nous avons eu à faire face. Ceci est peut être le résultat de la situation épidémiologique indéterminée au Maroc, qu'en Afrique du nord.
- Très peu de publication à l'échelon nationale dans un pays où l'extension urbaine continue de progresser souvent "anarchiquement" sans tenir compte de l'environnement locale et sans parler de l'omniprésence des chiens errants.
- La non-disponibilité des moyens de diagnostic biologique surtout la PCR, à fin d'identifier les espèces de rickettsie en cause utile pour les études épidémiologiques et la prévention.
- Nous n'avons pas pu rechercher le déficit en G6PD, un facteur fréquent au maghreb par faute de moyen.

Vu ces limites nous considérons les résultats de notre travail comme étant des résultats préliminaires nécessitant d'être mieux étayés par de larges études à venir, ceci ne pourrait se faire qu'avec un échantillonnage important émanant d'études

multicentriques qui restent rudimentaires pour ne pas dire quasi inexistantes jusqu'à ce jour.

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

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

CONCLUSION

La survenue de formes sévères, potentiellement mortelles, de la fièvre boutonneuse méditerranéenne ainsi que l'extension des aires de distribution constituent les événements les plus marquants de l'épidémiologie de la FBM au cours de ces dernières années.

Les modifications écologiques et climatiques sont favorables à la multiplication des facteurs de risques notamment la pullulation des populations de *Rhipicephalus sanguineus*, l'augmentation du nombre des chiens errants et leur migration, ainsi que l'absence de plan d'action dans ce sens de la part des autorités concernés.

Une analyse spécifique et rationnelle des cas cliniques ainsi que l'identification des bactéries permet de faire le point sur la situation épidémiologique actuelle des différentes formes de FBM.

L'analyse des fluctuations interannuelles d'endémicité repose sur une collecte régulière des données dans les différentes régions concernées par la maladie.

Au terme de notre étude, les données obtenues nous ont permis d'avoir une approche de la FBM dans la ville de Meknès. En effet, le nombre des cas diagnostiqués ne reflète pas la situation nationale mais le profil clinico-épidémiologique révèle certaines particularités épidémiologiques telles que la prédominance des adultes atteints par la FBM, en sachant que les enfants et adultes peuvent être exposés au même risques notamment au niveau des espaces verts et que souvent les enfants les plus fréquemment que les adultes.

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

La présence de chien dans notre série est estimée à 100% des cas, preuve d'un important portage asymptomatique chez les chiens représentant ainsi le réservoir pour la bactérie *R. conorii* et un danger pour l'homme.

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

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

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

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

RESUMES

RESUME

La fièvre boutonneuse méditerranéenne est une rickettsiose éruptive, due à *Rickettsia conorii*, transmise par la pique de la tique brune du chien *Rhipicephalus Sanguineus*.

La FBM est connue au Maroc depuis le XXème siècle, elle constitue un véritable problème de santé publique.

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

Sa déclaration reste obligatoire.

Actuellement, l'épidémiologie de la FBM au Maroc est très peu connue pour ne pas dire inconnue, de même qu'en Afrique du nord.

Tous les cas de FBM recrutés au Service de Dermatologie de l'hôpital militaire de Meknès entre Janvier 2006 et Décembre 2014 ont fait l'objet d'une analyse précisant l'âge, le sexe, la profession, notion d'animaux dans l'entourage, les lésions évolutives et leur durée d'évolution (entre leur apparition et la consultation médicale). Durant cette période, 66 cas de FBM ont été recrutés.

Une prédominance masculine a été notée (89%), avec une tranche d'âge entre 20 ans à 30 ans.

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

Les patients proviennent du milieu urbain et suburbain et nous n'avons pas observé de différence entre milieu urbain ou rural.

La majorité de patients, après une incubation en moyenne de 6 jours, ont présenté une forme classique de la maladie associant une fièvre, l'éruption et souvent l'escarre.

Dans notre série, nous assistons à 9% de forme sévères avec des complications et des formes malignes multiviscérales.

Dans cette forme, des marqueurs et des facteurs de risques ont été identifiés : le sexe masculin, l'âge avancé, le tabagisme chronique, le diabète, l'hypertension artérielle, la prise d'antibiotique inappropriés ainsi que des anti-inflammatoires, et le délai séparant le début de la maladie et la prise en charge.

Au cours de notre étude, qualifiée de rétrospective, aucune étude bactériologique n'a été réalisée, le diagnostic a été basé sur un faisceau d'arguments anamnestiques et cliniques.

La doxycycline était le traitement de choix avec une bonne évolution dans la majorité des cas.

De gros efforts restent à faire pour privilégier les actions préventives et la mise au point d'un vaccin.

SUMMARY

The mediterranean spotted fever is a rickettsial eruption, caused by *Rickettsia conorii*, transmitted by the bite of the brown dog tick *Rhipicephalus Sanguineus*.

In Morocco, the mediterranean spotted fever is known since the twentieth century, it is a real public health problem.

This disease is not contagious and does not need isolation. Its declaration is required.

Currently, the epidemiology of mediterranean spotted fever in Morocco, as in North Africa, is not well known or even unknown.

All cases of mediterranean spotted fever recruited from Dermatology service of Meknes Military Hospital between January 2006 and December 2014 were analyzed noting the age, sex, profession, concept of animals in the entourage, active lesions and disease duration (between emerging and medical consultation). During this period, 66 cases of mediterranean spotted fever were recruited.

A male predominance was observed (89%), with an age range from 20 years to 30 years.

The disease has a seasonal nature, it predominates in summer. Indeed, 95% of cases occur between May and October.

Patients are from urban and suburban areas, and we did not notice a difference between these two areas.

After an average of six days of incubation, the majority of patients have a classic form of the disease with fever, rash and often eschars.

In our serie, 9 % of cases were severe forms with complications and multivisceral malignant forms. Risk factors were identified in those cases: male gender, advanced

age, chronic smoking, diabetes, high blood pressure, taking inappropriate antibiotic and anti-inflammatory drugs, and the delay between the onset of the disease and the therapeutic management.

In our retrospective study, no bacteriological study has been done, the diagnosis was based on anamnestic and clinical arguments.

Doxycycline was the treatment of choice with a good evolution in the majority of cases.

Major efforts are still needed to focus on preventive actions and the development of a vaccine.

ملخص

الحمى الحبيبية المتوسطية هي مرض تعفني ينقله نوع من قراد الكلاب ريبيسفالوس سانقبنوس وسببه بكتريا الركتسيا الكونوراي.

الحمى الحبيبية المتوسطية عرفت في المغرب منذ القرن العشرين وتعد مشكلا حقيقيا للصحة العمومية.

هذا المرض ليس معديا ولا يتطلب عزل المريض، لكن التصريح به يضل واجبا.

حاليا وباء الحمى الحبيبية المتوسطية يضل شبه مجهول بالمغرب وقد يكون غير معروف تماما وكذا بشمال إفريقيا.

جميع حالات الاصابة بالحمى الحبيبية المتوسطية والتي أحصيت بمصلحة الامراض الجلدية بالمستشفى العسكري بمكناس ما بين يناير 2006 وديجنبر 2014، خضعت لبحث وتحليل يوضح السن، الجنس، المهنة، الحيوانات التي تعيش في محيط المريض،

الندبات المتطورة ومدة تطورها (ما بين ظهورها والإستشارة الطبية). خلال هذه المدة أحصيت 66 حالة.

معظم الحالات كانوا ذكور، 89 في المئة من الحالات ما بين 20 سنة و30 سنة.

يأخذ هذا المرض طابع موسميا ويتسع خلال الفترة الصيفية. بالفعل 95 في المئة من الحالات لوحضت ما بين شهري مايو

وإكتوبر.

المرضى ينحدرون من الوسط الحضري و من الضواحي، ولم نلاحظ فوارق ما بين الوسط الحضري والوسط القروي.

