

UNIVERSITE MOHAMMEDV – RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

ANNEE : 2017

THESE N° :215

**LA FIEVRE BOUTOUNNEUSE
MEDITERRANEENE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle Loubna EL AJATI

Née le 31 Aout 1991 à Tétouan

Pour l'obtention du doctorat en médecine

MOTS CLES : Fièvre, Rickettsia conorii, Eruption, Escarre noire,
Doxycycline.

JURY

Mr. M.ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme. M. CHADLI

Professeur de Microbiologie

Mme. S. EL HAMZAoui

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

JUGES

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ (البقرة: من الآية 32)

اللَّهُمَّ إِنَّا نَسْأَلُكَ عِلْمًا نَافِعًا وَقَلْبًا

خَاشِعًا وَيَقِينًا حَادِقًا وَشِفَاءً مِنْ

كُلِّ دَاءٍ وَسَقَمٍ.





**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
---------------------------------	-----------------------

Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation



Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Radiothérapie

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie



Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*

Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar

Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie

Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam

Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique



Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie



Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique.
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique



Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique



*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*

Dédicaces



✿ Je dédie cette thèse à ... ✍

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

*A la mémoire de mes grands parents
Puisse dieu les accueillir dans son infinie
Miséricorde*

*A celui qui a toujours garni mes chemins avec
force et lumière*

Mon très cher père

A la plus belle perle du monde

Ma tendre mère



*A TOUTE MA FAMILLE
ET A MES AMIS*



Remerciements



A

notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur MIMOUN ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et notre profond respect.



A

notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité
avec lesquelles vous avez bien voulu ce travail.*

*Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre
direction, et avons trouvé auprès de vous le conseil et le
guide.*

*Votre compétence, votre dynamisme, votre rigueur et vos
qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une
grande admiration et un profond respect.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et
de notre profond respect.*



A

notre Maître et juge de thèse

Madame le Professeur Sakina EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptez de siéger
parmi cet honorable jury.*

*Nous admirons vos qualités humaines et professionnelles ainsi
votre modestie qui reste exemplaire.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre reconnaissance
et notre grande estime.*



A

notre Maître et juge de thèse

Madame le Professeur Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Vous avez accepté avec grande amabilité de juger cette thèse.

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous
exprimer nos sincères remerciements et notre profond respect.*



A

Notre Maitre et Juge de thèse

Madame Le Professeur TELLAL Saida

Professeur de Biochimie

*A qui j'adresse mes plus chaleureux remerciements pour avoir
accepté de siéger parmi ce jury et d'examiner ce travail.*

*Je reste très touchée par la gentillesse avec laquelle elle m'a
accueillie.*

*Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et mon
profond respect.*



LISTES DES FIGURES

- Figure 1 : Interaction de la cellule hôte cible et la bactérie
- Figure 2 : Photomicrographie électronique du foie d'une souris infecté par *R. conorii*
- Figure 3 : Microscope électronique : *Rickettsia conorii conorii*
- Figure 4 : *Rickettsia conorii conorii* dans Verocells
- Figure 5 : Cellules infectées par le rickettsia ont réagi par immunofluorescence indirecte avec l'antiserum canin
- Figure 6 : Représentation circulaire du génome *Rickettsia conorii*
- Figure 7 : *Rhipicephalus sanguineus*
- Figure 8 : *Rhipicephalus sanguineus* au cours d'un repas sanguin intéressant des lapins¹²
- Figure 9 : *Rhipicephalus sanguineus*
- Figure 10 : Nymphes de *Rhipicephalus sanguineus* attachées à la peau humaine
- Figure 11 : Fluctuation de l'incidence de la FBM en Italie et en Portugal entre 1955 et 2005
- Figure 12 : Répartition géographique du *Rickettsia conorii conorii* dans le monde
- Figure 13 : Escarre d'inoculation au site de la morsure de la tique
- Figure 14 : Escarre d'inoculation chez trois patients atteints de la FBM à Oran en Algérie¹⁸
- Figure 15 : Eruption maculopapuleuse disséminée
- Figure 16 : Photo qui montre une synéchie postérieure de l'œil gauche d'un patient suite à une iridocyclite antérieure grave

Figure 17 :L'angiographie fluorescente de l'œil gauche d'un patient de 32 ans qui montre multiples foyers de rétinite avec une localisation juxtavasculaire

Figure 18 : Cette angiographie montre une lésion rétinienne blanche nasal Juxtavasculaire avec un décollement séreux rétinien

Figure 19 : Images endoscopiques supérieure : Antre gastrique avec plusieurs érosions serpiginieuses et des petits ulcères recouverts d'hématine

Figure 20 : Radio thorax qui montre un syndrome alvéolaire bilatéral

Figure 21 : Nécrose intense des doigts et des plantes du pied

Figure 22 :Une tache noire retro auriculaire chez un enfant

Figure 23 :Nouveau-né de 14 j atteint de la FBM

Figure 24 : Western blot d'antigènes de *R. conorii* réactifs avec des sérums collectés en série à partir de souris

Figure 25 : Les organismes de *R.conorii* dans une cellule endothéliale humaine cultivée libres dans le cytosol

Figure 26 : Cinétique du taux des plaquettes et des leucocytes au cours de la fièvre boutonneuse méditerranéenne

Figure 27 : Caractéristiques biologiques du cas présentant une pancytopénie associé à la FBM en Turquie

Figure 28 : Infestation du chien par les tiques *R. sanguineus*

Figure 29 : L'extraction correcte de la tique par une pince fine

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I :Signes cliniques de 21 patients confirmés d'être atteint de la fièvre boutonneuse méditerranéenne à Casablanca, Maroc 2007

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

Tableau III :Critères diagnostic de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, diagnostic établi si \geq à 25 points

Tableau IV : Critères déterminant les formes de la FBM en fonction de la gravité de la maladie

Tableau V : Calendrier recommandé pour le traitement de la fièvre boutonneuse méditerranéenne

LISTES D'ABREVIATIONS

FBM	: La fièvre boutonneuse méditerranéenne
<i>R. conorii</i>	: <i>Rickettsia conorii</i>
<i>R. sanguineus</i>	: <i>Rhipicephalus sanguineus</i>
Omp A	: Outer membrane protein A
Omp B	: Outer membrane protein B
Arp 2/3	: Actinrelatedprotein 2-3
Mcp1	: Chimoattractantprotein 1
IL	: Interleukine
LPS	: Lipopolysaccharide
TLR 4	: Toll-likereceptor 4
NK	: Natural killer
IFN- γ	: Interféron gamma
NO	: Monoxyde d'azote
TNF- α	: Facteur de nécrose tumoral alpha
SFG	: Groupe de fièvre boutonneuse
ASAT	: Alanine amino transférase
ALAT	: Aspartate amino transférase
SGOT	: Glutamate Oxaloacétique Transaminase
SGPT	: Sérum Glutamopyruvate transférase
IgM	: Immunoglobuline M
IgG	: Immunoglobuline G
Ig	: Immunoglobuline
PCR	: Réaction en chaîne par polymérase
ADN	: Acide DésoxyriboNucléique
ARN	: Acide RiboNucléique
Ca	: Calcium
EDTA	: Ethylène diamine tétraacétique
GNEC	: Glomérulonéphrite extracapillaire
CPK	: Créatine phosphokinase
LDH	: Lactate déshydrogénase
TP	: Temps de prothrombine



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
I-HISTORIQUE	4
II-PHYSIOPATHOLOGIE :	6
1-Interactions des cellules hôtes cibles et la bactérie :.....	6
2- Mécanismes pathogènes :.....	7
2.1- Œdème, hypovolémie et séquelles :.....	8
2.2- Dynamique cardio-pulmonaire :	9
2.3- Atteintes hépatiques :.....	9
2.4- Coagulation et saignement :	9
3- Réponse immunitaire :.....	10
3.1- Immunité cellulaire :	10
3.1.1- Récepteurs de type Toll et les cellules dendritiques :.....	10
3.1.2- Lymphocytes CD4 + et cytokines :	11
3.1.3 Rôle des lymphocytes CD8 :	13
3.2-Immunité adaptée :.....	14
III-EPIDEMIOLOGIE :	15
1-Agent pathogène :.....	15
1.1-Caractèresmorphologique :	15
1.2-Caractères cultureaux :.....	17
1.3- Caractères antigéniques :.....	18
1.4 Caractères génétiques :.....	19
2-Réservoir :	20
3-Vecteur :.....	22
4-Modes de transmission :	23
5- Facteurs favorisants :	24
5.1- Facteurs saisonniers :.....	24
5.2-Facteurs liés au sexe :.....	25
5.3-Voyage au pays endémique :	25
6- Aspects épidémiologiques :.....	26
6.1- Dans le monde :.....	26
6.2- Au Maroc :.....	28

IV-Clinique :	31
1-Signes cliniques :	31
2-Formes compliquées :	34
2.1-Manifestations neurologiques :	35
2.1.1-Atteinte du système nerveux central :	35
2.1.2-Atteinte du système périphérique :	36
2.2-Manifestations cardiovasculaires :	36
2.3-Manifestations oculaires :	37
1-3-1-Manifestations du segment antérieur et des annexes :	37
2.3.2-Rétinite :	38
2.3.3- Affections vasculaires réiniennes :	39
2.4- Manifestations auditives :	40
2.5-Manifestations digestives :	41
2.6 Manifestations rénales :	42
2.7-Manifestation pleuropulmonaire :	42
2.8-Complications cutanées :	43
3-Particularités selon le terrain :	44
3.1-FBM chez les diabétiques :	44
3.2-FBM chez les enfants :	44
3.3-FBM chez les sujets âgés :	46
V-Diagnostic biologique :	46
1-Diagnostic biologique spécifique :	47
1.1-Sérologie :	47
1.2-Culture :	49
1.3-Diagnostic moléculaire :	52
2-Diagnostic biologique non spécifique :	54
VI-Diagnostic différentiel :	60
VII-Pronostic :	60
VIII-Traitement :	64
1-Traitement antibiotique :	64
1.1-Doxycycline :	65
1.2-Chloramphénicol :	66

1.3-Macrolides :.....	67
2-Fluoroquinolones :	67
1.5-Rifampicine :.....	68
2-Traitement symptomatique :	70
3-Traitement chirurgical :.....	70
IX-Prévention :.....	70
1-Prévention contre les morsures des tiques :	70
1.1-Contrôle chimique :.....	70
1.2-Contrôle non chimique :.....	71
2-Comment dégager une tique fixée sur un homme ? :	73
2.1- Quelles méthodes d'extraction de tique qui ne fonctionnent pas? :	73
2.2-Comment une tique doit-elle être retirée correctement ? :.....	74



INTRODUCTION



La fièvre boutonneuse méditerranéenne qui a été décrite pour la première fois en 1910, est une maladie transmise par les tiques causée par une bactérie intracellulaire obligatoire *Rickettsia conorii*. Plus précisément, la fièvre boutonneuse méditerranéenne est transmise par la tique du chien brun, *Rhipicephalus sanguineus*.

La maladie est généralement transmise au printemps et en été et elle est endémique dans les régions méditerranéennes autour de la mer Noire et dans les pays d'Afrique subsaharienne; Cependant, des cas sporadiques ont été signalés dans des zones non endémiques soit chez des voyageurs, soit chez des patients ayant des contacts avec des chiens infectés provenant de lieux endémiques.

Elle est facilement reconnue cliniquement par la présence d'une «tache noire» qui correspond à l'escarre de l'inoculation des tiques et une éruption fébrile impliquant les paumes et les plantes. Depuis plus de 70 ans, la fièvre boutonneuse méditerranéenne a été considérée bénigne par rapport à la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, une maladie similaire aux États-Unis causée par *Rickettsia rickettsii*.

La fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM) est diagnostiquée sur la base des manifestations cliniques, des données épidémiologiques et des preuves en laboratoire d'une exposition récente à des organismes rickettsiaux pour lesquels des techniques de culture et des tests sérologiques sont utilisés pour confirmer le diagnostic ; Cependant, immunofluorescence indirecte est le test de confirmation le plus couramment utilisé actuellement.

Doxycycline est considérée comme l'antibiotique de choix pour la fièvre boutonneuse méditerranéenne, bien que d'autres antibiotiques soient également considérés comme des alternatives fiables. Le chloramphénicol a été utilisé pendant plusieurs années, bien que son efficacité ait été mise en doute, car elle

semble moins efficace que la doxycycline dans le traitement de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, en dépit de la sensibilité in vitro.

Parmi les macrolides, clarithromycine, josamycine et azithromycine semblent être des alternatives fiables pour le traitement chez les enfants et les femmes enceintes. La ciprofloxacine est considérée comme une alternative efficace pour le traitement la fièvre boutonneuse méditerranéenne bien que les données cliniques ne soient pas largement disponibles.

Après un certain nombre de rappels sur cette pathologie, nous aborderons la situation épidémiologique actuelle dans le monde. Enfin, nous évoquerons les moyens préventifs et curatifs utilisés dans la prise en charge de la maladie.

I-HISTORIQUE

En 1910, A. Conor et A. Bruch rapportaient six cas d'une petite épidémie qui avait sévi à Tunis et ses environs[1]. Ils en décrivaient l'éruption caractéristique constituée par des tâches lenticulaires roses ou rouges foncé donnant au toucher une impression de surélévation sans être vraiment des papules. Ils proposaient de l'appeler fièvre boutonneuse de Tunisie.

En 1920, D.Olmer décrit à Marseille une fièvre exanthématique ressemblant à celle de Tunis.

Conseil rappellera son nom : Fièvre boutonneuse, soulignant l'aspect typique de l'exanthème.

En octobre 1925, Pieri et Boinet [2] à Marseille décrivaient la même affection et signalaient qu'elle est connue du public en tant que maladie du chien et apportaient un élément nouveau à la description clinique, élément d'une grande importance qui est la lésion cutanée nécrotique que Boinet appela la "tâche noire", ou escarre d'inoculation chez des patients présentant une FBM.

En fait, une confusion très grande règne sur la nature de la maladie : Netter [3] en 1927 l'identifie à la maladie de Brill et Jean Olmer (1927) dans sa thèse la situe auprès de la maladie pourprée des Montagnes Rocheuses et du tsutsugamushi oriental.

En 1930, le vecteur de la Fièvre boutonneuse est identifié comme *Rhipicephalus sanguineus*, la tique cosmolite du chien, par P.Durand et E.conseil à Tunis [4] et par E.Brumpt à Marseille et en Provence [5].

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

En 1932, Caminopetros isole la rickettsie responsable de la fièvre boutonneuse et Brumpt propose de la nommer *R.conorii* en l'honneur d'A. Conor [4].

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 en 1927 décrivent à Casablanca douze cas et la nomment fièvre exanthématique d'été [6].

Quant à la thérapeutique [7], elle a changé grâce à l'avènement des antibiotiques. Jusqu'à la veille de 1947, le traitement était à base d'Uroformine, de métaux colloïdaux, et de dérivés acridiniques à action inefficace. En 1944 et 1945, ce fût l'heure de la pénicilline et de la streptomycine dont les résultats étaient nuls. Dès 1948, après le *XVème* Congrès de Médecine Tropicale, les américains à Washington communiquent leur remarquable découverte de l'action du chloramphénicol [8] sur les affections rickettsiennes. Giroud [9] démontre l'action rickettsiostatique et rickettsiocide de l'auréomycine et de la chloromycine. Jambon en 1949 [8] et P. Le Gac en 1950 ont confirmé cette action [10] ; enfin l'avènement des autres thérapeutiques comme les tétracyclines [11] qui ont prouvé leurs efficacité.