جل المصابين و بعد فترة الحضانة وهي 6 ايام في المتوسط، يظهر عليهم الشكل الكلاسيكي للمرض، والذي يجمع بين الحمى

، الطفح الجلدي و غالبا البقع السوداء.

في مجموعتنا هذه نلاحظ 9 في المئة من الحالات الخطيرة مع العديد من المضاعفات، وحالات خبيثة متعددة

الاعضاء. في هذه الحالات قد تم تحديد بعض عوامل الخطر، منها الجنس

الذكوري، التقدم في السن، التدخين، مرض السكري، الضغط الدموي، تناول المضادات الحيوية ومضات الإلتهاب بشكل عشوائي

والمدة الفاصلة بين بداية المرض والرعاية الطبية.

خلال بحثنا الرجعي لم ننجز أية دراسة أو بحث بكتري، وأعتمد التشخيص الطبي على دلائل متعلقة بسوابق المرضى، ودلائل

سريرية.

الدكسيسيكليين كانت هي العلاج الانجح وبتحسن واضح لجل المصابين.

وفي الختام ينبغي بذل جهود للوقاية من هذا المرض وإيجاد مصل له.

BIBLIOGRAPHIE

-
- [1] **Raoult D, Weiller PJ, Chaudet H, Gallais H, Casanova P.**
1986. Mediterranean spotted fever: clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases. *Am J Trop Med Hyg* 35: 845– 850.
- [2] **Rovero C, Raoult D.**
Mediterranean spotted fever. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22:515–30,ix.
- [3] **Botelho-Nevers E, Rovero C, Richet H, Raoult D.**
Analysis of risk factors for malignant Mediterranean spotted fever indicates that fluoroquinolone treatment has deleterious effect. *J Antimicrob Chemother* 2011 ; 66 : 1821_30.
- [4] **Raoult D, Brouqui P.**
Les rickettsioses. Monographie de l'encyclopédie médicochirurgicale. Paris Elsevier, 1998 : 77.
- [5] **Parola P, Paddock CD, Raoult D.**
Tick-borne rickettsioses around the world: Emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 719–56.
- [6] **ANDERSEN G.W.V.**
1925. Note from several cases of pseudo- paratyphus, *Kenya Med. J.* 2 pp. 42–48.
- [7] **Zhu Y, Fournier PE, Ereemeeva M, Raoult D.**
Proposal to create subspecies 230 of *Rickettsia conorii* based on multi-locus sequence typing and emended description of *Rickettsia conorii*. *BMC Microbiol* 2005 ; 5: 11.
- [8] **Raoult D, Brouqui P.**
Les rickettsioses. Monographie de l'encyclopédie médicochirurgicale. Paris Elsevier, 1998: 77.

-
- [9] **Raoult D.**
Rickettsioses and ehrlichioses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and Practice in Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier, ChurchillLivingstone. 2005: 2284–2287.
- [10] **Ngwamidiba M, Raoult D, Fournier PE.**
Les Rickettsies : caractères microbiologiques, identification, relations avec les arthropodes, pathogénie des infections. Antibiotiques 2006; 8: 166–74.
- [11] **Anderson SG, Zomorodi A, Anderson JO, Sicheritz-Ponten T, Alsmark UC, et al.** The genome sequence of *Rickettsia conorii* and the origin of mitochondria. Nature 1998 ; 396: 133–40.
- [12] **Ogata H, Audic S, Renesto–Audiffren P, Fournier PE, et al.**
Mechanisms of evolution in *Rickettsia Conorii* and *R. prowazekii*. Science 200; 293: 2093–98.
- [13] **Socolovschi et al., 2008.**
- [14] **Camicas et al., 1998.**
- [15] **Raoult D, Brouqui P.**
Les rickettsioses. Monographie de l'encyclopédie médicochirurgicale. Paris Elsevier, 1998: 77.
- [16] **Halos.**
2005 ; Pérez–Eid, 2007.
- [17] **Parola et Raoult, 2001 ; Estrada pena et al.**
2004. Médicochirurgicale. Paris Elsevier, 1998 :77.

-
- [18] **Tissot–Dupont H, Brouqui P, Faugere B, Raoult D.**
Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii*, *Rickettsia conorii*, and *Rickettsia typhi* in Seven African countries. *Clin Infect Dis* 1994; 2: 1126–1133.
- [19] **SCAFFIDI V.**
Attuale espansione endemo–epidemica delle febbre bottonosa in Italia. *Minerva Med.*, 1981 72, 2053–2062.
- [20] Mediterranean spotted fever. *Lancet*, 1982, 8307,1107.
- [21] **RAOULT D., LEPEU G., GUIBOUT M., SAN MARCOJ.L, CHAUDET H., CHARREL C., et al.** Recrudescence de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. *J.Méd.Marseille*, 1984, 3, 47–48.
- [22] **Eremeeva ME, Balayeva NM, Ignatovich VF, Raoult D.**
Proteinic and genomic identification of spotted fever group rickettsiae isolated in the former USSR. *J ClinMicrobiol* 1993; 31: 2625–2633.
- [23] **PETER O., BURGDORFER W., AESHLIMANN A., et al.**
Rhipicephalus sanguineus introduced in Switzerland on a pet dog. *z.Parasitenkd*, 1984, 70, 265–270.
- [24] **PUNDA V., MILAS I., BRADDARIL N., et al.**
Mediteranska pjegave groznica u jugoslaviji. *Lij.Vjes.*, 1984, 106, 286–288.
- [25] **RAOULT D., NICOLAS D., DE MICOO Ph., et al.**
Aspect épidémiologique de la fièvre boutonneuse méditerranéenne en Corse du Sud. *Bull.Soc.Path.Exot.*, 1985, 78, 439–445.
- [26] **MANSUETO S., VITALE G., MICELI M.**
Seroepidemiological survey of asymptomatic cases of boutonuse fever in western Sicily. *Trans.Roy.Soc.Trop.Med.Hyg.*, 1984, 78, 16–18.

- [27] Estudio epidemiologico de las rickettsiosis en la provincia de Sevilla, basado en la reaccion serologica de inmunofluorescencia indirecta. Rev. San. Hyg. Pub., 1984, 58, 529 -538.
- [28] **Tissot-Dupont H, Raoult D.**
Epidémiologie de la fièvre boutonneuse méditerranéenne en France. Med Mal Infect 1993 ; 23 : 485-490.
- [29] **Gilot B, Pautou G.**
L'évolution des populations de tiques (Ixodidae et Argasidae) en relation avec l'artificialisation des milieux dans les Alpes françaises. Acta Trop 1982 ; 39 : 337-354.
- [30] **Lambert M, Dugernier T, Bigaignon G, Rahier J, Piot P.**
Mediterranean spotted fever in Belgium [letter]. Lancet 1984 ; 2 : 1038.
- [31] **D. Ait Khaled** non publié.
- [32] **GONZALEZ J.P., Fiset P., Georges A.J., Saluzzu J.F., Wisseman C.L. Jr.**
Approche sérologique sur l'incidence des rickettsioses en République Centrafricaine. Bull. Soc. Path. Exot., 1985, 78, 153-156.
- [33] **D. Raoult, Ga Dash** non publié.
- [34] INSTITUT Pasteur du Maroc. Infect Dis Clin N Am 2004 ; 18: 127-140.
- [35] **Gilot B, Laforge ML, Pichot J, Raoult D.**
Relationships between the *Rhipicephalus sanguineus* complex ecology and Mediterranean spotted fever epidemiology in France. Eur J. Epidemiol 1990; 6: 357-362.
- [36] **Walker DH, Firth WT, Edgell CJ.**
Human endothelial cell culture plaques induced by *Rickettsia rickettsii*. Infect Immun 1982; 37: 301-306.

-
- [37] **Teyssere N, Chiche–Portiche C, Raoult D.**
Intracellular movements of *Rickettsia conorii* and *R typhi* based on actin polymerization. *Res Microbiol* 1992 ; 143 : 821–829.
- [38] **George F, Brouqui P, Boffa MC, Mutin M, Drancourt M, Brisson C, et al.**
Demonstration of *Rickettsia conorii*–induced endothelial injury in vivo by measuring circulating endothelial cells, thrombomodulin and Von Willebrand factor in patients with mediterranean spotted fever. *Blood* 1993; 82 : 2109–2116.
- [39] **Raoult D, Zuchelli P, Weiller PJ, Charrel C, Marco San, Gallais H , et al.**
Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseilles 1983–1984. *J Infect* 1986; 12: 111–116.
- [40] **Adams JS, Walker DH.**
The liver in Rocky Mountain spotted fever. *Am J Clin.*
- [41] **Walker DH, Crawford CG, Cain BG.**
Rickettsial infection of the pulmonary microcirculation: the basis for interstitial pneumonitis in Rocky Mountain spotted fever. *Hum Pathol* 1980; 11: 263–272 *Pathol* 1981; 75 : 156–161.
- [42] **Walker DH, Paletta CE, Cain BG.**
Pathogenesis of myocarditis in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104: 171–174.
- [43] **Walker DH, Mattern WD.**
Acute renal failure in Rocky Mountain spotted fever. *Arch Intern Med* 1979 ; 139 : 443–448.

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

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

[45] Randall MB, Walker DH.

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

[46] Harrell GT, Aikawa JF.

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

[47] Walker DH, Mattern WD.

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

[48] Kaplowitz LG, Robertson GL.

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

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

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

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

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

-
- [51] **Holman RC, Paddock CD, Curns AT, et al.**
Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J Infect Dis* 2001 ; 184: 1437-1444.
- [52] **Raoult D, Jean-Pastor M-J, Xeridat B, Garnier J-M, Weiller P-J, Garcin G, et al.** La fièvre boutonneuse méditerranéenne : à propos de 154 cas récents. *Ann Dermatol Venereol* 1983 ; 110: 909-14.
- [53] **Raoult D, Gallais H, Ottomani A, Resch JP, Tichadou D, De Micco P, et al.** Formes malignes de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. À propos de six cas. *Presse Méd* 1983; 12:2375-8.
- [54] **Elghetany TM, Walker DH.**
Hemostatic changes in Rocky Mountain spotted fever and Mediterranean spotted fever. *Am J Clin Pathol* 1999; 112:159-168.
- [55] **Rao AK, Schapira M, Clements ML, et al.**
A prospective study of platelets and plasma proteolytic systems during the early stages of Rocky Mountain spotted fever. *N Engl J Med* 1988; 318: 1021-1028.
- [56] **Schmaier AH, Srikanth S, Elghetany MT, et al.**
Hemostatic/fibrinolytic protein changes in C3H/HeN mice infected with *Rickettsia conorii*—a model for Rocky Mountain spotted fever. *Thromb Haemost* 2001; 86: 871-879.
- [57] **Jerrells, T. R.**
1988. Mechanisms of immunity to *Rickettsia* species and *Coxiella burnetii*, in: *Biology of Rickettsial Diseases, Volume II* (D. H. Walker, ed.), CRC Press, Boca Raton, pp. 79-100.

-
- [58] **Mosmann, T. R., and Coffman, R. L.**
1989. Heterogeneity of cytokine secretion patterns and functions of helper T cells, *Adv. Immunol.* 46 : 111–147.
- [59] **Mosmann, T. R., and Coffman, R. L.**
1989. TH1 and TH2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties, *Annu. Rev. Immunol.* 7 :145–173.
- [60] **Cher, D. J., and Mosmann, T. R.**
1987. Two types of murine helper T-cell clone. II. Delayed type hypersensitivity is mediated by TH1 clones, *J. Immunol.* 138: 3688–3694.
- [61] **Hsieh, C.-S., Macatonia, S. E., Tripp, C. S., Wolf, S. F., O'Garra, A., and Murphy, K. M.** 1993. Development of TH 1 CD4+T cells through IL- 12 produced by Listeria- infected macrophages, *Science* 260: 547–549.
- [62] **Hendrzak, J. A., and Brunda, M. J.**
1995. Interleukin-12: Biologic activity, therapeutic utility, and role in disease, *Lab. Invest.* 72 : 619–637.
- [63] **Mosmann, T. R., Cherwinski, H., Bond, M. W., Giedlin, M. A., and Coffman, R. L.**
1986. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins, *J. Immunol.* 136 : 2348–2357.
- [64] **Murata, M., and Kawamura, A., Jr.**
1977. Restoration of the infectivity of *Rickettsia tsutsugamushi* to susceptible animals by passage in athymic nude mice, *Jpn. J. Exp. Med.* 47: 385–391.

- [65] **Kokorin, I. N., Kabanova, E. A., Shirokova, E. M., Abrosimova, G. E., Rybkina, N, N., and Pushkareva, V. I.**
1982. Role of T lymphocytes in Rickettsia conorii infection, Acta Virol. 26 : 91–97.
- [66] **Rollwagen, F. M., Dasch, G. A., and Jerrells, T. R.**
1986. Mechanisms of immunity to rickettsial infection: Characterization of a cytotoxic effector cell, J. Immunol. 136: 1418–1421.
- [67] **Sasaki, T., Mieno, M., Udono, H., Yamaguchi, K., Usui, T., Hara, K., Shiku, H., and Nakayama, E.** 1990. Roles of CD4+ and CD8+ cells, and the effect of administration of recombinant murine interferon- γ in listeria1 infection, J. Exp. Med. 171: 1141–1154.
- [68] **Ohga, S., Yoshikai, Y., Takeda, Y., Hiromatsu, K., and Nomoto, K.**
1990. Sequential appearance of γ - δ and α/β -bearing T cells in the peritoneal cavity during an intraperitoneal infection with Listeria monocytogenes, Eur. J. Immunol. 20 : 533–538.
- [69] **Emoto, M., Naito, T., Nakamura, R.**
And Yoshikai, Y., 1993, Different appearance of $\gamma\delta$ T cells during salmonellosis between and mice, J. Immunol. 150 : 3411–3420.
- [70] **Bourgeade A, Jean–Pastor MJ, Raoult D.**
Mediterranean boutonneuse fever (a propos of 40 recent cases in Marseille). Bull Soc Pathol Exot Filial 1979; 72: 308–314.
- [71] **Raoult D, Arnolds M, Garnier JM, De Micco P, Giraud E.**
Fièvre boutonneuse méditerranéenne de l'enfant (à propos de 41 observations). Med Hyg 1983 ; 41 : 1013–1016.

- [72] **Raoult D, Lepeu G, De Micco P, Marco San, Weiller PJ, Gallais H, et al.**
Recrudescence de la fièvre boutonneuse méditerranéenne dans le Sud de la France. *Mediterranee Med* 1984; 3: 102–103.
- [73] **Raoult D, Weiller PJ, Chagnon A, Chaudet H, Gallais H, Casanova P**
Mediterranean spotted fever : clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35: 845–850.
- [74] **Raoult D, Jean–Pastor MJ, Xeridat B, Garnier JM, Weiller PJ, Garcin G , et al.**
Mediterranean boutonneuse fever. A propos of 154 recent cases. *Ann Dermatol Venereol* 1983; 110: 909–914.
- [75] **Ruiz R, Herrero JI, Martin AM, Sanz F, Mateos A, Hernandez A , et al.** Vascular permeability in boutonneuse fever [letter]. *J Infec Dis* 1984; 149: 1036.
- [76] **Mansueto S, Di Leo R, Casandra F, Maniscalco M.**
Unusual pancreatic involvement in a case of Mediterranean Spotted Fever (fièvre boutonneuse). *Trop Geogr Med* 1982 ; 34 : 268–271.
- [77] **Poinso R.**
L'encéphalite boutonneuse. *Presse Med* 1939 ; 59 : 1159–1161.
- [78] **Scaffidi A, Furitano G, Scaffidi L.**
Cardiovascular compromise and complications in Mediterranean boutonneuse fever. *Minerva Med* 1981; 72: 2097–2108.
- [79] **Raoult D, Zuchelli P, Weiller PJ, Charrel C, Marco San, Gallais H, et al.**
Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseilles 1983–1984. *J Infect* 1986 ; 12 : 111–116.