La FBM a eu un regain d'intérêt, après les années 1970, et certains aspects de la maladie ont changé. Les tests diagnostiques étaient en pleine évolution et l'on a abandonné le Weil Felix ainsi que la micro agglutination sur lame de Giroud. De nouveaux tests tels que

la Micro-immunofluorescence indirecte [12] ont été disponibles permettant un diagnostic plus spécifique de la FBM.

II-PHYSIOPATHOLOGIE :

1-Interactions des cellules hôtes cibles et la bactérie :

Rconorii pénètre la circulation sanguine par voie cutanée ou conjonctivale [13]. La cible initiale des rickettsies au niveau du site d'inoculation est non encore identifiée. Toutes les cellules nucléées du derme : fibroblastes, macrophages, cellules dendritiques et cellules endothéliales peuvent constituer une cible.

Les bactéries vont passer ensuite dans les vaisseaux lymphatiques pour atteindre les ganglions régionaux puis peuvent regagner la circulation sanguine. Ainsi, tous les organes peuvent être atteints mais les cibles préférentielles sont le poumon et le cerveau [13].

L'entrée des rickettsies dans les cellules est rapide. Elle se fait grâce aux protéines majeures de membrane : OmpA et OmpB qui interagissent avec une protéine de la membrane cytoplasmique Ku70 [14].

Une autre protéine rickettsiale RickA est exprimée à la surface de la bactérie, elle active Arp2 / 3, qui initie la polymérisation de l'actine dans cellule hôte [15,16]. Les filaments d'actine poussent la rickettsie vers la surface de la cellule, où la membrane de la cellule est déformée vers l'extérieur et invagine dans la cellule adjacente. La perturbation des deux membranes cellulaires permet à la bactérie d'entrer dans la cellule adjacente sans être exposés à l'environnement extracellulaire.

Pour entrer dans le cytosol de la cellule hôte où les nutriments, l'adénosine triphosphate, les acides aminés et les nucléotides qui sont indispensables pour la croissance de la bactérie et pour éviter la fusion phagolysosomale et sa mort, la bactérie doit s'échapper du phagosome [17]. Rickettsiae sécrète la phospholipase

D et l'hémolysine C, ce qui perturbe la membrane phagosomale et permet sa fuite du phagosome.

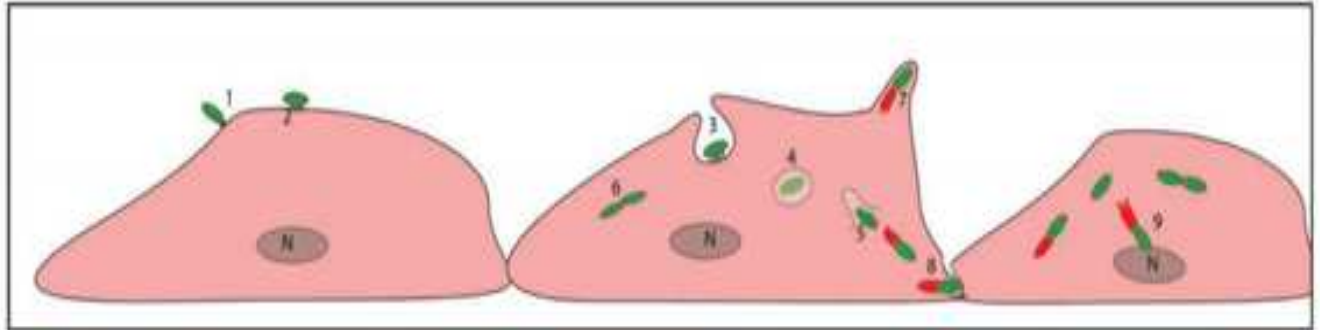


Figure 1 : Interaction de la cellule hôte cible et la bactérie [18]

- 1 : Interaction entre la cellule hôte et la bactérie
- 2 : Attachement de la bactérie aux cellules endothéliales par des adhésines (Omp B) avec les récepteurs des cellules hôtes (exemple : Ku70)
- 3 : Recrutement de plus de récepteurs Ku70 et leur fixation par l'ubiquitine ligase
- 4 : Transduction du signal entraînant le réarrangement de l'actine
- 5 : *Rickettsia conorii* dans l'endosome cytoplasmique
- 6 : Les enzymes rickettsiales (phospholipase D et tlyC) entraînent la lyse de la membrane de la vacuole sa fuite dans le cytosol
- 7 : Réplication par fusion binaire favorisée par le blocage de la cellule hôte
- 8 : Rickettsial RickA active Arp 2/3, qui initie la polymérisation de l'actine dans la cellule hôte et la fuite de la bactérie en extracellulaire
- 9 : Fuite de la bactérie d'une cellule à une autre ou invagination à l'intérieur du nucléus de la cellule endothéliale suivi de son entrée dans le nucléoplasme.

2- Mécanismes pathogènes :

L'infection des cellules endothéliales active le facteur nucléaire κ B, qui inhibe l'apoptose et favorise la production de cytokines pro-inflammatoires [19]. L'endothélium infecté par *R.conorii* produit IL-6, IL-8, et monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1). Le retard de la mort des cellules

endothéliales permet une croissance supplémentaire de la bactérie en intracellulaire.

La diffusion vers les autres cellules se fait par mobilité grâce à la polymérisation des filaments d'actines. Ainsi, les bactéries ne s'accumulent pas dans les cellules mais engendrent plutôt des dommages au niveau de la membrane cellulaire d'où la production de produits hyperactifs d'oxygène qui entraînent la peroxydation des membranes cellulaires [20, 15].

2.1- Œdème, hypovolémie et séquelles :

La vasodilatation, premier phénomène qui apparaît, est responsable du rash cutané. Ainsi, l'augmentation de la perméabilité vasculaire due à la rupture des jonctions entre les cellules endothéliales infectées, du développement de lacunes inter-endothéliales, de la formation de fibres de stress [21].

Cette augmentation de la perméabilité microvasculaire conduit à un œdème, une hypovolémie et une hypotension [22]. Dans les cas graves, le choc hypovolémique entraîne une ischémie.

Au stade précoce de l'hypovolémie, la perfusion du cerveau est maintenue par une perfusion diminuée des autres organes. Une diminution de la perfusion des reins entraîne une diminution du taux de la filtration glomérulaire, une oligurie et une concentration accrue d'urée dans le sang [23].

Sans traitement de la maladie sous-jacente, la lésion endothéliale microvasculaire se poursuit. Si l'état du patient évolue vers le développement d'un choc hypovolémique, une ischémie rénale sévère peut provoquer une nécrose tubulaire aiguë et une insuffisance rénale aiguë anurique.

Une autre séquelle de l'hypovolémie est l'hyponatrémie due à la réponse de la glande pituitaire antérieure au faible volume sanguin est la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH), qui provoque une résorption rénale accrue de l'eau [24].

2.2- Dynamique cardio-pulmonaire :

La microcirculation pulmonaire est fortement infectée par *R.conorii* dans les cas graves. L'effet est l'œdème pulmonaire non cardiogénique, la pneumonie interstitielle, l'œdème alvéolaire et le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte sont les manifestations les plus sévères [25].

La manifestation pathophysiologique principale de *R. rickettsii* au niveau du cœur est l'arythmie, observée chez 7% à 16% des patients, vraisemblablement secondaire à des lésions vasculaires adjacentes au système de conduction cardiaque [26,27].

2.3- Atteintes hépatiques :

Les atteintes hépatiques se produisent dans les rickettsioses mortelles.

La nécrose hépatocellulaire focale est à l'origine de l'augmentation de d'alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase.

L'infection vasculaire focale entraîne une atteinte de la triade portale.

L'infection par rickettsie n'entraîne pas d'insuffisance hépatique [26,27].

2.4- Coagulation et saignement :

Les patients atteints de la fièvre boutonneuse Méditerranéenne développent un état procoagulant associé à une lésion endothéliale, libération de facteurs procoagulants, activation de la cascade de coagulation entraînant la production de thrombine, activation plaquettaire, augmentation des facteurs fibrinolytiques et consommation d'anticoagulants naturels [28,29].

La thrombocytopénie se développe chez 35% avec la fièvre boutonneuse méditerranéenne, probablement causée en partie par l'adhésion des plaquettes aux cellules endothéliales infectées et à la consommation des plaquettes aux sites de dénudation endothéliale.

L'évaluation cinétique d'une série importante de facteurs de coagulation chez des souris létalement infectées par *R.conorii* a démontré les effets d'une lésion endothéliale grave multifocale, à savoir une augmentation de la production de thrombine, une diminution du facteur VIII, augmentation de l'activité procoagulante du facteur V, diminution des taux de prékallikréine, diminution de l'activité de l'activateur du plasminogène tissulaire et augmentation de l'activité des inhibiteurs de l'activateur du plasminogène [30].

3- Réponse immunitaire :

3.1- Immunité cellulaire :

3.1.1- Récepteurs de type Toll et les cellules dendritiques :

Un des mécanismes par lesquels le système immunitaire inné détecte l'invasion de microorganismes pathogènes est par les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR), qui sont des récepteurs codés par la ligne germinale du système immunitaire inné, y compris les récepteurs transmembranaires de type Toll (TLRs) et les récepteurs de type NOD (nucleotide-binding oligomerisation domain) [19,31].

Il y a au moins 10 TLR chez les humains. TLR4 est bien connu comme le récepteur de LPS, et son activation est critique pour la réponse aux bactéries Gram négatif. Récemment, des mutations dans le TLR4 humain ont été trouvées associées à une diminution de la réponse au LPS et un risque accru d'infections

aux bactéries à Gram négatif à la fois chez les humains et les animaux de laboratoire [32].

Le rôle joué par les cellules dendritiques, initiateurs de la réponse immunitaire, est important à comprendre dans l'infection rickettsiale. La signalisation TLR4, due à sa liaison avec le LPS rickettsial, est importante pour l'activation des cellules présentatrices d'antigène, par exemple, les cellules dendritiques, et la production de cytokines pro-inflammatoires (c'est-à-dire IL-2, IL-6, IL-12 et IL-23).

Les cellules dendritiques liées au TLR4 induisent le recrutement de lymphocytes NK (Naturel Killer) dans les ganglions lymphatiques drainants. En outre, ce recrutement et la production d'IFN- γ dérivé des lymphocytes NK dans les ganglions lymphatiques drainants est importante dans l'augmentation de la réponse immunitaire. Cette production d'IFN- γ est importante pour induire une production précoce de NO dans les cellules endothéliales infectées [33].

En résumé, toutes ces données révèlent un rôle important des cellules dendritiques dans la reconnaissance de rickettsies par TLR4 entraînant une réponse proinflammatoire vigoureuse et donc une immunité protectrice contre les rickettsies. Par la suite, L'immunité adaptée joue un rôle important pour compléter la protection contre l'infection [34,33].

3-1-2- Lymphocytes CD4 + et cytokines :

Chez les patients atteints de fièvre boutonneuse aigue, une réduction des lymphocytes T circulants, et en particulier des lymphocytes T CD4 + (lymphocytes T auxiliaires / inducteurs), CD4 + / CD45RO + (cellules T mémoire) et CD4 + / CD45 + (cellules naïves) a été démontrée. Ces modifications pourraient être dues à l'adhésion cellulaire à l'endothélium

vasculaire après leurs entrées dans les sites d'inflammation. L'apoptose, spontané et / ou induit par l'activation, qui pourrait également jouer un rôle dans cette diminution [35].

Tous les sous-ensembles cellulaires reviennent à des taux normaux après un traitement réussi à l'exception des monocytes, qui persistent à un niveau élevé après la récupération.

L'augmentation spectaculaire du TNF- α au cours de la première semaine après le début des symptômes, ainsi que l'IFN- γ , est l'un des premiers événements observés chez les patients atteints de maladie de la fièvre boutonneuse méditerranéenne aigue, suivis d'une augmentation de l'IL-10 et de l'IL-6. Les taux d'IFN- γ diminuent fortement au cours de la deuxième semaine après le début de la fièvre, tandis que le TNF- α , l'IL-10 et l'IL-6 diminuent progressivement, atteignant des niveaux normaux après la troisième semaine [36].

Le profil de la production sérique d'IL-6 (autre type de cytokine TH2) chez les patients atteints de la fièvre boutonneuse aiguë et après récupération est similaire à celui de l'IL-10. Dans la fièvre boutonneuse aiguë, IL-6 pourrait agir comme une cytokine inflammatoire, plutôt qu'un facteur de croissance et de différenciation des lymphocytes B et la production d'immunoglobulines. Le fait que les lymphocytes B sont diminués au cours de la phase aigue en présence de niveaux élevés d'IL-6 est compatible avec cette hypothèse [37].

L'IL-12, une cytokine produite par les lymphocytes B, les cellules phagocytaires et d'autres types de cellules présentatrices d'antigène, elle induit la production de cytokines, agit comme facteur de croissance pour les lymphocytes T activées et les cellules NK, améliore l'activité cytotoxique des cellules NK et favorise la génération de lymphocytes T cytotoxiques [38].

Enfin, certains auteurs ont décrit l'apparition de lymphohistiocytose hémophagocytaire (ou syndrome hémophagocytaire) chez les patients atteints de la fièvre boutonneuse, c'est un syndrome potentiellement mortel, caractérisé par la prolifération des histiocytes et l'hémophagocytose. Cette réponse inflammatoire exagérée pourrait entraîner une prolifération incontrôlée et une activité phagocytaire des histiocytes [39].

3.1.3 Rôle des lymphocytes CD8 :

Les lymphocytes T CD8 +, éventuellement activés par des cellules endothéliales présentant des antigènes, en association avec des antigènes de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité, contribuent à l'immunité protectrice contre les rickettsies par l'activité des lymphocytes T cytotoxiques et la production d'IFN- γ .

L'élimination de rickettsiae nécessite des lymphocytes T CD8 cytotoxiques qui éliminent les cellules endothéliales infectées en induisant une apoptose qui dépend, au moins en partie, à un mécanisme à médiation par la perforine.

Les lymphocytes T CD4 et CD8 immunitaires contribuent à l'immunité protectrice et le recrutement des lymphocytes et des macrophages aux foyers d'infection dans la microcirculation et également à la clairance des rickettsies [40]. Cependant, chez la souris, l'épuisement des cellules CD4 + n'a pas d'effet observé sur le cours ou à l'issue de l'infection. En revanche, les souris dépourvues de CD8 +, infectées par une dose ordinairement sublétalement de *R. conorii*, restent infectées et malades, et une forte proportion de ces animaux meurent d'une infection rickettsienne.

3.2-Immunité adaptée :

L'importance de l'immunité à médiation cellulaire dans le contrôle de l'infection et le fait que les anticorps n'ont pas accès au cytoplasme de rickettsiae a conduit à la négligence de l'étude de l'immunité humorale à rickettsiae.

Au cours de l'infection primaire causée par *R.conorii*, les souris développent des anticorps contre le lipopolysaccharide au 6ème jour, mais les anticorps contre OmpA (outer membran protein A) et OmpB (outer membran protein B) ne sont pas détectés jusqu'au 12ème jour où l'infection est déjà contrôlée par l'immunité à médiation cellulaire. Ces observations indiquent que les anticorps jouent peu ou pas de rôle dans la clairance d'une infection primaire.