- [80] **Raoult D, Weiller PJ, Chagnon A, Chaudet H, Gallais H, Casanova P.**
Mediterranean spotted fever: clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases. *Am J Trop Med Hyg* 1986;845: 50.
- [81] **Raoult D, Jean-Pastor M-J, Xeridat B, Garnier J-M, Weiller P-J, Garcin G, et al.** La fièvre boutonneuse méditerranéenne : à propos de 154 cas récents. *Ann Dermatol Venereol* 1983 ; 110: 909-14. 82 Christmann D, Hansmann Y, Remy V, Lesens O. Manifestations neurologiques au cours des infections liées à des micro-organismes transmis par les tiques. *Rev Neurol (Paris)* 2002;158 (10) : 993-7.
- [83] **Struillou L, Raffi F.**
Méningo-encéphalites. *Rev Prat* 2001 ; 51: 608-13.
- [84] **Raoult D, Gallais H, Ottomani A, Resch JP, Tichadou D, De Micco P, et al.**
Formes malignes de la fièvre boutonneuse méditerranéenne.
À propos de six cas. *Presse Méd* 1983 ; 12: 2375-8.
- [85] **AUGIER P., COSSA P.**
Syndrome d'encéphalite avec rigidité pallidale au cours d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne. *Bull Soc Méd H6p Paris*. 1935 ; 432.
- [86] **Mossedag R, Slassi I, El Alaoui-Faris, Alaoui-Rachidi F, Al Masmoudi M, Chkili T.** Forme grave de fièvre boutonneuse méditerranéenne (à propos d'un cas). *Maroc Méd* 1992; 14: 47-9.
- [87] **Popivanova N, Hristova D, Hadjipetrova E.**
Guillain-Barré polyneuropathy associated with Mediterranean spotted fever. Case-report. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27: 1549.

- [88] **Larribaud J, Chevrel M, Colonna P, Pidoux A, Renouf P, Roux J, Lefebvre R-Y.** Contribution à l'étude des formes neurologiques primitives de rickettsioses (à propos de trois observations). *Presse Méd* 1962 ; 70: 527-30.
- [89] **RAOULT D., WEILLER P.J., CHAGNON A. et coll.**
Mediterranean spotted fever. Clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases. *Am J Trop Med Hyg.* 1986 ; 35 : 845-50.
- [90] **JEAN PASTOR M., XERIDAT B. et coll.**
La fièvre boutonneuse méditerranéenne. A propos de 154 cas récents. *Ann Dermatol Vénérol.* 1983 ; 110 : 909-14
- [91] **ESTAVOYER J.M., PROST F., GUIDET S. et coll.**
La fièvre boutonneuse méditerranéenne avec atteinte oculaire et auditive. A propos d'une observation. *Sere Hôp Paris.* 2382-5.
- [92] **LANDAU Z., FELD S., KUNICHEZKY S. et coll.**
Thrombosis of the mesenteric vein as a complication of mediterranean spotted fever. *Clin Infect Dis.* 1992 ; 15 : 1070-1.
- [93] **Font-Creus B, Bella-Cueto F, Espejo- Arenas E et al.**
Mediterranean spotted fever: A cooperative study of 227 cases. *Rev Infect Dis* 198 ; 7: 635-642.
- [94] **Raoult D, Zuchelli P, Weiller PJ et Al.**
Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseille 1983-1984. *J Infect* 1986 ; 12: 111-116.

-
- [95] **Lemenager J, Morel C, Benard Y, Freymuth F.**
Rickettsioses pleuropulmonaires. A propos de 30 observations. *Nouv Presse Med* 1972 ; 1: 2622.
- [96] **Scola LA, Raoult D.**
B. Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2715-27.
- [97] **Walker DH, Gear JHS.**
Correlation of the distribution of *Rickettsia conorii*, microscopic lesions, and clinical features in South African tick bite fever. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34: 361- 71.
- [98] **Walker DH, Parks FM.**
Histopathology and immuno-histologic demonstration of the distribution of rickettsia typhi in fatal murine typhus. *Am J Clin Pathol* 1989; 91: 720-4.
- [99] **Shaked Y, Shpilberg O, Samra Y.**
Involvement of the kidneys in Mediterranean spotted fever and murine typhus. *Q J Med* 1994; 87: 103-7.
- [100] **Houpikian P, Devin F, Brouqui P, Raoult D.**
Chorioretinitis with macular injury as complication of mediterranean spotted fever: 3 cases (données non publiées). 1997.
- [101] **Benabdellah A, Mouffok N, Bensaad M, et al.**
Mediterranean spotted fever: clinical and laboratory characteristics of 34 children in Oran. *Pathol Biol* 2007 ; 55 : 539-42.
- [102] **Raoult D, Arnolds M, Garnier JM, et al.**
Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne de l'enfant. À propos de 41 observations. *Med Hyg* 1983 ; 41:1013-6.

-
- [103] **Benhammou B, Balafrej A, Mikou N.**
Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne révélée par une atteinte neurologique grave. Arch Fr Pediatr 1991 ; 48 : 635–6.
- [104] **Texier P, Rousselot JM, Quillerou D, et al.**
Fièvre boutonneuse méditerranéenne. À propos d'un cas mortel chez un nouveau-né. Arch Fr Pediatr 1984; 48:635–6.
- [105] **Yagupsky P, Wolach B.**
Fatal Israeli spotted fever in children. Clin Infect Dis 1993 ; 17 : 850–3.
- [106] **Charra B, Berrada J, Hachimi A, et al.**
Un cas fatal de fièvre boutonneuse méditerranéenne. Med Mal Infect 2005; 35: 374–5.
- [107] **Rolain JM, Shpynov S, Raoult D.**
(2003) Spotted-fever-group rickettsioses in north Asia. Lancet 362: 1939.
- [108] **Dash G, Bourgeois A.**
Antigens of the typhus group of rickettsiae: importance of species-specific surface protein antigens in eliciting immunity. In: Burgdorfer W, Anacker RL eds. Rickettsiae and Rickettsial diseases. New York: Academic Press, 1981: 61–70.
- [109] **Vicente V, Alberca I, Ruiz R, Herrero I, Gonzales R.**
Portugal J Coagulation abnormalities in patients with Mediterranean spotted fever. J Infect Dis 1986; 153: 128–131.
- [110] **Raoult D, Zuchelli P, Weiller PJ, Charrel C, Marco San, Gallais H , et al.**
Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseilles 1983–1984. J Infect 1986 ; 12 : 111–116.

[111] Raybaud A, Tartaroli MA.

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

[112] Raoult D, Jean–Pastor MJ, Xeridat B, Garnier JM, Weiller PJ, Garcin G , et al.

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

[113] OMS groupe de travail Koch's postulates and the etiology of rickettsial diseases. Bull WHO 1982; 60: 693–701.**[114] Guardia J, Martinez–Vazquez JM, Moragas A, Rey C, Vilaseca J, Tornos J, et al.**

The liver in boutonneuse fever. *Gut* 1974; 15 : 549–551

[115] Drancourt M, Raoult D.

Antimicrobial therapy of rickettsial spotted fever. In: Raoult D ed. *Antimicrobial agents and intracellular pathogens*. Boca Raton: CRC Press, 1993: 139–153.

[116] Raoult D, Dasch GA.

Immunoblot cross–reactions among *Rickettsia*, *Proteus* spp and *Legionella* spp in patients with Mediterranean spotted fever. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1995; 11: 13–18 [crossref].

[117] La Scola B, Raoult D.

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

[118] Hechemy KE, Raoult D, Fox J, Han Y, Elliott LB, Rawlings J.

Cross–reaction of immune sera from patients with rickettsial diseases. *J Med Microbiol* 1989; 29: 199–202.

[119] La Scola B, Raoult D.

Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to the diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2715–2727.

[120] Hughes LE, Clifford CM, Gresbrink R, Thomas LA, Keirans JE.

Isolation of a spotted fever group rickettsia from the Pacific Coast tick, *Ixodes pacificus*, in Oregon. *Am J Trop Med Hyg* 1976; 25: 513–516.

[121] Philip RN, Casper EA, Burgdorfer W, Gerloff RK, Hugues LE, Bell EJ. Serologic typing of rickettsiae of the spotted fever group by micro immunofluorescence. *J Immunol* 1978 ; 121 : 1961–1968.**[122] Raoult D, Arzouni JP, Cambon M, Beytout J, Ramousse O.**

Western blot as a seroepidemiologic tool for detecting foci of Mediterranean spotted fever (MSF). *Eur J Epidemiol* 1994 ; 10 : 37– 40.

[123] Beytout J, Cambon M, Beati L et al.

Mise en évidence d'un foyer de fièvre boutonneuse en Auvergne (données non publiées). 1993.

[124] Hechemy KE, Raoult D, Fox J, Han Y, Elliott LB.

Rawlings J Cross-reaction of immune sera from patients with rickettsial diseases. *J Med Microbiol* 1989; 29: 199–202.

[125] Brouqui P, Harle JR, Delmont J, Frances C, Weiller PJ, Raoult D.

African Tick bite fever: an imported spotless rickettsiosis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 119–124.

[126] Ngwamidiba M, Raoult D, Fournier PE.

Les Rickettsies : épidémiologie mondiale, tableaux cliniques, thérapeutique. *Antibiotiques* 2006 ; 8 : 221–31.

[127] Raoult D, Brouqui P.

Les rickettsioses. Monographie de l'encyclopédie médicochirurgicale. Paris Elsevier, 1998: 77.

[128] Walker DH, Cain BG, Olmstead PM.

Specific diagnosis of Rocky Mountain spotted fever by immunofluorescence demonstration of *Rickettsia rickettsii* in biopsy of skin. Public Health Lab 1978; 36 : 96–100.

[129] Williams WJ, Radulovic S, Dasch GA, Lindstrom J, Kelly DJ, Oster CN , et al.

Identification of *Rickettsia conorii* infection by polymerase chain reaction in a soldier returning from Somalia. Clin Infect Dis 1994; 19: 93–99.

[130] Stein A, Raoult D.

A simple method for amplification of DNA from paraffin–embedded tissues. Nucl Acids Res 1992; 20: 5237–5238.

[131] Anderson BE, Tzianabos T.

Comparative sequence analysis of a genus–common rickettsial antigen gene. J Bacteriol 1989; 171: 5199–201.

[132] Wood DO, Williamson LR, Winkler HH, Krause DC.

Nucleotide sequence of the *Rickettsia prowazekii* citrate synthase gene. J Bacteriol 1987; 169: 3564–3572.

[133] Roux V, Raoult D.

Genotypic identification and phylogenetic analysis of the spotted fever group *Rickettsiae* by pulsed–field gel electrophoresis. J Bacteriol 1993; 175: 4895–4904.

[134] Raoult D, Roussellier P, Vestris G, Tamalet J.

In vitro antibiotic susceptibility of *Rickettsia rickettsii* and *Rickettsia conorii* : plaque assay and microplaque colorimetric assay. *J Infect Dis* 1987; 155: 1059–1062.

[135] Maurin M, Raoult D.

Bacteriostatic and bactericidal activity of levofloxacin against *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia conorii*, “Israeli spotted fever group rickettsia” and *Coxiella burnetii*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39 : 725–730.

[136] Walker DH, Raoult D.

Rickettsia rickettsii and other spotted fever group rickettsiae (Rocky Mountain spotted fever and other spotted fevers). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1995: 1721– 1727.

[137] Belle- Cueto, Font-Creus B, Lopez- Pares P, et al.

Comparative, randomized trial of one day doxyxycline versus 10-day tetracycline therapy for Mediterranean spotted fever. *J Infect Dis* 1987; 155: 1056_8.

[138] Parola P, Paddock CD, Raoult D.

Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 719–56.

[139] Bella F, Espejo-Arenas E, Uriz S, Serrano JA, Alegre M, Tort.

Randomized trial of five-day rifampin versus one-day doxycycline therapy for mediterranean spotted fever. *J Infect Dis* 1991; 164: 433–434.

[140] Raoult D.

Antibiotic treatment of rickettsiosis, recent advances and current concepts.
Eur J Epidemiol 1991; 7: 276–81.

[141] Bella F, Font B, Uriz S, Munoz Espin T, Espejo Arenas E, et al. Randomized trial of doxycycline versus josamycin for mediterranean spotted fever.
Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 937–38.**[142] Casio A, Colomba C, Antinori S, et al.**

Clarithromycin versus azithromycin in the treatment of mediterranean spotted fever in children: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2002; 34: 154–8.

[143] Segura F, Anton E.

Clarithromycin for the treatment of mediterranean spotted fever. Clin Infect Dis 2002; 34: 560.

[144] Raoult D.

Antibiotic treatment of rickettsiosis, recent advances and current concepts.
Eur J Epidemiol 1991; 7: 276–81.

[145] Ruiz Beltran R, Herrero–Herrero JL.

Evaluation of ciprofloxacin and doxycycline in the treatment of mediterranean spotted fever. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992 ; 11: 427–31.

[146] Paddock CD, Brenner O, Vaid C, et al.

Short report: concurrent Rocky Mountain spotted fever in a dog and its owner. Am J Trop Med Hyg 2002; 66: 197–9.

[147] Botelho-Nevers E, Rovey C, Richet H, Raoult D.

Analysis of risk factors for malignant Mediterranean spotted fever indicates that fluoroquinolone treatment has a deleterious effect. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1821-30.

[148] Botelho-Nevers E, Edouard S, Leroy Q, Raoult D.

Deleterious effect of ciprofloxacin on *Rickettsia conorii*-infected cells is linked to toxin-antitoxin module up-regulation. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 1677-82.

[149] Brouqui P, Parola P, Fournier PE, Raoult D.

Spotted fever rickettsioses in southern and eastern Europe. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 49: 2-6.

[150] Ruiz Beltran, Herrero-Herrero JL.

Deleterious effect of trimethoprim sulfamethoxazole in Mediterranean spotted fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1992 ; 36: 1342-4.

[151] Hyvernat H, Roger PM, Brocq O, De Swardt P, Bernardin G, Mattei M.

Diagnostic différentiel d'une vascularite systémique : la Rickettsiose maligne. *Rev Med Interne* 2002; 23: 99-100.

[152] McGinley-Smith DE, Tsao SS.

Dermatose from ticks. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 363-92.

[153] Parola P, Raoult D.

Ticks and tick-borne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 897-928.

[154] Rey JL.

Moyens actuels de protection contre les maladies transmises par les tiques. Protection contre les morsures de tiques. *Méd Mal Infect* 1998 ; 28: 393-5.