III-EPIDEMIOLOGIE :

1-Agent pathogène :

1-1-Caractèresmorphologique :

La FBM est provoquée par *R. conoriisubsp. conorii*. Quatre sousespèces du complexe *R. conorii* ont été proposées en 2005, car le patrimoine génétique est identique mais l'épidémiologie et les manifestations cliniques sont différentes. Il s'agit de *R. conorii subsp. conorii, israelensis, caspia et indica* [42].

R 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 et sont sous forme de bacilles parfois enrubannées, sphériques. En microscopie optique cette bactérie est difficile à mettre en évidence et n'est pas colorée par la coloration de Gram bien qu'elle une paroi de type Gram négatif.

La méthode de Gimenez utilisant la fushine basique permet de la mettre en évidence [43].

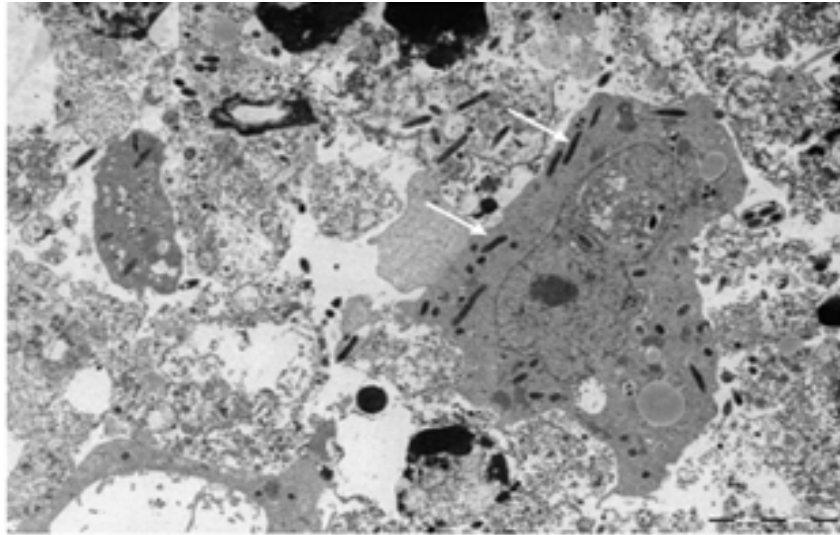


Figure 2 : Photomicrographie électronique du foie d'une souris infecté par *R.conorii* [41].

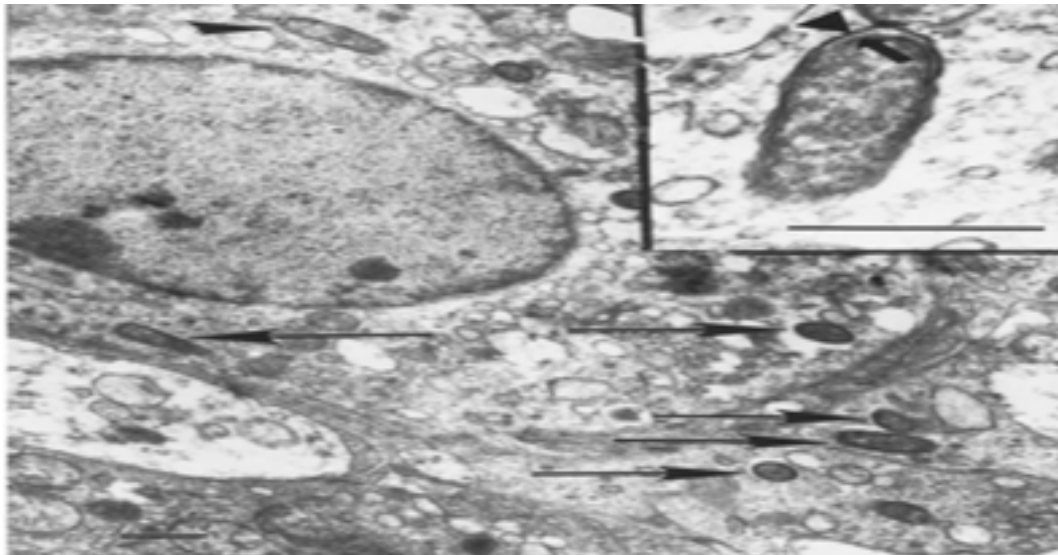


Figure 3 : Microscope électronique : *R conorii conorii*[41].

1.2-Caractères culturaux :

Ces coccobacilles sont aérobie stricte et se multiplient par scissiparité uniquement au niveau de la cellule. La température optimale de croissance en culture est de 32°C à 35°C, et se cultivent sur tissus.

R conorii conorii croit en association avec les cellules eucaryotes avec lesquelles elle vit libre et se divise par fission binaire dans le cytoplasme, par conséquence *R conorii conorii* doit être cultivée sur tissus ou le sac ou au niveau du sac vitellin de l'embryon oiseau. Les cellules Vero et L929 sont utilisées le plus fréquemment.

La croissance au niveau des monocouches cellulaires est caractérisée par le développement de plaques qui représentent l'atteinte des cellules massivement infectées. *R conorii conorii* forme des plaques avec un diamètre de 2 à 3 mm après 5 à 8 jours de culture.

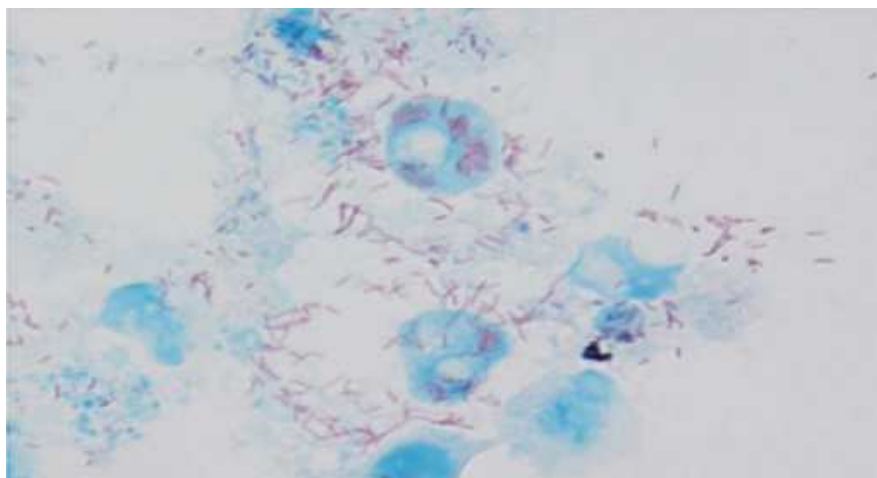


Figure 4 : *R conorii conorii* dans Vero cells[44].

1.3- Caractères antigéniques :

La nature des antigènes rickettsiens déclenchant à la fois des réponses immunitaires humorales et cellulaires a fait l'objet de nombreuses recherches visant à développer un vaccin qui peut offrir une protection solide .Cependant, les antigènes rickettsiaux immunodominants responsables de la stimulation des lymphocytes T CD4 + et CD8 + ne sont que partiellement connu.

Les premiers candidats identifiés étaient les deux principales protéines membranaires externes OmpA et OmpB, basées sur la forte réactivité des sérums immuns, la protection des cobayes par immunisation avec *R. rickettsii* recombinante ou *R. conorii* OmpA, la protection de souris contre le risque de létalité avec *R. typhi* par *R. typhi* OmpB natif et la capacité à produire des clones de lymphocytes T contre OmpA et OmpB recombinants. Ces données indiquent la présence non seulement des épitopes de lymphocytesB, mais aussi des épitopes CD4 et CD8 dans ces protéines.

Après avoir tenté d'identifier les régions immunostimulatrices de ces protéines de membrane externe par sous-clonage de petits fragments et dosage de leur effet stimulant. Les fragments rompA2176-3933, rompA4999-6710, rompB1550-2738 et rompB2459-4123 ont stimulé la prolifération des lymphocytes T et sécrétion d'IFN- γ .

De plus, 100% des souris étaient protégées du risque de la létalité par immunisation avec la combinaison des quatre fragments.

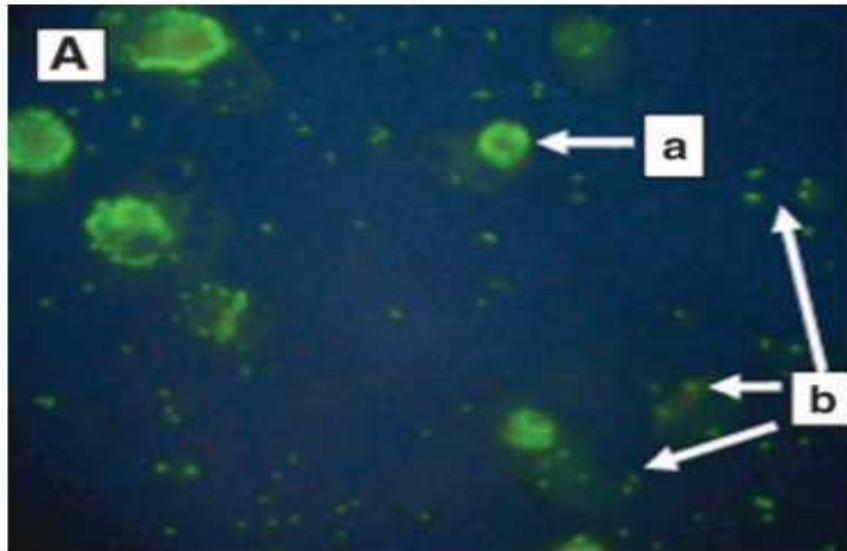


Figure 5 : Cellules infectées par le rickettsia ont réagi par immunofluorescence indirecte avec l'antiserum canin (A)[45]

- (a) organismes dans Le cytoplasme d'une cellule intacte;
- (b) organismes provenant d'une cellule lysée « sérum canin négatif » (témoin)

1.4 Caractères génétiques :

Les génomes de *Rconorii subsp conoriis* sont petits (1,1 à 1,6 Mb) contiennent un seul chromosome circulaire et plusieurs plasmides.

Le chromosome circulaire constitué de 1268755 paires de bases , et contient 1334 gènes codant pour les protéines : Une étude récente portant sur la comparaison des génomes de *R. prowazekii* et *R. conorii* a permis de mettre en évidence que les génomes des bactéries du genre *Rickettsia* sont en voie de réduction par élimination progressive de gènes [46].

Le cercle extérieur indique les positions nucléotidiques, les deuxièmes et troisièmes cercles localisent les cadres ouverts de lecture (open reading frame) (ORFs) Figure 6 :

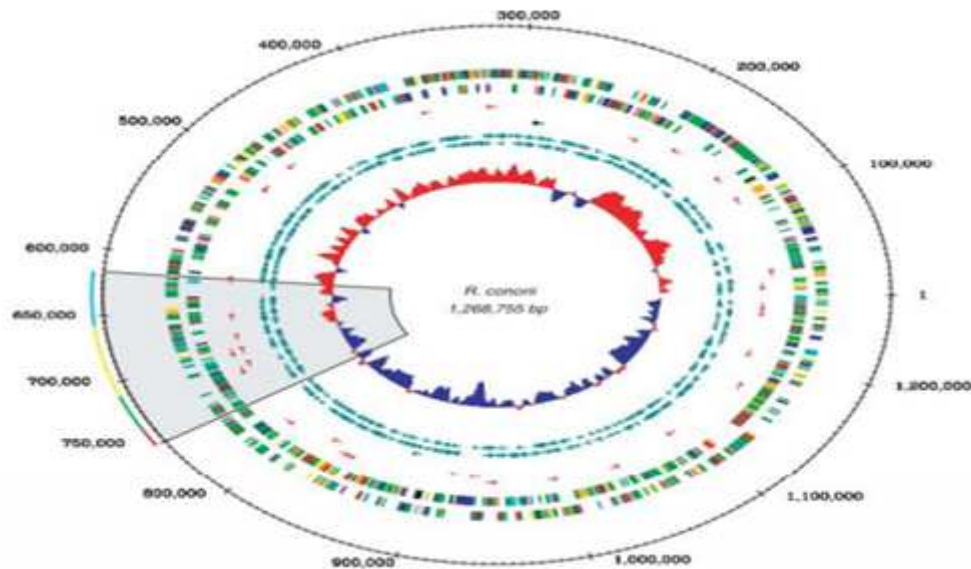


Figure 6 : Représentation circulaire du génome *Rconorii*[47].

2-Réservoir :

Rickettsia conorii conorii est l'agent étiologique de la FBM[48]. Dans les années 1930, la tique du chien brun, *Rhipicephalus sanguineus*, était soupçonnée d'être le vecteur de la FBM. Les tiques ont été écrasées et utilisées pour inoculer les humains qui ont par conséquent contracté FBM [48,4].

Œufs écrasés, larves, nymphes et adultes obtenus à partir de *Rh. Sanguineus* ont été capables d'infecter les humains. Ces données suggèrent que la transmission transstadiale (transfert de bactéries d'un stade à l'autre) et la transmission transovarienne (le transfert des bactéries des tiques femelles adultes à la

génération subséquente de tiques par les œufs) de *R. conorii conorii* se produit dans les tiques et par conséquent *Rh. Sanguineus* pourrait agir non seulement comme un vecteur mais aussi comme un réservoir de *R. conorii conorii* [48].



Figure 7 : *Rhipicephalus sanguineus*[49].

Il est intéressant de noter que *R. conorii conorii* a un effet négatif sur la survie de son vecteur lorsque les tiques sont infectées expérimentalement [50]. Cependant, des données ont récemment démontré que les colonies infectées de *Rh. Sanguineus* peuvent être maintenues sur plusieurs générations dans les conditions du laboratoire [51].



Figure 8 : *Rhipicephalus sanguineus* au cours d'un repas sanguin intéressant des lapins[49].

3-Vecteur :

Rh. Sanguineus est généralement le principal vecteur de *R. conorii conorii* en Europe et en Afrique du Nord. Aucune autre espèce de tique n'a été extraite de la peau d'humains infectés par *R. conorii conorii*.

Rh. Sanguineus vit dans des milieux péri-domestiques partagés avec les chiens mais est connu pour avoir une faible affinité pour les humains. Les hôtes autres

que les chiens ne sont habituellement infestés que lorsque des chiens sont présents pour maintenir une population de tiques.

La capacité vectorielle des tiques dépend de plusieurs caractéristiques de la biologie des tiques, dont la longévité et la mobilité, qui sont tous influencés par des facteurs extrinsèques, y compris les conditions climatiques [52].



Figure 9 : *Rhipicephalus sanguineus*[44].

4-Modes de transmission :

L'agent pathogène est transmis par des piqûres de *R. sanguineus* ou par une inoculation accidentelle de la muqueuse des rickettsies à partir de tiques écrasées.

L'infection est transmise par les larves et les nymphes, et la morsure de tique n'est généralement pas senti .Pour compléter leur cycle de vie, les tiques doivent se nourrir de sang. En tant que parasites porteurs de sang, les tiques doivent chercher un hôte approprié, se fixer à son corps et percer sa peau avec ses parties

buccales pour accéder aux vaisseaux sanguins et obtenir le sang riche en protéines dont ils ont besoin.

Pendant l'alimentation du sang, il y a une période précoce d'alimentation lente (avec une digestion continue du sang dans l'intestin) et une période postérieure d'engorgement rapide (avec une digestion réduite). Des périodes alternées d'aspiration du sang et de salivation, avec régurgitation fréquente, sont observées au cours du processus d'alimentation [53]. Ce processus de salivation intense et de régurgitation est d'une grande importance pour la transmission d'agents pathogènes lors de l'alimentation sanguine. Le risque de transmission est quasiment nul dans les 12 premières heures après la pique par la tique qui doit rester en place plus de 12 à 24 heures pour injecter sa salive dans laquelle se trouve la bactérie.