- [155] **Thèse** sous le nom de : les bactéries hémotropes :
Aspect bactériologique, épidémiologique, clinique chez le chien et pathologie comparée chez l'homme P 40.
- [156] Ticks and tick-borne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. Clin Infect Dis 2001; 32: 897–928.
- [157] **Donovan BJ, Weber DJ, Rublein JC, Raasch RH.**
2002. Treatment of tick-borne disease. Ann Pharmacother. Oct; 36(10): 15907.
- [158] **Conor, A. and À. Brach.**
1910. Une fièvre éruptive observée en Tunisie. Bull Soc. Pathol Exot Filial 8:492–496.
- [159] **Meskini M, Bead L, Benslimane A, Raoult D.**
1995. Seroepidemiology of rickettsial infections in Morocco. Eur J Epidemiol 1995; 11:655–660.
- [160] rapport annuel 2209 institut Pasteur Maroc.
- [161] **Kennou M. F, Eglinger E.**
1984. Données actuelles sur les rickettsioses en Tunisie. Arch. Inst. Pasteur Tunis, 61, 4, pp. 111–121.
- [162] **Letaief AO, Yacoub S, Dupont HT, Le Cam C, Ghachem L, Jemni L, Raoult D.** 1995. Séroepidemiological survey of rickettsial infections among blood donors in central Tunisia. Trans R Soc Trop Med Hyg; 89: 266–268.
- [163] **Letaief A.**
2006. Epidemiology of Rickettsiosis in nord Africa. NYAS. tome 2.

-
- [164] **Omezzine–Letaief A, Tissot Dupont H, Bahri F, Ernez M, Raoult D, Jemni L.**
1997. Etude séro–épidémiologique chez 300 malades fébriles hospitalisés dans un service de médecine et maladies infectieuses. *Méd Mal Infect* ; 27, RICAL663–6.
- [165] **Mouffok N.**
2007. Profil clinico–épidémiologique de la fièvre boutonneuse méditerranéenne dans une région de l'ouest algérien. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales. Faculté de Médecine d'Oran. *Int J InfectDis* : 39–41.
- [166] **Benachenhou N.**
2007. La fièvre boutonneuse méditerranéenne est elle en Réemergence dans la wilaya de Tlemcen.35–40.
- [167] **Parola, P. and D. Raoult.**
1998. Les Rickettsioses, In Elsevier (éd.), *Du diagnostic à la thérapeutique.* Editions Scientifiques et Médicales, Paris.
- [168] **Parola. P, Christopher D, Paddock C.D, Raoult D,** 2005 Tick–Borne Rickettsioses around the World: Emerging Diseases Challenging Old Concepts. *Clinical Microbiology Review*, Oct., p. 719–756 Vol. 18.
- [169] **Walker, D.H. and D.B. Fishbein.**
1991. Epidemiology of Rickettsial diseases. *Eur.J.Epidemiol.* 7:237–245.
- [170] **Brouqui, Parola P, Matsumoto K, Rolain JM, Baziz B, Boubidi SC, Harrat Z, Belkaid M, Raoult D.**
1988. First molecular détection of *R. conorii*, *R. aeschlimannii*, and *R. massiliae* in ticks from Algeria. *Ann N Y Acad Sci.* Oct; 1 078: 368–72.

[171] Gilot, B., M.L. Latorge, J. Pichot, and D. Raoult.

1990. Relationships between the *Rhipicephalus sanguineus* complex ecology and Mediterranean spotted fever epidemiology in France. *Eur. J. Epidemiol.* 6: 357–362.

[172] Raoult D, Nicolas D, De Micco P et coll.

1986. Aspects épidémiologiques de la fièvre boutonneuse méditerranéenne en Corse du Sud. *Bull. Soc. Pathol. Exot*, 30, pp. 606–607.

[173] Raoult D, Lepeu G, De Micco P, San Marco, Weiller PJ, Gallais H et al. 1984.

Recrudescence de la fièvre boutonneuse méditerranéenne dans le sud de la France. *Méditerranée Med* ; 3 :102–103.

[174] Piras, MA., G. Calia, F. Saba, C. Gakis, and G. Andreoni.

1983. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in male patients with Mediterranean spotted fever in Sardinia [letter]. *J. Infect. Dis.* 147: 607608.

[175] Tinelli M, Maccabruni A, Michelone CrZambelli A.

1989. Mediterranean spotted fever in Lombardy: an epidemiological, clinical and laboratory study of 76 cases in the years 1977–1986. *Eur J Epidemiol*, 5, 16–20.

[176] Font-Creus B, Bella-Cueto F, Espejo-Arenas E, Vidal-Sanahuja R, Munoz-Espin T, Nolla-Salas M, Casagran-Borrell A, Mercade-Cuesta J, Segura-Porta F.

1985. Mediterranean spotted fever: a cooperative study of 227 cases. *Rev Infect Dis.* Sep–Oct; 7(5):635–42.

[177] De Sousa R, Nobreca SD, Bacellar F, Torcal J.

2003. Mediterranean spotted fever in Portugal: risk factor for fatal outcome in 105 hospitalized patients. *Ann NY Acad Sci* ; 990: 285–294.

-
- [178] **Becellar F, Sousa R, Santos A, Santos–Silva M, Parola P.**
Mediterranean spotted fever in Portugal: 1995–2000. Data of a state laborator Eur J Epidemiol, 18, 275–277.
- [179] **Manor E, Ighbarieh J, Sarov B, Rassis I, and Regnery R.**
1992. Human and tick spotted fever group Rickettsia isolâtes from Israël: a genotypic analysis. J Clin Microbiol. October; 30(10): 2653–2656.
- [180] **Raoult D, Tissot–Dupont H, Caraco P, Brouqui P, Drancourt M, Charrel C.**
1992. Mediterranean spotted fever in Marseilles: descriptive epidemiology and thé influence climaric factors. Eurjidemiol; 8: 192–197.
- [181] **Martin Fanfan A, Juarez Fernandez C, Calbo–Torrecillas F, Porras Ballestro J, Diaz Recio M, Bermundez Recio F.**
1985. Clinico–epidemiological study of 164 cases of boutonneuse fever. Rev Qin Esp, 176, 333–9.
- [182] **Drancourt M, Raoult D, Harlé JR, Chaudet H, Janbon F, Charrel C et al.**1990.
Biological variaaons in 412 patients with Mediterranean spotted fever, Ann N Y Acad Sci £45 : 2318–2323.
- [183] **Tringali MD, Occhino C, Mansueto S, Walker DH, Raoult D.**
1986. Fièvre boutonneuse méditerranéenne diagnostiquée pendant la saison froide: quatre cas. Med et Mal Inf 1986–3–183 à 184.
- [184] **Olmer J.**
1927. Typhus exanthématique et infections typhoïdes avec exanthème. La fièvre exanthématique de la région marseillaise. Thèse médecine, Montpellier.

[185] Ouagari Z, Aadjli L, Chakib A, Himmiche H.

2002. Fièvre boutonneuse méditerranéenne (A propos de 141 cas). JNi France 2002.

[186] Raoult D, Jean–Pasteur MJ, Xeridat B, et coll.

1983. La fièvre boutonneuse méditerranéenne. A propos de 154 cas récents. Sem. Dermatol. Venerol., 110, pp. 909–914.

[187] Font–Creus B, Bella–Cueto F, Espejo–Arenas E, Vidal Sanahuja R, Munoz–Espin T, Nolla–Salas M, Casagran–Borrell A, Mercade–Cuesta J, Segura–Porta F.

1985. Mediterranean spotted fever: a cooperative study of 227 cases. Rev Infect Dis. Sep–Oct; 7(5): 635–42.

[188] Anton E, Font B, Munoz T, Sanfeliu I, Segura F.

2003. Clinical and laboratory characteristics of 144 patients with meditemnean spotted fever Eur J Clin Microbiol Infect Dis.; 22(2):126–8.

[189] Raoult, D., H. Tissot–Dupont, C. Chicheportiche, O. Peter, B. Gilot, and M. Drancourt.

1993. Mediterranean spotted fever in Marseille, France: corrélation between prevalence of hospitalized patients, seroepidemiology, and prevalence of infected ticks in three différent areas. Am.J.Trop.Med.Hyg.48:249–256.

[190] Raoult D, Lepeu G, De Micco P, San Marco, Weiller PJ, Gallais H et al. 1984.

Recrudescence de la fièvre boutonneuse méditerranéenne dans le sud de la France. Méditerranée Med ; 3 :102–103.

-
- [191] **Raoult D, Jean–Pasteur MJ, Xeridat B, et coll.**
1983. La fièvre boutonneuse méditerranéenne. A propos de 154 cas récents.
Sem. Dermatol. Venerol, 110, pp. 909–914.
- [192] **Mansueto, S., G. Tringali, and D.H. Walker.**
1986. Widespread, simultaneous increase in the incidence of spotted fever group rickettsiosis. JInfectDis. 154: 539–540.
- [193] **Olmer, D. 1925.**
Sur une infection épidémique avec exanthème de nature indéterminée.
Marseille Médicale.
- [194] **Conor, A. and À. Brach.**
1910. Une fièvre éruptive observée en Tunisie. Bull Soc. Pathol Exot Filial
8:492–496.
- [195] **Foot–Creus B, Espejo–Arenas E, Munoz–Espin T, Uriz–Urzainqui S, Belia–Cueto F, Segura– PortaF.**
1991. Mediterranean boutonneuse fever. Study.
- [196] **Fournier PE, Raoult D.**
2000 *Rickettsia*. Précis de bactériologie clinique, Paris Eska, : 1613–24.
- [197] **Tinelli M, Maccabruni A, Michelone CrZambelli A.**
1989. Mediterranean spotted fever in Lombardy: an epidemiological, clinical and laboratory study of 76 cases in the years 1977–1986. EurJ Epidemiol, 5,516–20.
- [198] **Lemaire G.**
1935. Fièvre boutonneuse et pseudo–typhus. Mal Inf 1ère éd., 8–.

[199] Olmer D, et Olmer J.

1933. La fièvre boutonneuse, fièvre exanthématique du littoral méditerranéen. Masson (éd.).

[200] Parola. P, Christopher D, Paddock C.D, Raoult D.

2005. Tick-Borne Rickettsioses around the World: Emerging Diseases Challenging Old Concepts. *Clinical Microbiology Review*, Oct., p. 719–756 Vol. 18.

[201] Lopez Pares P, Munoz Espin T, Espejo Arenas E, Font Creus B, Segura Porta F, Martinez Vila I, Traveria Casanova J, Bella Cueto F.

1988. Mediterranean spotted fever in childhood. Prospective study of 130 cases.

[202] Fournier PE, Raoult D.

2000. *Rickettsia*. Précis de bactériologie clinique, Paris Eska, : 1613–24.

[203] Raoult D, Arnolds M, Garnier JM et coll.

Fièvre boutonneuse méditerranéenne de l'enfant (à propos de 41 observations) *Med. Hyg.* 41, pp. 1013–1016.

[204] Raoult, D. and V. Roux.

1997. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* 10: 694–719.

[205] Raoult, D., P. Zuchelli, P.J. Weiller, C. Charrel, J.L San Marco, H. Gallais, and P. Casanova. 1986. Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseilles 1983–1984. *J.Infection* 12: 111–116.

[206] Olmer J.

1927. Typhus exanthématique et infections typhoïdes avec exanthème. La fièvre exanthématique de la région marseillaise. Thèse médecine, Montpellier.

[207] Olmer D, et Olmer J.

1933. La fièvre boutonneuse, fièvre exanthématique du littoral méditerranéen. Masson (éd.).

[208] Blanc G. Caminopétros J.

1932. Etudes épidémiologiques et expérimentales sur la fièvre boutonneuse faites à l'Institut Pasteur d'Athènes. Arch Institut Pasteur Tunis a, 20 (4), 342–394.

[209] Parola. P, Christopher D, Paddock C.D, Raoult D.

2005. Tick–Borne Rickettsioses around the World: Emerging Diseases Challenging Old Concepts. Clinical Microbiology Review, Oct., p. 719–756 Vol. 18.

[210] Kemper, ÇA., A.P. Spivack, and s.C. Deresinski.

1992. Atypical papulovesicular rash due to infection with Rickettsia conorii. Clin.InfectDis. 15:591–594.

[211] Raoult D, Gallais H, Ottomani A et coll.

1983. La forme maligne de la fièvre boutonneuse méditerranéenne Six observations. Presse Med., 12, pp. 2375–2378.

[212] Houveneghel M, Ottoamani A, Raoult D et coll, 1984.

Une forme grave de fièvre boutonneuse méditerranéenne. Arch. Inst. Pasteur Tunis, 61, pp. 427–433.

[213] Chakroun et al.

1999. Complications neurologiques de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. Thèse médecine, Tunis.

[214] Âlioua Z, Bourazza A, Larnsyah H, Erragragui Y, Bondi O, Karouach K, Ghfir M, Mossedaq R and Sedrati O.

2003. Manifestations neurologiques de la fièvre boutonneuse méditerranéenne : à propos de quatre observations. La Revue de Médecine Interne Volume 24, Issue 12, Decembet, 824–829.

[215] Para–Martinez j, Sancho–Rieger j, Oïtiz–Sinchez P, Peset V, Brocalero A, Casrillo À, Lopez– Trigo J.

2002. EncephaliUs caused by Rickettsia conorii without exanthema. Rev Neurol. Oct 16–31, 35(8) : 731–4.

[216] Popivanova N, Hristova D, Hadjipetrova E.

1998. Guillain–Barre polyneuropathy associated with mediterranean spotted fever: case report. Clin Infect DisDec; 27(6): 154.

[217] Tissot–Dupont, H., P. Brouqui, B. Faugere, and D. Raoult.

1995. Prevalence of antibodies Coxiella burnetii, Rickettsia conorii, and Rickettsia typhi in seven African countries. Clin. Infect. Dis. 21: 1126–1133.

[218] De Sousa R, Nobreca SD, Bacellar F, Torcal J.

2003. Mediterranean spotted fever in Portugal: nsk factor for fatal outcome in 105 hospitalized patients. Ann NY Acad Sa ; 990: 285–294.

[219] Walker, D.H., C.E. Paletta, and B.C. Cain.

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

[220] Mekhloufi.

2001. Mediterranean spotted fever complicated by myocarditis Presse Med. Mar 31; 30(12):586.

[221] Drancourt, M.

1991. Acute pericarditis in Mediterranean spotted fever. Trans R Soc Trop Med Hyg. Nov-Dec ; 85 (6) : 799.

[222] Bellissima P, Bonfante S, La Spina G, Turturici MA, Bellicila G, Tricoli D.

2001. Complications of mediterranean spotted fever. Infez Med. Sep; 9(3): 158-62.

[223] Walker, D.H., H.K. Hawkins, and P. Hudson.

1983. Fulminant Rocky Mountain spotted fever. Its pathologic characteristics associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Arch.Pathol. Lab. Med. 107:121-125.

[224] Walker, D.H. and W.D. Mattern.

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

[225] Skhiri H, Zellama D, Aloui S, Bouraoui S, Frih MA, Achour A ; Ben Dhia N, Elmay M. 2004. Insuffisance rénale aiguë au cours de la fièvre boutonneuse méditerranéenne : description de trois observations. Med Trop 2004 ; 64 : 58 60.**[226] Rezgui M N, Guerot E, Deye N, Patri B, Labrousse J.**

1997. Insuffisance respiratoire aiguë au cours d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne. Réanimation Urgences. Mai., Volume 6, n°3.