5- Facteurs favorisants :

5.1- Facteurs saisonniers :

La FBM est une maladie estivale, la plupart des cas se produisent entre juillet et septembre.

R.Sanguineus infecte habituellement des chiens du début du printemps à l'automne, et les stades immatures ont une activité maximale pendant l'été [54,55].

Une hypothèse pour cette distribution est qu'elle est parallèle à l'activité des stades immatures de *R.sanguineus*, qui sont plus petits que les adultes et difficiles à observer même attachés au corps [56], bien que la cause réelle de cette variation saisonnière soit inconnue. Une autre hypothèse pourrait être que les tiques sont plus affines aux humains à haute température estivale.

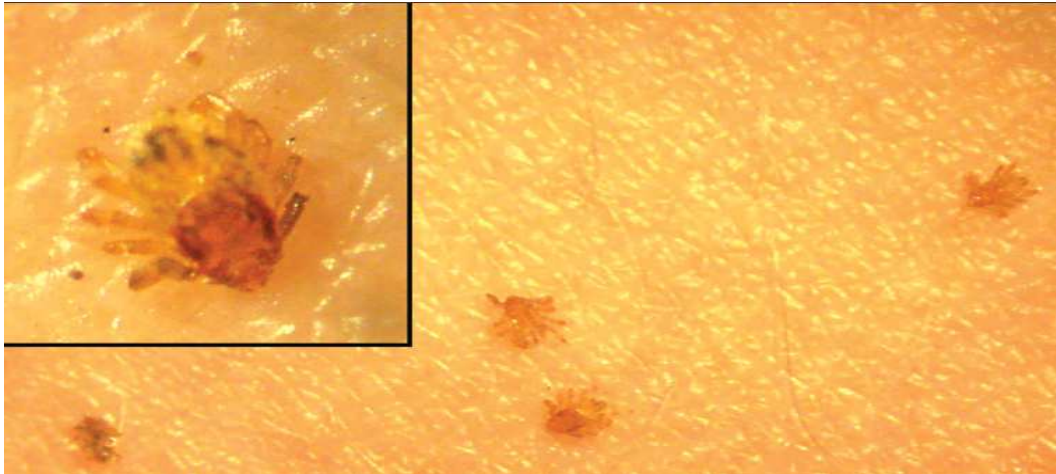


Figure 10 : Nymphes de *Rhipicephalus sanguineus* attachées à la peau humaine [57].

5.2-Facteurs liés au sexe :

Les hommes plus touchés que les femmes, avec des différences importantes selon les séries de MSF (80% [58], 74% [59], 59% [60], 45,4% [61]).

Cet écart peut être dû à la susceptibilité spécifique de l'homme ou du rôle protecteur des hormones féminines, comme on le voit avec la fièvre Q [62].

5.3-Voyage au pays endémique :

La maladie est parfois diagnostiquée chez les voyageurs internationaux. Cela a été le cas chez des patients du Royaume-Uni, d'Allemagne, de Suisse et d'Amérique du Nord [63]. Il a été démontré que les chiens ambulants peuvent transporter *Rhipicephalus sanguineus* infectées par *R. conorii* dans des zones non endémiques [63].

6- Aspects épidémiologiques :

6.1- Dans le monde :

FBM est endémique de la région méditerranéenne, y compris l'Afrique du Nord et le sud de l'Europe. Les cas sont encore identifiés dans de nouveaux endroits dans cette région. Ainsi, certains cas ont été récemment décrits en Algérie, à Malte, à Chypre, en Slovénie, en Croatie, au Kenya, en Somalie, en Afrique du Sud et dans des régions entourant la mer Noire (Turquie, Bulgarie et Ukraine).

Les cas de FBM ont été confirmés par l'utilisation d'outils moléculaires au Maroc, en Italie, à Malte, en Grèce, Croatie, Espagne, France, Turquie, Algérie, Tunisie, Portugal, Zimbabwe, Kenya et Afrique du Sud. On suspecte FBM d'être endémique en Slovénie, en Albanie, en Ukraine, en Géorgie et en Zimbabwe, mais *R. conorii conorii* n'a pas été isolé dans ces pays. FBM semble être en train d'augmenter et diminuer, comme l'indiquent les pics du nombre de cas FBM (figure [11]).

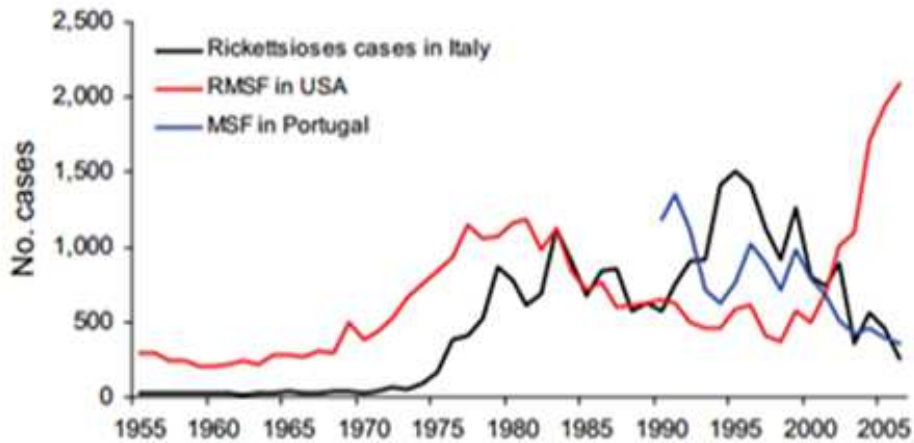


Figure 11 : Fluctuation de l'incidence de la FBM en Italie et en Portugal entre 1955 et 2005[44]

Les causes de ces variations de l'incidence de FBM sont inconnues. Dans la plupart des pays, il n'existe pas de surveillance épidémiologique nationale des cas de FBM. Seuls l'Italie et le Portugal disposent d'un programme officiel de surveillance. Cependant, dans ces pays, la surveillance est passive et non obligatoire.

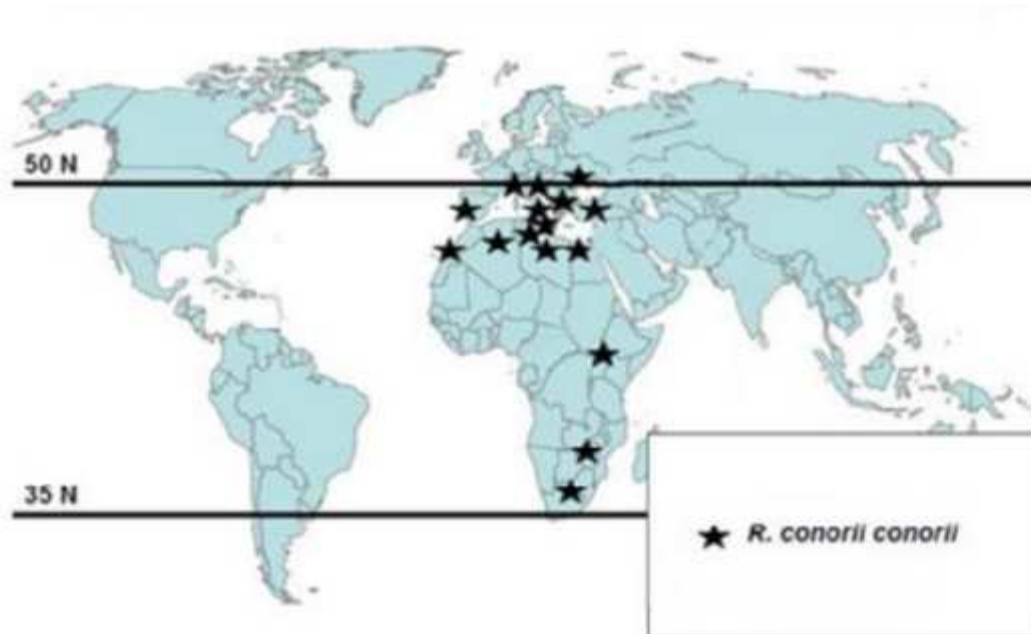


Figure 12 : Répartition géographique du *Rickettsia conorii conorii* dans le monde[64].

6.2- Au Maroc :

Parmi les études réalisées au Maroc :

➤Etude 1 :

D'avril 2002 à mars 2006, au niveau de la région Taza qui a comme but de rechercher les espèces des tiques collectées dans cette région.

Comme résultat de cette étude, un total de 370 spécimens représentant 7 espèces et 4 genres de tiques ont été recueillis. Les espèces de tiques identifiées par les clés taxonomiques incluent *Rh. Sanguineus* (106 spécimens), *Rh. Bursa*, *Rh. Turanicus*, *Haemaphysalis Sulcata*, *Ha. Punctata*, *Ixodes ricinus* et *Dermacentor marginatus*

➤Etude 2 :

L'étude est réalisée entre mai et décembre 2007, l'étude a inclus des patients à la Division des maladies infectieuses de l'hôpital universitaire Ibn Rochd de Casablanca et au Pasteur Institut du Maroc, avec une fièvre inexplicée et / ou une fièvre éruptive et / ou des taux sériques élevés de transaminases hépatiques. Les données cliniques et épidémiologiques, les résultats de laboratoire, les traitements et les résultats des patients ont été recueillis sur un questionnaire standardisé.

Comme résultat de cette étude 21 patients de 32 qui avaient des anticorps dirigés contre les antigènes rickettsiaux SFG et /ou de biopsie cutanée positifs ont été confirmés comme ayant la FBM. Les données cliniques de ces cas confirmés sont présentées dans le Tableau I.

Tableau I : Signes cliniques de 21 patients confirmés d'être atteint de la fièvre boutonneuse méditerranéenne à Casablanca, Maroc 2007[65].

Les signes	n(%)
Fièvre élevée	21/21(100)
Myalgie	20/21(92)
Arthralgie	20/21(95)
Eruption cutanée	21/21(100)
Céphalées	21/21(100)
Conjonctivite	1/21(5)
Escarre unique	15/21(75)
Escarre multiple	5/21(14)
Méningisme	1/21(5)
Transaminases hépatiques >50UI/L	9/15(60)
Plaquettes <150*10 ⁹	8/16(50)
Lymphoadénopathie	3/20(15)
Décès	1/21(5)

Cette étude est la plus grande série de FBM diagnostiquée au Maroc avec les méthodes de référence permettant confirmation définitive de la rickettsia concernée. La FBM semble être l'infection rickettsienne la plus fréquente dans le pays, pendant l'été.

Les cliniciens doivent être conscients de la gravité potentielle de cette maladie avec un taux de létalité de 5%. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires, y compris dans d'autres régions du Maroc et à tous périodes de l'année.

IV-CLINIQUE :

1-Signes cliniques :

La fièvre boutonneuse méditerranéenne commence habituellement après une période d'incubation asymptomatique de 6 jours (1-16 jours) suivie d'une période fébrile (jusqu'à 40 ° C, généralement de type continu) associée à une éruption maculopapulaire.

L'apparition de FBM est brutale et dans les cas typiques présentent une fièvre élevée associé à syndrome pseudo-grippal (céphalées, frissons, arthralgie, myalgies) et une escarre noire au point de morsure de la tique. Les céphalées sont moins fréquentes chez les enfants [60].

Arthralgie et/ou myalgie intéresse généralement les articulations et les muscles des membres inférieurs. L'arthrite affecte généralement une seule articulation du membre inférieur avec des signes modérés d'inflammation (érythème, gonflement et douleur au mouvement). L'arthralgie est plus sévère chez les adultes.

L'escarre typique au site de morsure de tique peut également être vue dans les premiers jours de la fièvre, cependant elle n'est pas trouvée dans 14% à 40% des cas [66,59].

Toutefois, l'escarre peut être difficile à trouver et peut parfois être atypique, ayant l'aspect d'un furoncle .Les escarres sont rarement multiples. Dans deux études en Sicile, plusieurs escarres ont été trouvées dans 7 des 645 cas [67] et 6 des 415 enfants [60], respectivement.

L'escarre est surélevée de la peau environnante, de couleur rouge avec un centre noir et crouteux, et mesure environ 5 mm.Cette tache noire résulte de la nécrose

épidermo-dermique et de l'œdème périvasculaire de l'endothélium de *R. conorii* [68].

Escarre est indolore et habituellement localisé sur le tronc et les jambes et au niveau des bras. Les patients doivent être soigneusement examinés, car ils peuvent être localisés au niveau du scrotum dans 2% des cas [69,66] ou dans la région inguinale ou axillaire.

Chez les adultes, l'adénopathie régionale n'est pas présente comparée aux rickettsioses associées aux lymphangites, ce qui permet de différencier ces deux rickettsioses dans les pays endémiques. L'adénopathie cervicale est plus fréquente chez les enfants, représentant de 33% à 74% des cas [69,70].

L'éruption apparaît habituellement dans les 5 jours de fièvre et elle est la principale caractéristique clinique des patients. Il commence généralement au niveau des membres et se propage ensuite vers le tronc (centrifuge), les paumes et les plantes peuvent également être impliqués et respecte le visage. L'éruption, qui est maculopapuleuse, peut d'abord évoluer vers une forme pétéchiale. Il peut être purpurique dans 1,4% à 27% des cas [66].

Dans quelques cas, l'inoculation se produit au niveau des conjonctives et les patients ont présenté une conjonctivite.

La durée naturelle de la maladie est de 12 à 20 jours .La défervescence et l'amélioration clinique se produit habituellement dans les 48 heures après le début du traitement. Les patients se rétablissent généralement dans les 10 jours sans séquelles.



Figure 13: Escarre d'inoculation au site de la morsure de la tique[72].

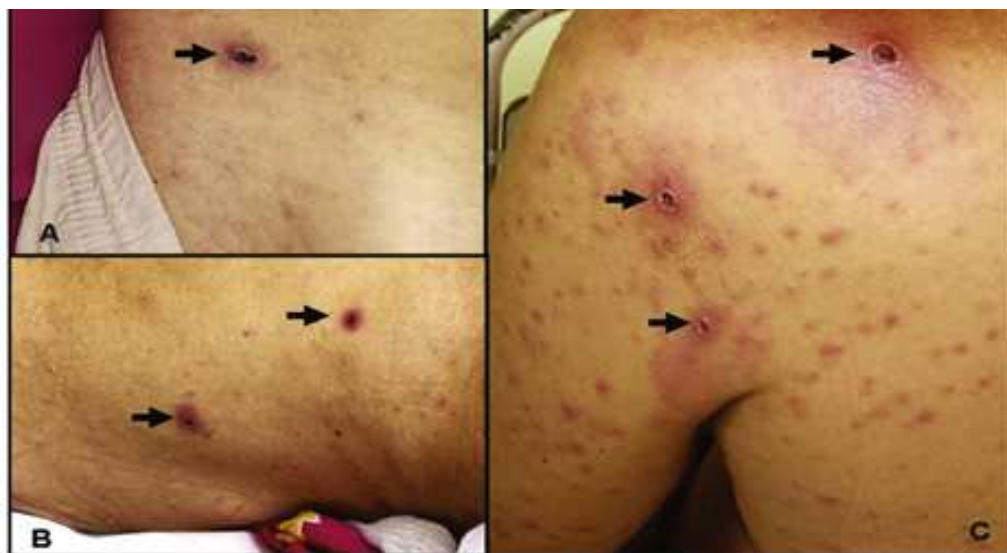


Figure 14: Escarre d'inoculation chez trois patients atteints de la FBM à Oran en Algérie[73]

A-Escarre unique, le plus fréquent

B-Deux escarres

C-Trois escarres qui est rare, associés à une éruption maculopapuleuse.