- [227] **Alexiou–Daniel S, Tea A, Ilonidis G, Antoniadis A.**
2003. A case of pleurisy associated with antibodies to Rickett:
EnMicrobiolInfect. May; 9 (5):437–40.
- [228] **Marx R, Neel R, Lafare H.**
1966. Apropos of a small épidémie of historié typhus in Algeria.
Contribution to thé study of the value of serodiagnosis in a non-
vaccinated community. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* Mar–Apr; 59 (2):172–7.
- [229] **Walker, D.H. and J.H. Gear.**
1985. Corrélation of the distribution of *Rickettsia conorii*, microscopie
lésions, and clinical features in South African tick bite fever.
*Am.J ,Trop.Med.Hyg.*34 : 361–371.
- [230] **Walker, D.H. and D.B. Fishbein.**
1991. Epidemiology of Rickettsial diseases. *Eur.J.Epidemiol.* 7:237–245.
- [231] **Pallot J L, Voisin S, Chauveau P et coll.**
1982. La forme maligne de la fièvre boutonneuse méditerranéenne. *Presse
médicale*, 13, 22, p 1398.
- [232] **Amaro M, Bacellar F, Franca A.**
2003. Report of eight cases of fatal and sévère mediterranean spotted fever
in Pottugal. *Ann N Y Acad Sci*, 990, 33143.
- [233] **De Sousa R, Nobreca SD, Bacellar F, Torcal J.**
2003. Mediterranean spotted fever in Portugal: nsk factor for fatal outcome
in 105 hospitalized patients. *Ann NY Acad Sa*; 990: 285–294.
- [234] **Aharonowitz G, Koton S, Segal S.**
1999. Epidemiological charactenstics of spotted fever in Israël over 36
fcacs. *Clin Infect Dis* Nov; 29(5): 1321.

- [235] **Manor E, Ighbarieh J, Sarov B, Rassis I, and Regnery R.**
1992. Human and tick spotted fever group Rickettsia isolates from Israël: a genotypic analysis. J Clin Microbiol. October; 30(10): 2653–2656.
- [236] **Becellar F, Sousa R, Santos A, Santos–Silva M, Parola P.**
Mediterranean spotted fever in Portugal: 1995–2000. Data of a state laborator Eur J Epidemiol, 18, 275–277.
- [237] **Amaro M, Bacellar F, Franca A.**
2003. Report of eight cases of fatal and sévère mediterranean spotted fever in Pottugal. Ann N Y Acad Sci, 990, 331–43.
- [238] **B. Charra, J. Berrada, A. Hachimi, I. Judate, H. Nejmi, S. Motaouakkil.**
Service de réanimation médicale, CHU Ibn–Rochd, Casablanca, Maroc
Reçu le 18 octobre 2004 ; accepté le 2 mars 2005.
- [239] **Devriendt j, Staroukin M, Âmson R et al.**
1985. Malignant Mediterranean spotted fever. Arch. Intern. Med,145, pp. 1319–1331.
- [240] **Houveneghel M, Ottoamani A, Raoult D et coll.**
1984. Une forme grave de fièvre boutonneuse méditerranéenne. Arch. Inst. Pasteur Tunis, 61, pp. 427–433.
- [241] **P. Meslin*, M.–C. Renoux, C. Manin, P. Wendremaire, D. Rosselini, A. Tambat, C. Tiprez, M. Akhdar.** Service de pédiatrie, centre hospitalier de Perpignan, 20, avenue du Languedoc, 66046 Perpignan cedex 9, France.
- [242] **Piras, MA., G. Calia, F. Saba, C. Gakis, and G. Andreoni.**
1983. Glucose–6–phosphate déhydrogenase deficiency in mâle patients with Mediterranean spotted fever in Sardinia petter]J.Infect.Dis. 147: 607608.

- [243] **Walker, D.H., H.N. Kirkman, and Wittenberg.**
1981. Genetic states possibly associated with enhanced severity of Rocky Mountain Spotted Fever. *Rickettsiae and Rickettsial Diseases* 621–630.
- [244] **Raoult, D., P. Zuchelli, P.J. Weiller, C. Charrel, J.L San Marco, H. Gallais, and P. Casanova.**
1986. Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseilles 1983–1984. *J.Infection* 12:111–116.
- [245] **Conor, A. and A. Brach.**
1910. Une fièvre éruptive observée en Tunisie. *Bull Soc. Pathol Exot Filial* 8:492–496.
- [246] **Ségura.**
2002. Primary HIV type-1 infection misdiagnosed as Mediterranean spotted fever *Eur. j. clin, microbiol. Infect, dis*, vol. 21, n°6, pp. 478–479.
- [247] **Giammanco G, Vitale G, Mansueto S, Capra G, Pia Caleca M, Ammatuna P.**
2005. Presence of *Rickettsia conorii* subsp. *israelensis*, the causative agent of israeli spotted fever in Sicily, Italy, ascertained in a retrospective study. *J Clin Microbiol*, 43(12) 6027–6031.
- [248] **Drancourt M, Raoult D, Harlé JR, Chaudet H, Janbon F, Charrel C et al.** 1990. Biological variations in 412 patients with Mediterranean spotted fever, *Ann N Y Acad Sci* 45: 2318–2323.
- [249] **Philip, R.N., E.A. Casper, W. Burgdorfer, R.K. Gerloff, L.E. Hugues, and E.J. BeU.** 1978. Sérologie typing of rickettsiae of the spotted fever group by micro immunofluorescence. *J.Immunol.* 121: 1961–1968.

- [250] **Raoult, D., J.P. Arzouni, M.C. Jambon, J. Beytout, and O. Ramousse.**
1994. Western blot as a séroepidemiologic tool for detecting foci of Mediterranean spotted fever (MSF). *Eur.J.Epidemiol.* 10:37-40.
- [251] **Hechemy, K.E., D. Raoult, J. Fox, Y. Han, IoB. EllioU, and J. Rawlings.** 1989.
Cross-réaction of immune sera from patients with rickettsial diseases. *J.Med.Microbiol.* 29:199-202.
- [252] **Donovan BJ, Weber DJ, Rublein JC, Raasch RH.**
2002. Treatment of tick-born disease. *Ann Pharmacithr.* Oct; 36(10): 1590-7.
- [253] **Raoult D, Drancourt M.**
1991. Antimicrobial therapy of Rickettsial disease. *Antimicrob Agents Chemo'ther*, 35(12), 2457-62.
- [254] **Rolain JM, Maurin M, Vestris G, Raoult D.**
1998. In vitro susceptibilités of 27 rickettsiae to 13 antimicrobials. *Antimicrob.Agents Chemother* ; 42(7):1537-41.
- [255] **Raoult D, Gallais H, De Micco P, Casanova P.**
1986. Ciprofloxacin therapy for Mediterranean spotted fever. *Antimicrob Agents Chemother.* Oct, 30(4) : 606-607.
- [256] **Rublein JC, De Micco C, Gallais H.**
1985. Laboratory diagnosis of mediterranean spotted fever. A randomized study testing the efficacy of ciprofloxacin against that of doxycycline. *J InfectDis* ; 150: 1458.
- [257] **Bella F, Font B, Uris S, Espejo-Arenas E, Traveria J et al.**
1990. Randomized trial of doxycycline versus josamycine for mediterranean spotted fever. *Antimicrobio.Agents Chemother*, 34, 937-8.

REFERENCES DES FIGURES

Figure 1 : D'après G. BLANC et J. CAMINOPETROS.

Figure 2 : D'après Ogata et al., 2001.

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

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

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

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

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

Figure 8 : Extrait de http://www.cliniqueveterinairecalvisson.com/article_veterinaire_72-12-piroplasmose-ehrlichioses-et-autres-maladies-transmises-par-les-tiques.

Figure 9 : Extrait de www.vet-lyon.fr.

Figure 10 : Extrait de www.Lymeaware.fr.

Figure 11 : D'après Drancourt et Raoult. Antimicrobial therapy of rickettsial spotted fever. In: Raoult D ed. Antimicrobial agents and intracellular pathogens. Boca Raton : CRC Press, 1993 : 139-153.

Figure 12 : Extrait de <http://www.gefor.4t.com/bacteriologia/rickettsiaconorii.html>.

REFERENCES DES TABLEAUX

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

Tableau 2 : D'après Camicas et al, 1998.

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

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