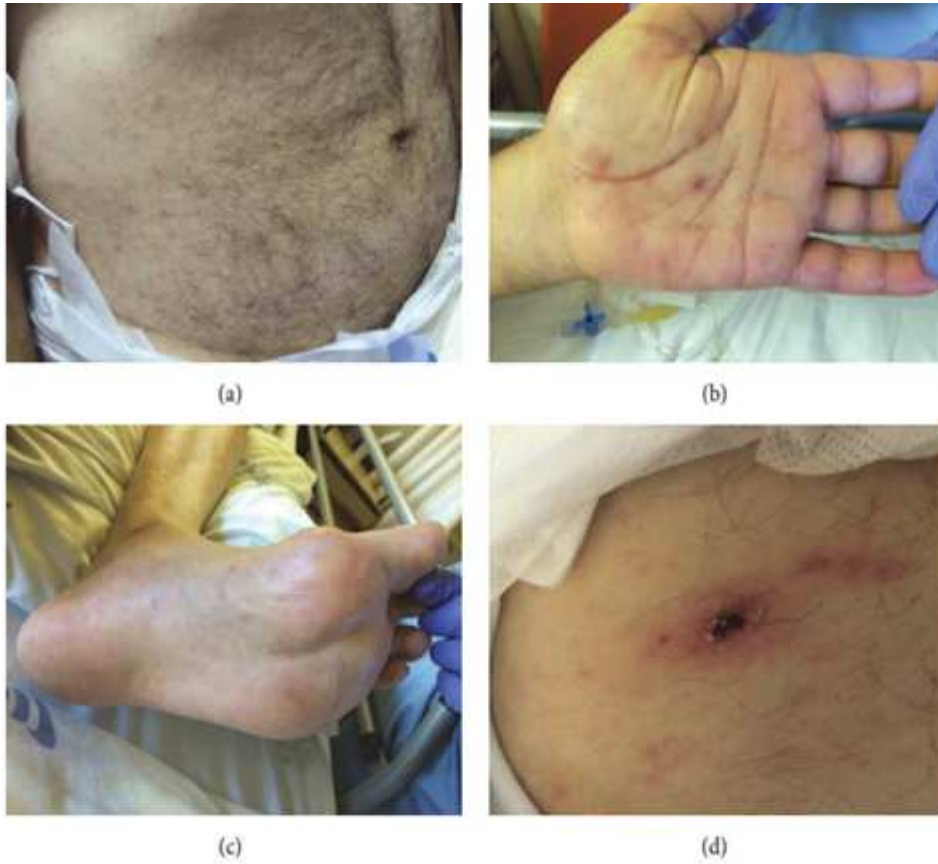


Figure 15: Eruption maculopapuleuse disséminée [74]

a/Intéressant les paumes de la main

b/Et les plantes des pieds

c/Escarre d'inoculation dans la région inguinale gauche

2-Formes compliquées :

L'âge avancé, l'alcoolisme chronique, l'immunodéficience, déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, prise d'un traitement inapproprié, le retard de traitement et le diabète sont des facteurs de risque de FBM grave qui entraînent un dysfonctionnement d'organes ce qui peut conduire à un résultat fatal [75,76].

2.1-Manifestations neurologiques :

L'atteinte neurologique dans les infections rickettsiales a été rapportée chez 28% des patients et constitue un facteur pronostic négative de la maladie [77], associé à des manifestations systémiques sévères.

Les complications neurologiques de la FBM apparaissent en moyenne vers le dixième jour [78].L'atteinte du système nerveux central se traduit habituellement par une méningoencéphalite avec des troubles de la conscience, un syndrome confusionnel et des crises épileptiques dans un tiers des cas [79].

D'autres manifestations neurologiques ont été décrites telle qu'une cérébellite, une myélite aiguë, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques. Des convulsions, en particulier chez l'enfant, sont généralement régressives sans séquelles.

L'atteinte du système nerveux périphérique est possible [80], des cas de polyradiculonévrite, de myosite, de neuropathie périphérique subaiguë ont été décrits de même que l'atteinte des nerfs crâniens, en particulier le nerf facial et le nerf cochléovestibulaire engendrant souvent une hypoacousie réversible.

2.1.1-Atteinte du système nerveux central :

Le diagnostic de l'encéphalite due à *R. conorii* est posé lorsqu'un patient présente :

(I) un diagnostic de FBM selon des critères standard [78],

(ii) des symptômes aigus d'atteinte cérébral,

et (iii) des lésions cérébrales inflammatoires mises en évidence par une autopsie ou par des techniques de neuro imagerie.

Les manifestations neurologiques sont dominées par l'altération de la conscience, raideur de la nuque, les convulsions, les maux de tête et la stupeur.

2.1.2-Atteinte du système périphérique :

L'atteinte du système périphérique est très rare. Une petite série de cas de paralysie du nerf facial a été rapportés chez des enfants de Crète / Grèce et Sicile / Italie [80,58]. Un syndrome de Guillain-Barré typique a été documenté dans deux autres cas.

En conséquence les infections à rickettsies devraient être incluses parmi les causes de paralysie du nerf facial et de polynévrite aiguë dans les zones endémiques.

2.2-Manifestations cardiovasculaires :

L'atteinte cardiaque au cours des FBM est rare. Des péricardites, des troubles du rythme supraventriculaires et des troubles de la conduction auriculoventriculaire ont été décrits [81].

La myocardite est une manifestation rare dans la FBM, et très peu de cas ont été signalés dans la littérature [82, 83]. L'atteinte myocardique a été observée chez environ un tiers des cas malignes de FBM. La myocardite s'est avéré être un facteur de risque de mortalité car elle est présente plus fréquemment chez les décédés que chez les survivants de la FBM maligne.

Il a été rapporté que l'inflammation peut jouer un rôle dans la pathogenèse de la fibrillation auriculaire [60]. Des cellules inflammatoires infiltrant l'endocarde auriculaire gauche ont été démontrées chez les patients atteints de cette arythmie. En plus, les veines pulmonaires ont un rôle crucial en tant que l'un des principaux sites de déclenchement de la fibrillation auriculaire.

L'embolie pulmonaire a été exceptionnellement décrite dans la FBM [84].

2.3-Manifestations oculaires :

L'atteinte oculaire est fréquente, mais fréquemment asymptomatique et négligée. Cependant, la maladie rickettsiale oculaire peut entraîner une diminution de la vision, scotomes, ou rougeurs. La rétinite, l'atteinte vasculaire rétinienne et, les ulcères cornéens, l'uvéite, l'endophtalmie et la neuropathie optique ischémique antérieure ont également été décrits.

Les manifestations oculaires prédomine au niveau du segment postérieur [85,86,87].L'atteinte du nerf optique est possible mais exceptionnelle réalisant une neuropathie optique ischémique antérieure [88].

1-3-1-Manifestations du segment antérieur et des annexes :

La contamination de la conjonctive par le sang de la tique, entraîne une conjunctivite unilatérale, est une porte d'entrée pour *R. conorii* [89,90].

Pétéchies conjonctivales, hémorragies sous-conjonctivales, la kératite, l'uvéite antérieure non ganglionnaire et le nodule de l'iris ont également été décrites en association avec une infection rickettsienne [89,85].

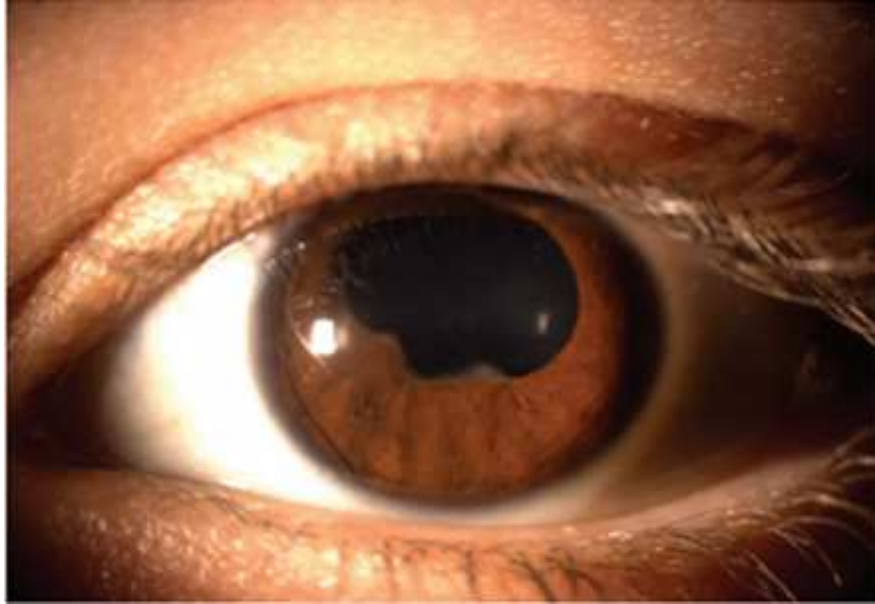


Figure 16 :Photo qui montre une synéchie postérieure de l'œil gauche d'un patient suite à une iridocyclite antérieure grave[91].

2.3.2-Rétinite :

Elle est observée chez au moins 30% des patients atteints de FBM aigu. La rétinite se présente sous forme de lésions de la rétine blanche, typiquement adjacentes aux vaisseaux rétiniens. Ces lésions peuvent varier en nombre, en taille et en topographie.

Les lésions rétiniennes blanches pourraient résulter de la multiplication rickettsienne intra rétinienne.

Le décollement séreux de la rétine, détectée avec précision par la tomographie à cohérence optique (OCT), accompagne fréquemment de grands foyers de rétinite rickettsiale.

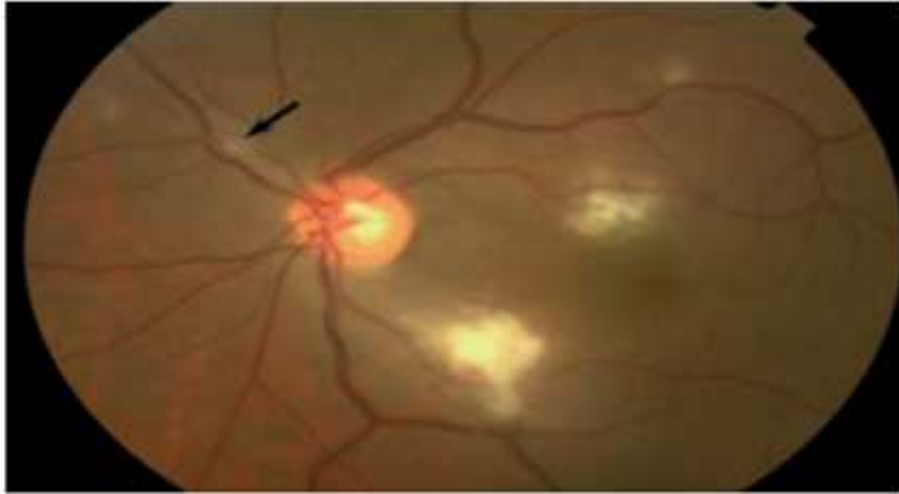


Figure 17 : L'angiographie fluorescente de l'œil gauche d'un patient de 32 qui montre multiples foyers de rétinite avec une localisation juxtavasculaire[92].

2.3.3- Affections vasculaires rétiniennes :

Le tropisme des organismes rickettsiens pour les vaisseaux rétiniens a été mis en évidence chez les patients par la constatation constante d'une vascularite rétinienne adjacente au dépôt d'infiltrat rétinien. L'occlusion de l'artère rétinienne peut causer une déficience visuelle transitoire ou permanente.

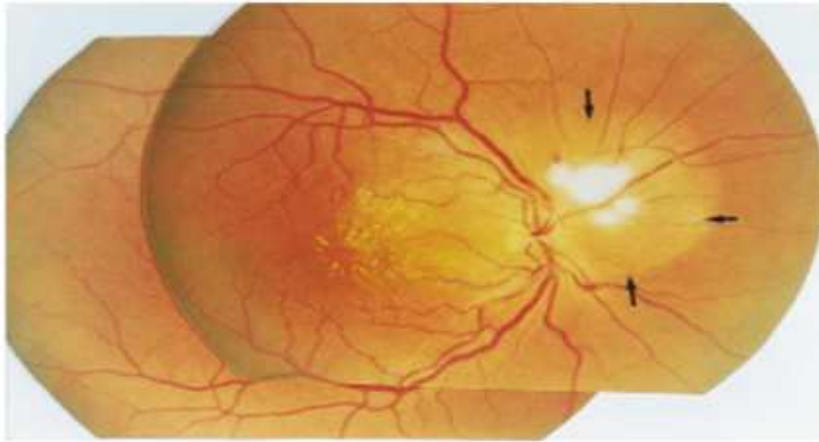


Figure 18 : Cette angiographie montre une lésion rétinienne blanche nasal juxtavasculaire avec un décollement séreux rétinien [93].

Les changements de segment postérieur chez un patient atteint de fièvre et / ou d'éruption cutanée vivante ou revenant d'une région endémique spécifique, surtout au printemps ou en été, suggèrent fortement l'infection par *R. conorii* et un examen systématique du fond d'œil doit faire partie de l'évaluation systématique [94].

2.4- Manifestations auditives :

Les cas de perte auditive liés aux maladies rickettsiales sont rarement décrits dans la littérature.

La perte auditive peut être unilatérale ou bilatérale et peut être une séquelle à long terme ou une altération transitoire. Seul un cas de perte auditive subaiguë transitoire associé à *Rickettsia conorii* est décrit [95].

2.5-Manifestations digestives :

Des données suggèrent que les symptômes gastro-intestinaux tels que les nausées, vomissements et diarrhée sont des manifestations prédominantes chez les patients atteints de FBM mortel. Cependant, ces symptômes peuvent être liés à une atteinte du système nerveux central si la pression intracrânienne est augmentée.

Il est possible que l'infection provoque une inflammation des organes abdominaux secondaire à la croissance rickettsienne dans les vaisseaux sanguins de ces tissus ou une production systémique ou locale de taux élevés de cytokines et de cytokines pro-inflammatoires.

L'hémorragie gastro-intestinale supérieure est une complication rare de la maladie et elle a une présentation atypique [96].

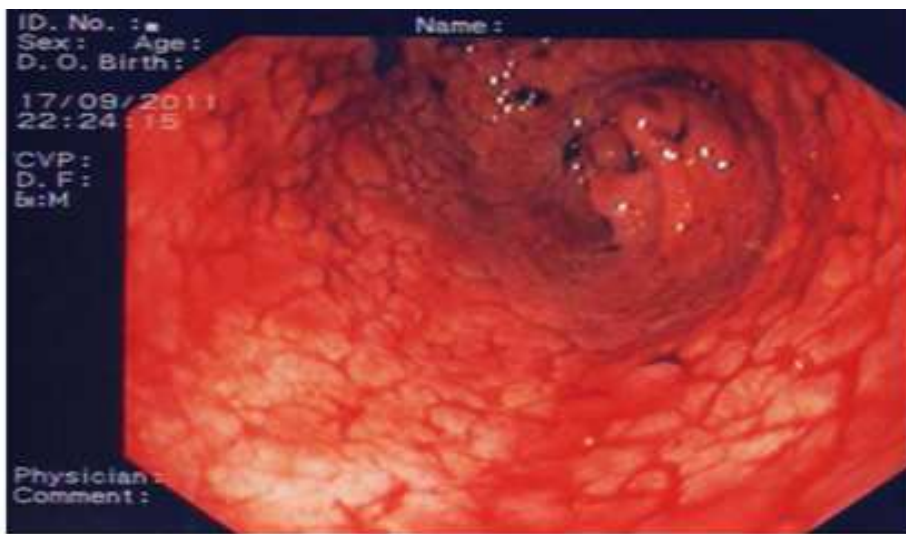


Figure 19 : Images endoscopiques supérieure : Antre gastrique avec plusieurs érosions serpigneuses et des petits ulcères recouverts d'hématine [97]

L'atteinte hépatique est marquée surtout par l'hépatomégalie, l'ictère et l'augmentation du taux des ASAT et ALAT.

Les lésions pancréatiques graves sont un facteur de risque important de décès dans les FBM malignes.

2.6 Manifestations rénales :

L'atteinte rénale est une conséquence relativement fréquente de l'infection à *R. conorii*, puisque ces anomalies sont rapportées chez 50 % des patients [98,99].

L'insuffisance rénale au cours de la FBM peut être de différents mécanismes. Au cours de la majorité des cas sévères, les patients présentent une déshydratation précoce avec une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle modérée qui disparaît après une réhydratation précoce. Mais, si le diagnostic est tardif, l'évolution se fait vers la nécrose tubulaire aiguë [100,101].

Cependant deux observations avec de lésions glomérulaires associées à la FBM : il s'agissait dans les deux cas de glomérulonéphrite extracapillaire avec croissants épithéliaux et invasion de polynucléaires neutrophiles [102] et malgré un traitement adapté, l'évolution était péjorative dans les deux cas décrits de GNEC.

2.7-Manifestation pleuropulmonaire :

Une pneumopathie interstitielle avec un œdème alvéolaire et éventuellement une détresse respiratoire peuvent être observés dans les formes les plus sévères.

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

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

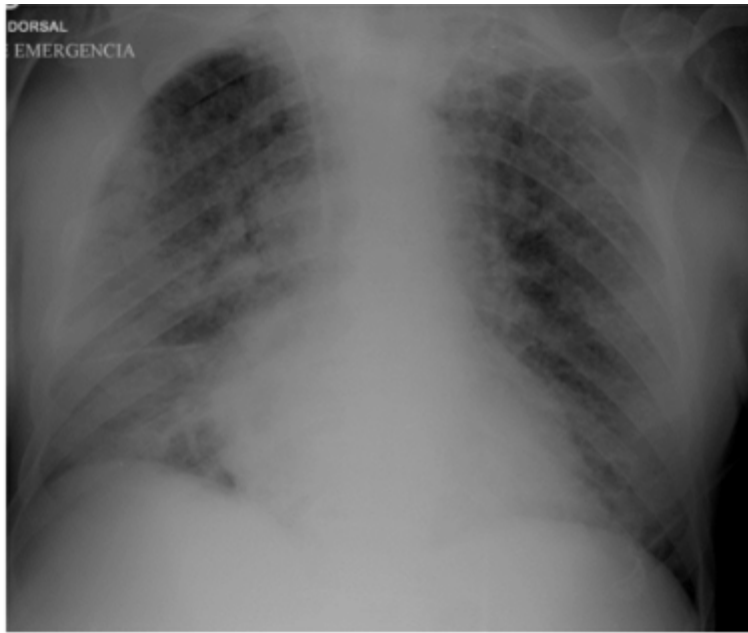


Figure 20 : Radio thorax qui montre un syndrome alvéolaire bilatéral [103]

2.8-Complications cutanées :

Les signes cutanés de la rickettsiose peuvent apparaître tardivement et ainsi retarder la mise en route d'une antibiothérapie efficace. Ces patients sont souvent mis à tort sous antibiothérapie par bêta-lactamines ce qui aggrave leur pronostic.

La nécrose des extrémités est l'une des complications de la FBM qui a parfois été rapportée dans la littérature.

Les changements ischémiques de la rickettsiose sont dus au fait que les cellules endothéliales vasculaires des vaisseaux sanguins de petite et de moyenne calibre sont la cible principale de l'infection rickettsienne[104]. Cependant, les

mécanismes par lesquels la bactérie endommage les cellules endothéliales restent mal connus[105].



Figure 21 : Nécrose intense des doigts et des plantes du pied[106]

3-Particularités selon le terrain :

3.1-FBM chez les diabétiques :

Chez le diabétique, le tableau clinique des rickettsioses est polymorphe associant un syndrome infectieux, une éruption cutanée ou une pneumopathie atypique. L'évolution est le plus souvent favorable en quelques jours. Une forme sévère, la fièvre boutonneuse méditerranéenne maligne, peut survenir dans 6 % des cas chez les diabétiques [107].

3.2-FBM chez les enfants :

L'hépatosplénomégalie est plus fréquente chez l'enfant. La tache noire est plus fréquemment en situation céphalique chez l'enfant, Raoult dans une série de 41 cas a décrit l'escarre céphalique et explique de la fréquence des escarres céphaliques chez les enfants au faite de la proximité de la tête d'enfant au corps

de chien logeant la tique. De même, la conjonctivite est une porte d'entrée plus souvent retrouvée chez l'enfant.

L'évolution est marquée par la bénignité de cette infection en pédiatrie [108]. Les formes graves sont exceptionnelles en pédiatrie : elles représentent moins de 1 % [109]. La mortalité est exceptionnelle en pédiatrie [110] comparée à celle de l'adulte qui est de l'ordre de 2 % [111].



Figure 22 : Une tache noire retro auriculaire chez un enfant [112]



Figure 23 : Nouveau-né de 14 j atteint de la FBM[112]

3.3-FBM chez les sujets âgés :

Le processus de vieillissement conduit à la réduction des capacités d'adaptation, à une carence physiologique et à la modification des mécanismes qui prédisposent les personnes âgées au dysfonctionnement. Si l'on ajoute la présence de maladies associées, l'organisme de ces personnes âgées devient sensible aux dommages multiorganiques dus à la FBM.

V-DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

Le diagnostic biologique est important pour confirmer la FBM. 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 en raison des risques d'évolution rapide de la maladie vers des formes compliquées.

1-Diagnostic biologique spécifique :

La culture demeure extrêmement difficile pour les rickettsies, et le diagnostic repose principalement sur la sérologie et la PCR. La technique de référence pour la sérologie est l'immunofluorescence. De nombreuses réactions croisées sont observées, et une détermination précise des espèces de l'agent causal peut être difficile.

1.1-Sérologie :

La sérologie est la méthode la plus facile pour le diagnostic de *R.conorii*. Pour le diagnostic, 10 ml de sang doivent être prélevés au début de la maladie et un deuxième échantillon doit être obtenu 2 semaines plus tard. L'intérêt du test de deux échantillons séquentiels de sérum ou de plasma est pour mettre en évidence le niveau croissant d'anticorps qui est très important pour confirmer une infection aiguë par *R.conorii* parce que les titres d'anticorps peuvent persister chez certains individus pendant des années après l'exposition initiale .

Si on n'observe pas de multiplication par quatre du titre d'anticorps, un troisième échantillon, recueilli après 4 à 6 semaines, doit être pris en considération. Les sérums peuvent être conservés à -20 ° C ou moins pendant plusieurs mois sans dégradation des anticorps.

Les différentes techniques disponibles ont été récemment examinées, mais la micro-immunofluorescence est largement acceptée comme une méthode de référence [100]. La MIF doit être utilisé pour détecter séparément IgM et IgG dans les sérums en période aiguë et convalescente. Les anticorps IgG sont plus spécifiques et fiables puisque d'autres infections bactériennes peuvent également provoquer des élévations dans les titres d'anticorps IgM rickettsial.

Actuellement, à l'unité des Rickettsies, à Marseille en France, des titres IgG de 128 ou plus et / ou des titres IgM de 64 ou plus sont considérés comme indicatifs d'une infection par *Rickettsia conorii* dans des cas suspects de FBM. Les anticorps IgM et IgG sont habituellement détectés entre 7^{ème} et 15^{ème} jours après le début de la maladie.

L'interprétation des données sérologiques peut être confondue par la réactivité croisée qui se produit entre les groupes de la fièvre boutonneuse. La méthode de Western blot détectera les faux positifs dus à des anticorps à réaction croisée, La méthode de Western blot est également utile pour détecter les anticorps au début de la FBM et ceux-ci ont tendance à être réactifs au lipopolysaccharide. Cependant, il n'y a pas de différence de sensibilité entre la méthode de Western blot et le MIF pour la détection d'anticorps dirigés contre les protéines rOmpA et rOmpB.

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 [113], particulièrement avec des sérums tardifs.

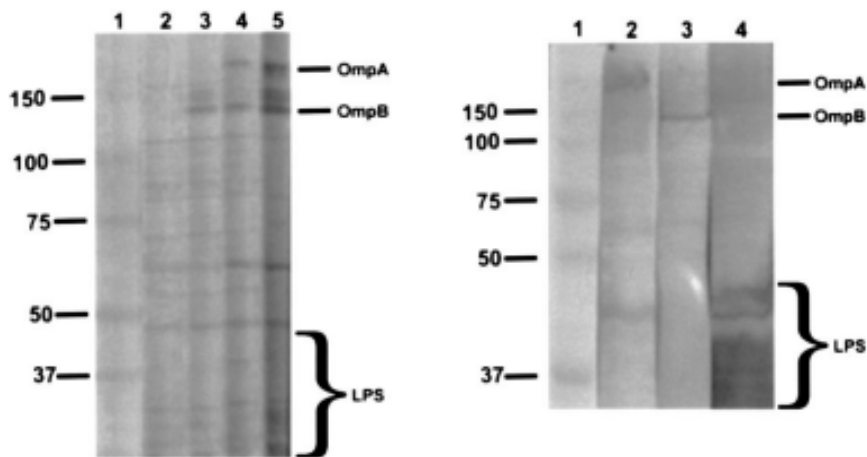


Figure 24 : Western blot d'antigènes de *R. conorii* réactifs avec des sérums collectés en série à partir de souris les jours 6 (ligne 2), 12 (ligne 3), 18 (ligne 4) et 30 (ligne 5) après infection (panneau de gauche) et avec des anticorps monoclonaux contre OmpA (ligne), OmpB (ligne 3) et LPS (ligne 4) (panneau de droite)[114].

1.2-Culture :

L'isolement de souches de rickettsies a été réalisé initialement par inoculation de prélèvements sanguins ou de broyats de tiques au cobaye. Les rickettsies ont ensuite été cultivées sur œufs embryonnés et enfin sur tapis cellulaire (cellules L929, cellules endothéliales humaines, fibroblastes, cellules Vero). Ces cultures se font dans des laboratoires de microbiologie de type P3. L'isolement est en fait très 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 » [43]. Au fond du 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 hépariné ; il faut prélever 10 cc de sang sur tube hépariné, le congeler à -80 °C), 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. 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 pendant trois semaines et examinés une fois par semaine. Après 20 jours de culture, si l'immunofluorescence est toujours négative, la culture est considérée comme négative. En cas de positivité de l'immunofluorescence, le surnageant du tube 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 suivi de séquençage.

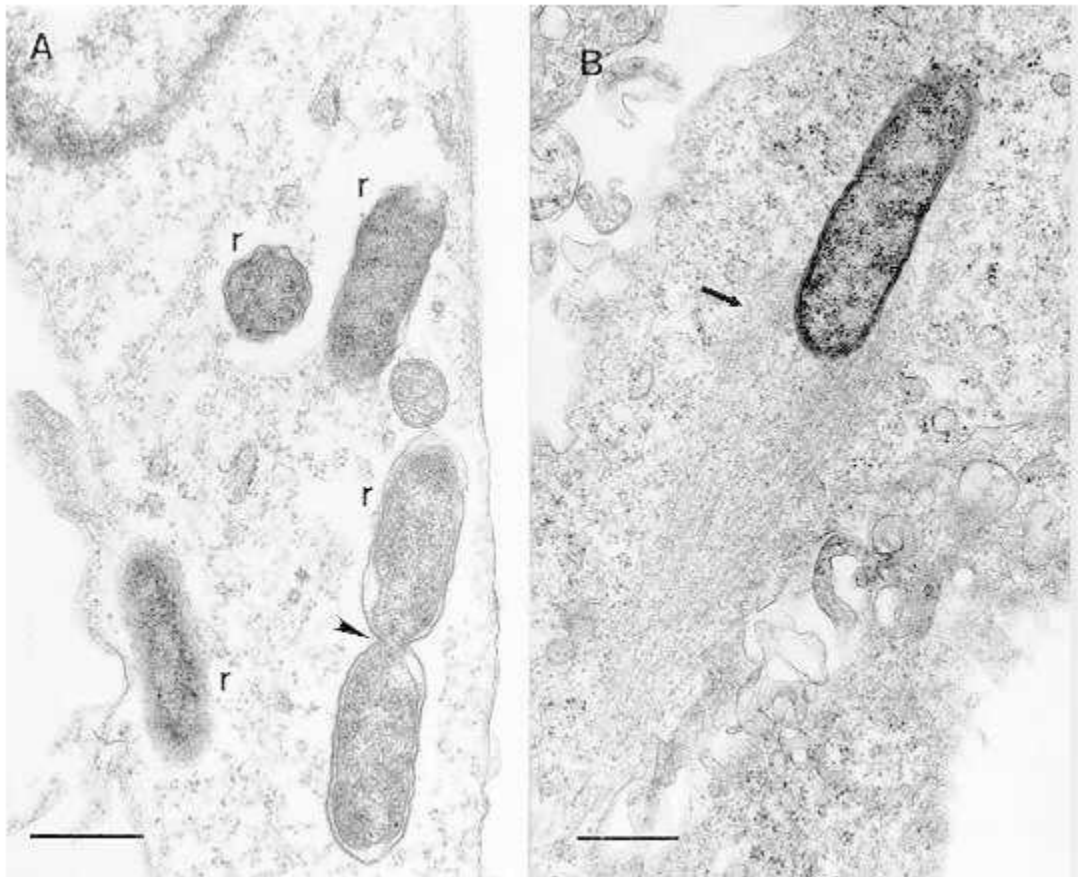


Figure 25 : (A) Les organismes de *R.conorii* (r) dans une cellule endothéliale humaine cultivée libres dans le cytosol. Une rickettsia se divise par fission binaire (pointe de flèche).

(B) *R.conorii* se déplace à l'intérieur du cytoplasme de la cellule hôte à cause de la force de propulsion créée par la "queue" des filaments d'actine (flèche) [115].

1.3-Diagnostic moléculaire :

Les méthodes moléculaires basées sur la réaction en chaîne par polymérase ont permis le développement d'outils sensibles, spécifiques et rapides pour détecter la bactérie dans les échantillons cliniques [116], mais l'élimination rapide après le traitement par la Doxycycline entraîne une difficulté à diagnostiquer la maladie par PCR.

Le traitement antibiotique précoce, avant la biopsie cutanée, était significativement associé à une diminution de la sensibilité de la PCR, ce qui est probablement lié au nombre réduit de bactéries au site d'inoculation [117].

Le diagnostic moléculaire utilisant la réaction en chaîne par polymérase permet un diagnostic plus précoce de la rickettsiose et l'identification des espèces. Ainsi, plusieurs essais de PCR ciblant divers gènes rickettsiaux ont été développés pour accélérer le diagnostic de rickettsiose. Alors que certains ont ciblé plusieurs espèces [117], d'autres ont été conçus pour détecter seulement une seule espèce rickettsienne [118].

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

L'extraction de l'ADN reste possible à partir de tissus fixés en paraffine [119]. 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 boutonnel utilise la reconnaissance de séquences du gène codant pour le 16S ARN ribosomique, et des gènes codant pour une protéine de 17 kDa [120], pour la citrate synthase [121] et pour les protéines rOmpA , rOmpB [122]. 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 -amplification. La sensibilité du «nested-PCR» est 2 fois supérieure à celle du test PCR normal, ce qui augmente la possibilité de détecter l'ADN rickettsial dans les échantillons.

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 [43]. Cependant l'efficacité de PCR suicide est réduite par l'usage des antibiotiques. Les études montrent que des échantillons de biopsie d'escarre pour la PCR suicide devraient être pris avant l'usage d'antibiotique.

Tableau II : Amorce de PCR utilisées pour la détection de *R.conorii conorii*[123]

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

2-Diagnostic biologique non spécifique :

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 [124].

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 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 5ème jour puis un rebond vers le 15ème jour (figure 25). 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 5ème jour (240 à 170 g/L) puis un rebond au 15ème jour (325 g/L) et un retour ensuite à des valeurs normales.

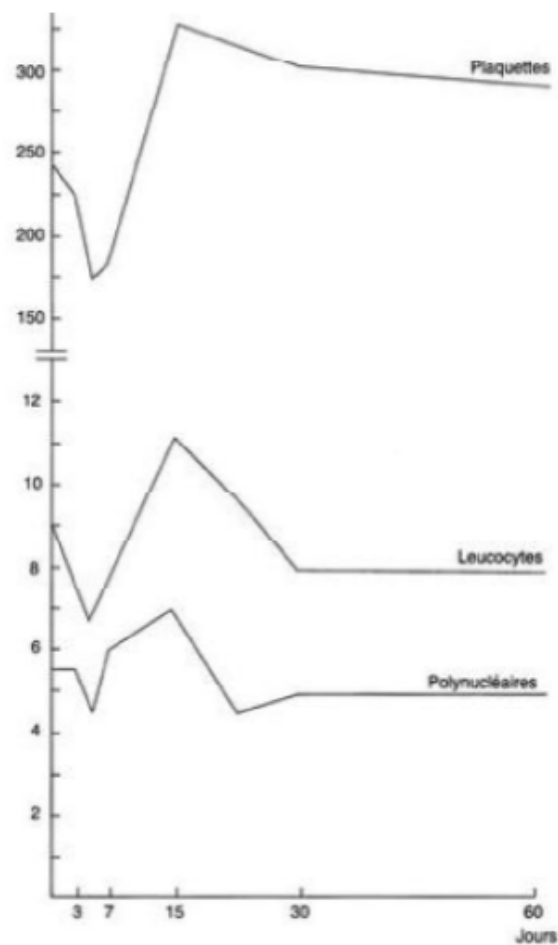


Figure 26: Cinétique du taux des plaquettes et des leucocytes au cours de la fièvre boutonneuse méditerranéenne[125].

Dans une étude récente réalisée par Anton et al. [58], la leucopénie, l'anémie et thrombocytopénie ont été observés respectivement dans 23,4 et 17% des cas. La FBM doit être considérée comme une cause de pancytopénie chez un patient avec fièvre et éruption cutanée qui vit dans une région endémique

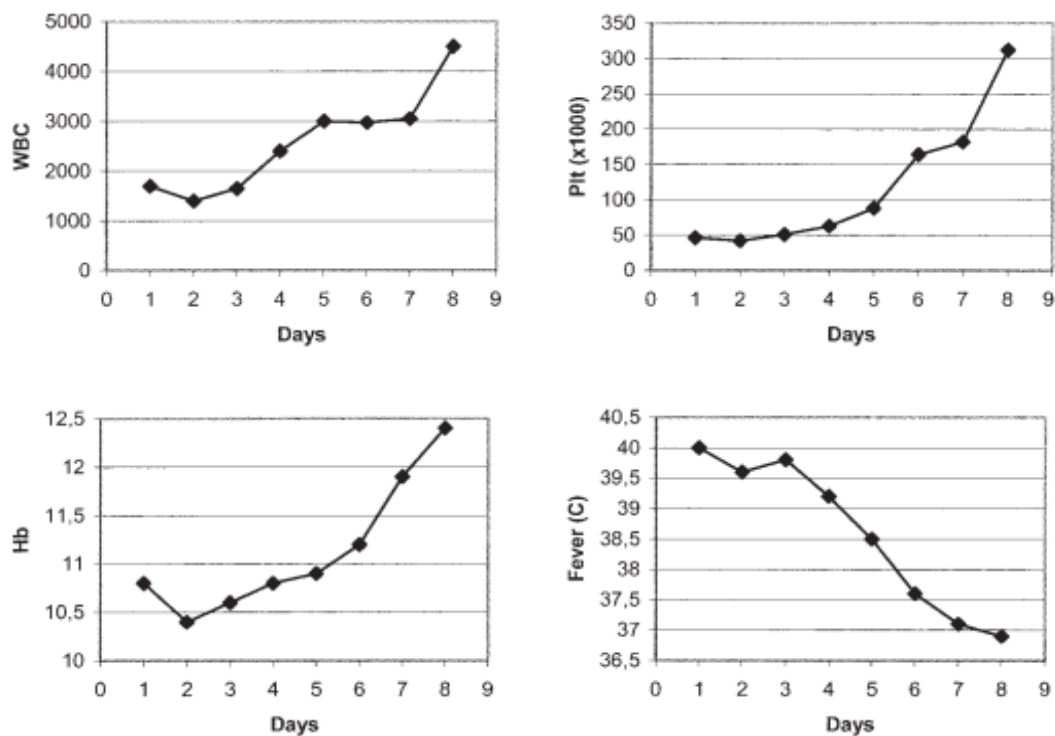


Figure 27 : Caractéristiques biologiques du cas présentant une pancytopénie associé à la FBM en Turquie[126]

Les autres manifestations hématologiques qu'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 [127]. Enfin, dans les formes graves, des stigmates de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) peuvent se rencontrer [128].

En cas de syndrome méningé, la ponction lombaire retrouve un liquide hypertendu, acellulaire ou contenant quelques lymphocytes. Parfois, la réaction est plus franche [129],

50 % des cas [69] ou plus marquée (< à 130 mmol/L) dans 25 % des cas.

Une hypocalcémie franche est notée dans les cas sévères, 83 % de formes sévères [128].

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 [124].

L'albumine diminue également, moins rapidement, au cours des 2 premières semaines. De nombreux auteurs attribuent l'hypoprotidémie à l'augmentation de la perméabilité capillaire.

Une élévation de la créatinémie (>130umol/L) est notée dans 17 % des cas.

Une augmentation de la lactico-déshydrogénase (44 % des cas) et des créatines phosphokinases (18 % des cas) est notée avec un pic au 7^{ème} jour suivi d'une diminution au 7^{ème} jours pour les CPK et plus progressive pour la LDH. Les SGOT (39 % des cas) et les SGPT (37 % des cas) augmentent du 1^{er} au 10^{ème} jour et se normalisent ensuite au 15^{ème} jour, l'élévation des SGOT et des SGPT est probablement due à l'atteinte de la cellule endothéliale plutôt qu'à une atteinte hépatique [124,130].

Le syndrome inflammatoire est banal et se traduit par une accélération de la vitesse de sédimentation et une augmentation des alpha-1 et alpha-2 globulines et des gammaglobulines pendant le 1^{er} mois.

Tableau III : Critères diagnostic de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, diagnostic établi si \geq à 25 points [131].

Critères	Poin ts
<u>Critères épidémiologiques :</u>	
1-Vie ou séjour en zone d'endémie	2
2-Survenue entre mai et octobre	2
3-Contact certain ou probable avec les tiques de chien	2
<u>Critères cliniques :</u>	
1-Fièvre supérieur à 39°C	5
2-Escarre	5
3-Eruption maculopapuleuse ou purpurique	5
4-Deux des critères précédents	3
5-Les trois critères précédents	5
<u>Critères biologiques non spécifiques :</u>	
1-Plaquettes <150G/l	1
2-SGOT SGPT >50U/l	1
<u>Critères bactériologiques :</u>	
1-Isolement de <i>R.conorii</i> dans le sang	25
2-Détection de <i>R.conorii</i> dans la biopsie du sang	25
<u>Critères sérologiques :</u>	
1-Ig totales supérieures à 1/128	5
2-IgG supérieur à 1/128 et IgM supérieur à 1/64	10
3-Elevation de 4 dilutions du titre à 2 semaines d'intervalle	20

VI-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

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 du séjour en zone d'endémie et la découverte d'une escarre d'inoculation. En revanche, les recherches immunologiques (anticorps antinucléaires, anti-ANA, facteurs antinucléaires, ANCA, complément sérique) sont négatives.

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.

VII-PRONOSTIC :

La mortalité était de 2,5% dans une série plus ancienne [66]. Des études plus récentes montrent un taux de mortalité chez les patients hospitalisés de 18,1% au Portugal et de 5,6% à Marseille, en France, presque exclusivement chez les adultes [95]. Il apparaît donc que la FBM est de plus en plus reconnue comme cause de morbidité et de mortalité et qui a été considérée avant comme une maladie bénigne.

L'hospitalisation n'est probablement pas nécessaire dans de nombreux cas, mais les patients âgés, ceux avec des comorbidités ainsi ceux infectés par des souches virulentes semblent avoir un mauvais pronostic et nécessitent une hospitalisation [95,75].

Les facteurs de risque de mortalité chez les patients avec forme maligne de la FBM sont: l'âge avancé, l'hospitalisation retardée, les maladies chroniques associées, un traitement antibiotique approprié et l'atteinte sévère de plusieurs organes, en particulier le système nerveux central.

Les complications liées au risque du décès selon une étude [132] étaient:

- Une encéphalite avec œdème cérébral
- Un syndrome de détresse respiratoire aiguë et un œdème aigu du poumon non cardiogénique
- Une hémorragie gastro-intestinale
- Une pancréatite nécrosante hémorragique
- Une insuffisance rénale aiguë

Les facteurs biologiques associés à la mortalité sont:

- Leucocytose avec une déviation à gauche ;
- Urée et créatinine sanguine très augmentés ;
- Des niveaux faibles de fibrinogène
- TP allongé ;
- Perturbation de l'équilibre acide-base.

Tableau IV : Critères déterminant les formes de la FBM en fonction de la gravité de la maladie[133]

Formes classées par sévérité	Critères cliniques et biologiques
Formes légères	<p>Fièvre 38°C-38,5°C sans frissons ni céphalées, des myalgies et arthralgies modérées</p> <p>Éruption maculaire ou maculopapulaire rares ou moins abondantes, changement des valeurs biologique non significative (taux de plaquettes environ $120-140 \times 10^9/l$ ou une augmentation légère des aminotransférases, mais sans dommages organiques cliniquement exprimés et confirmés par un laboratoire).</p>
Formes modérées	<p>Syndrome d'infection toxique : fièvre de 38,5 °C - 39 °C, frissons, pas ou légère céphalées ; Eruption maculopapulaire modérée ou abondant le plus souvent sans hémorragie ;</p> <p>Radiographie pouvant présenter une bronchite ou des changements péribronchiques; Hépatomégalie mineure, mais sans dommages organiques clinique.</p> <p>Signes biologiques : leucocytose modérée / leucopénie, augmentation d'ASAT et ALAT de 2-3 fois la normal, Taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9 / l$; La natrémie autour de la limite inférieure (136- 135 mmol / l); Albumine sérique autour de la limite inférieure 35 g / l; l'urée et la créatinine sanguine normale ou légèrement diminués.</p> <p>La présence d'au moins un syndrome clinique et un critère biologique détermine la forme comme modérée.</p>

<p>Formes sévères</p>	<p>Syndrome d'infection toxique grave. Température supérieure à 39 ° C, frissons, céphalées sévères, nausées, vomissements; Éruption abondante de caractère hémorragique au niveau des jambes ou intéressant tous le corps; Lésions cliniquement manifestes d'un organe (poumon, foie, rein, myocarde, etc.). Taux de plaquettes > 50, <math>120 \times 10^9 / l</math>, mais le plus souvent $\leq 100 \times 10^9 / l$; Natrémie <math>< 136 \text{ mmol} / l</math>; Ca <math>< 2,12 \text{ mmol} / l</math>; ALAT / ASAT augmenté ≥ 4 fois; Urée et la créatinine sanguine significativement au-dessus des valeurs normales.</p> <p>La présence d'au moins deux des critères biologiques ci-dessus et au moins un critère clinique défie la forme comme grave.</p>
<p>Formes avec atteinte multiviscérale (maligne)</p>	<p>Syndrome d'infection toxique extrêmement sévère. Température ≥ 40 ° C, frissons, céphalées sévères, nausées, vomissements, état mental typhique, stupeur, coma ; éruption hémorragique abondante. Lésion cliniquement apparente de plus d'un organe (pneumonie, ictère, insuffisance rénale, hémorragie gastro-intestinale, myocardite, atteinte du SNC); Taux de plaquettes $\leq 50 \times 10^9 / l$ ou <math>< 100 \times 10^9 / l</math>; Natrémie $\leq 130 \text{ mmol} / l$; ALAT / ASAT augmenté > 5 fois, hypocalcémie, hypoalbuminémie, hypoxémie.</p> <p>La présence d'au moins deux syndromes cliniques et de deux critères biologiques, détermine la forme comme maligne</p>

VIII-TRAITEMENT :

1-Traitement antibiotique :

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

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

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.

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

1.1-Doxycycline :

Parce que *R. conorii* provoque une infection intracytoplasmique, il est nécessaire que les antibiotiques administrés atteignent une bonne pénétration membranaire et se concentrent dans le cytoplasme de la cellule.

Doxycycline est hautement liposoluble et elle a un mode d'action intracellulaire, qui lui donne un large spectre d'activité.

Sa demi-vie longue permet une prise une ou deux fois par jour. La biodisponibilité est excellente et les taux sanguins et tissulaires sont équivalents, que soit le médicament soit administré par voie orale ou intraveineuse [134]. La doxycycline est excrétée principalement dans les selles.

In vivo, le traitement 'Gold standard' pour FBM est la doxycycline (200 mg par jour).

Chez les adultes et les enfants avec un âge sup à 8 ans, le traitement repose sur la doxycycline à raison de 200 mg/jour pendant 7 jours, ou 2 jours après l'apyrexie [135]

La doxycycline est le traitement le plus souvent utilisé en cas de la FBM, ce qui représente 80,7% des cas de littérature [136].

Toutes les tétracyclines administrées par voie orale peuvent produire des degrés variables d'effets indésirables gastro-intestinaux, tels que des nausées, des vomissements et des diarrhées.

La colite pseudomembraneuse et les infections à *Candida* résultent parfois de l'administration du médicament.

La doxycycline provoque la coloration des dents, l'hypoplasie de l'émail dentaire et la croissance osseuse anormale chez les enfants de moins de huit ans [134].

Les tétracyclines doivent généralement être évitées chez les femmes enceintes après le premier trimestre de la grossesse car ils peuvent être toxiques pour le

foetus lorsqu'elles sont administrées après la 16^{ème} semaine de gestation. Les tétracyclines ont également été signalées comme étant à l'origine d'une hépatotoxicité grave, souvent avec pancréatite, chez la femme enceinte.

Traitement de courte durée avec la doxycycline (une dose de 200 mg) a été rapporté comme étant aussi efficace pour la FBM comme celui de durée de 10 jours et bien toléré, même chez les enfants [137]. En effet, seule l'utilisation à long terme ou répétée de la doxycycline qui est contre-indiqué chez les enfants de moins de 8 ans à cause de la coloration des dents mais un traitement court pourrait être en toute sécurité.

Il est intéressant de constater que Cascio et al, n'ont rapporté aucune anomalie dentaire chez les enfants <8 ans traités pendant 3 semaines avec minocycline (2.5mg/kg) par rapport aux témoins [138].

1.2-Chloramphénicol :

Le chloramphénicol (administré depuis au moins une semaine) est depuis longtemps considéré comme la principale alternative du traitement de la FBM. Cependant, le chloramphénicol présente le risque potentiel d'anémie aplasique et d'anémie hémolytique aiguë chez les patients atteints de la forme méditerranéenne de carence en G6PD et est contre-indiqué chez les femmes enceintes pour cette raison il n'est pas actuellement utilisé pour traiter la FBM.

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 [135].

1.3-Macrolides :

Les macrolides atteignent des concentrations intracellulaires élevées. La demi-vie intracellulaire varie considérablement d'un macrolide à l'autre, mais elle est particulièrement longue pour l'azithromycine. Cette propriété, associée à la capacité de l'azithromycine à atteindre des concentrations intracellulaires élevées, suggère qu'il peut être possible de réduire les doses, de prolonger l'intervalle entre l'administration des doses et de raccourcir la durée de l'administration par rapport aux autres traitements médicamenteux. Par conséquent, il peut être un médicament idéal pour le traitement de la FBM chez les enfants [139].

Les macrolides ont été utilisés pour traiter 12 à 27% des patients ayant la FBM rapportés dans la littérature [136], y compris la clarithromycine (15 mg / kg / jour en deux prises pendant 7 jours), la josamycine (50 mg / kg / jour en deux prises par jour pendant 7 jours) et l'azithromycine (10 mg / kg / jour en dose unique pendant 3-5 jours) et semblent être des alternatives fiables pour le traitement de la FBM chez les enfants et les femmes enceintes [140].

2-Fluoroquinolones :

Les fluoroquinolones tels que la pefloxacinine, la ciprofloxacine, l'ofloxacine et la lévofloxacine se sont révélés être très efficaces *in vitro* contre *R. conorii* et présentent même un effet bactéricide.

Une étude randomisée en double aveugle qui a comparé une cure de 2 jours de ciprofloxacine orale (500 mg deux fois par jour) avec la doxycycline par voie orale (100 mg deux fois par jour) chez 43 patients atteints de la FBM non sévère a montré que la fièvre persiste plus longtemps dans les groupes traités par la ciprofloxacine [141].

Cependant, les auteurs ont récemment démontré que la ciprofloxacine, bien qu'elle est efficace, induit un effet délétère au niveau des cellules infectées par *R. conorii* avec par conséquent une évolution vers la forme sévère de la FBM, en raison de la régulation Toxine-antitoxine module vapC-vapB [12]. En comparaison, le traitement par la doxycycline n'a pas induit d'effet délétère dans les cellules infectées par *R. conorii*[142].

Par conséquent, l'utilisation des fluoroquinolones n'est pas recommandée pour le traitement de la FBM. La doxycycline qui doit être utilisé en première ligne chez tous les patients présentant une FBM suspecte, y compris des enfants.

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.

1.5-Rifampicine :

La rifampicine présente des concentrations minimales inhibitrices très proches de celles de la doxycycline. Cependant son utilisation in vivo est plus décevante. Une durée de traitement de 5 jours par la rifampicine (10 mg/kg 2 fois/jour) a été comparée à un schéma de traitement de 1 jour par la doxycycline (200mg en 2 prises pendant 24 heures), avec des résultats favorables chez les deux groupes; Cependant, l'apyrexie était retarder qu'après 5 jours de traitement par la rifampicine, qui est l'intervalle typique pour la résolution spontanée de la fièvre [143].

**Tableau V : Calendrier recommandé pour le traitement de la fièvre
boutonneuse méditerranéenne [144].**

Patients	Première intention	La durée	Traitement alternative	La durée
Adultes	Doxycycline 200mg	1 jour après l'apyrexie	Josamycine ,3g en trois prises	5jours
Enfants	Doxycycline 4.4mg/kg le premier jour puis 2.2mg/kg	1 jour après l'apyrexie	Josamycine 50mg/kg en 2 prises par jour Clarithromycin 15 mg/kg en 2 prises Azithromycin 10 mg/kg par jour	5jours 7jours 3jours
Femme enceinte	Josamycine 3g/j	7jours		
Formes sévères	Vibramycine en intraveineuse 200mg suivi par la doxycycline 200mg/j	10jours		

2-Traitement symptomatique :

Le traitement symptomatique repose sur :

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

3-Traitement chirurgical :

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

IX-PREVENTION :

Seulement (5%) des tiques sont sur le chien, le reste (95%) sont dans l'environnement. Par conséquent, l'élimination efficace des populations de tiques nécessitera une stratégie de lutte, ciblant la population canine ainsi que l'environnement.

Cette approche comprend à la fois l'utilisation de stratégies chimiques et non chimiques.

1-Prévention contre les morsures des tiques :

1.1-Contrôle chimique :

Les chiens peuvent être traités avec une gamme diversifiée de préparations vétérinaires, tel que des formulations spot-on, shampooings, sprays, et poudres.

Fipronil, Amitraz, Carbaryl et les pyréthroïdes (deltaméthrine, perméthrine et cyperméthrine) sont parmi les acaricides les plus fréquemment utilisés pour lutter contre les tiques de *R. sanguineus*.

L'utilisation d'acaricides sur les chiens est généralement efficace pour éliminer leurs infestations par tiques et pour empêcher les réinfections pendant une certaine période de temps. La fréquence du traitement dépend du degré de l'infestation et la durée de l'effet résiduel de l'acaricide.

Un examen physique régulier des chiens peut servir d'indicateur du progrès (c'est-à-dire succès ou échec) du programme de contrôle des tiques.

L'utilisation abusive des acaricides peuvent causer la pollution de l'environnement et la toxicité pour l'homme et d'autres êtres vivants non ciblés (Par exemple, prédateurs et parasites de tiques).

1.2-Contrôle non chimique :

Des procédures non chimiques pour la lutte contre les tiques devraient être mises en œuvre avec des méthodes de lutte chimique.

Dans les maisons très infestées, les tiques sont fréquemment aperçues en remontant les murs, les rideaux, les fenêtres et les portes et sous les meubles.

Dans ce type de situation, une application résiduelle à l'intérieur d'acaricides peut être nécessaire.

Pour réduire 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.

Les propriétaires de chiens devraient être chargés d'examiner, de localiser et de retirer périodiquement les tiques de leurs chiens .Et doivent éviter le contact direct avec la tique lors de son extraction en utilisant les gants [145].Un certain nombre de dispositifs de «Tire-tique » sont commercialisés et utilisés .

Comme les tiques ont de nombreux ennemis naturels (des bactéries, Champignons et nématodes), leurs contrôle biologique semble être réalisable [146].

Il faut marcher de préférence au milieu des chemins pour éviter le contact des branches basses.

Une étude récente a démontré que les formules de *B. bassiana* et de *M. anisopliae* étaient

nuisibles aux nymphes et aux adultes de *R. sanguineus*[147].

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.

Actuellement, il n'existe pas de vaccin anti-tique disponible pour l'utilisation chez le chien et il n'y a aucune preuve que cela est faisable car les chiens semblent ne développer aucune immunité contre les tiques.D'autre part, les progrès récents en biologie moléculaire, en chimie des protéines et en biologie ont accéléré l'isolement, le séquençage et l'analyse des transcrits et des protéines de la salive des tiques.

L'identification des activités biologiques des protéines codées par des gènes nouvellement isolés de la salive de tiques est susceptible d'aider à la découverte de cibles potentielles pour les vaccins contre les tiques et la maladie qu'ils transmettent [148].



Figure 28 :Infestation du chien par les tiques *R. sanguineus*[149].

2-Comment dégager une tique fixée sur un homme ? :

2.1- Quelles méthodes d'extraction de tique qui ne fonctionnent pas? :

Plusieurs méthodes pour l'élimination des tiques ont été proposées qui supposent détacher la tique de la peau en raison du manque d'oxygène. Il s'agit notamment de frotter de la vaseline, de l'essence, du vernis à ongles ou de l'alcool isopropylique à 70% sur les parties buccales de la tique, ou placer une allumette ou une aiguille chaude à côté de la tique.

Aucune de ces méthodes n'est efficace parce que les tiques ont une fréquence respiratoire basse. De plus, l'utilisation d'une allumette peut brûler la peau ou provoquer l'éclatement de la tique et la propagation de fluides infectieux. Ces méthodes ne sont pas recommandées car elles ne détachent pas très rapidement

la tique et peuvent augmenter les chances que la tique régurgite son contenu gastrique, facilitant ainsi la transmission des agents pathogènes.

2.2-Comment une tique doit-elle être retirée correctement ? :

Les tiques doivent être enlevées à l'aide d'une pince. Les études qui ont examinés les différentes méthodes d'extraction de la tique tous recommandent que les pinces à pointes fines devraient être utilisés pour saisir la tique très proche de la peau, puis de tirer régulièrement vers le haut.

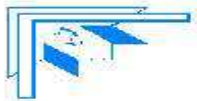
Il faut d'abord bien saisir la tête. Et ensuite tirez fermement et perpendiculairement pour dégager la tique. Ne vrillez pas la pince, ne la secouez pas de droite à gauche car vous risquez de laisser en place des pièces buccales de la tique. L'extraction doit être suivie d'une désinfection de la peau.

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

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



Figure 29 : L'extraction correcte de la tique par une pince fine[150].



CONCLUSION



La fièvre boutonneuse méditerranéenne qui a été décrite pour la première fois en 1910, est une maladie causée par une bactérie intracellulaire obligatoire *Rickettsia conorii conorii*, transmise aux humains par la tique du chien brun, *Rhipicephalus sanguineus*.

Les connaissances concernant la fièvre boutonneuse méditerranéenne ont connu des changements notables au cours des 10 dernières années. Les outils moléculaires ont permis de mieux différencier les espèces et les sous-espèces rickettsiales.

La fièvre boutonneuse méditerranéenne devient une maladie de plus en plus grave avec des taux de mortalité allant de 3,2% à 32% .Les complications sont décrites principalement chez les patients adultes et comprennent surtout l'atteinte hépatique, rénale, cardiaque et neurologique.

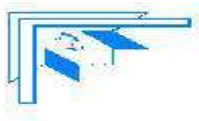
Une évaluation des critères épidémiologiques, cliniques et sérologiques est nécessaire pour établir un diagnostic rapide et commencer un traitement efficace.

La fièvre boutonneuse méditerranéenne se manifeste habituellement avec une triade caractéristique : la fièvre, l'exanthème et la tache noire, qui est l'escarre typique au site de la morsure de la tique.

La sérologie est la méthode la plus facile pour le diagnostic qui repose sur la détection des IgM et IgG dans les sérums.

Doxycycline est considérée comme l'antibiotique de choix pour le traitement de la fièvre boutonneuse méditerranéenne.

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



RESUMES



RESUME :

Titre : La fièvre boutonneuse méditerranéenne.

Auteur : El Ajati Loubna.

Mots clés : Fièvre, *R.conorii*, éruption, escarre noire, Doxycycline.

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

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

La maladie n'est pas contagieuse et ne nécessite pas d'isolement. Sa déclaration reste obligatoire.

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

Le pronostic de la maladie est généralement bon, mais des formes malignes ont été décrites. Ces formes intéressent surtout les patients avec des comorbidités.

La culture et les tests sérologiques sont utilisés pour confirmer le diagnostic. Cependant, l'immunofluorescence indirecte est le test de confirmation le plus utilisé actuellement qui permet de détecter les IgM et les IgG.

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

SUMMARY

Title: Spotted fever mediteranean.

Athor: El Ajati Loubna.

Key words: Fever, *R.conorii*, rash, black escarre, Doxycycline.

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

The disease, described for the first time in 1910 by Conor et Bruch, is an urban and peri-urban zoonotic endemic in the mediterranean perimeter and in Africa.

In our country, rickettsial species, their vectors, their distributions, as well as their prevalences are little known.

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

The association of fever-black eschar-skin rash, in summer, in endemic area should systematically cause the diagnosis of mediterranean spotted fever to evoke.

The prognosis of the disease is generally good, but malignant forms have been described, these forms interest specially patients with comorbidities.

Culture and serological tests are used to confirm the diagnosis. However, indirect immunofluorescence is the most widely used confirmatory test for detecting IgM and IgG.

Treatment should not wait for diagnosis confirmation, so any suspicion of the disease must lead to start a treatment with doxycycline.

ملخص

العنوان: الحمى الحبيبية المتوسطة.

من طرف: العجاتي لبنى.

الكلمات الأساسية: الحمى، الريكتسيا كونوراي، طفح جلدي، ندبة سوداء، الدوكسيسكلين.

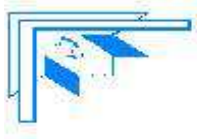
الحمى الحبيبية المتوسطة مرض تعفني ينقله نوع من قراد الكلاب ريبسفالوس ساتقنوس وسببه بكتيريا الريكتسيا كونوراي.

المرض، وصف لأول مرة عام 1910 من طرف كونور وبريش، هو مرض حضري وشبه حضري حيواني المصدر مزمن في المناطق المحيطة للبحر الابيض المتوسط وافريقيا. في بلدنا انواع الريكتسيا، نواقلهم، توزيعاتهم، وكذا معدل انتشارهم غير معروفة جيدا. هذا المرض ليس معديا. ولا يتطلب عزل المريض.

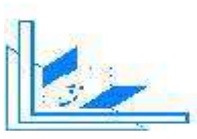
اماموجود حمى مصحوبة بطفح جلدي وندبة سوداء فيالصيفيالمناطقالمزمنةيجباستحضار مرضالحمى الحبيبية المتوسطة.

على العموم للمرض انذار جيد، ولكن اشكال خبيثة سبق ان ذكرت، هذه الاشكال تخص الاشخاص ذوي امراض مصاحبة.

ومع ذلك فالتألق المناعي هو الاختبار التأكيدي الاكثر استخداما للكشف عن مضادات الاجسام. بداية العلاج لا يجب ان ينتظر الى حين تأكيد التشخيص، لذلك بدء العلاج بالدوكسيسكلين يجب ان يكون امام اياشتباه في المرض.



**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES ET
WEBOGRAPHIQUES**



- [1] **Conor A, Bruch A.** Une fièvre éruptive observée en Tunisie. Bull Soc Pathol Exot Filiales 1910; 8 : 8492-6 .
- [2] **Pieri J, Brugeas P.** Sur un nouveau cas d'exanthème infectieux épidermique. Press Med 1925:1736.
- [3] **Netter A.** Le typhus endémique benin (maladie de Brill) ,Bull.Ac.Med 1927;29:91
- [4] **Blanc G, Caminopetros J.** Etudes épidémiologiques et expérimentales sur la fièvre boutonneuse, faites à l'Institut Pasteur d'Athènes. Arch Inst Pasteur Tunis 1932;20(4):343-94
- [5] **Brumpt E.** Longévité du virus de la fièvre boutonneuse (*Rickettsia conorii* nov. sp.) chez la tique *Rhipicephalus sanguineus*. C R Seances Soc Biol Fil 1932;110:1119–202,
- [6] **Betros G, Balazet L.** La fièvre exanthématique d'été au Maroc, Bul.soc.Path.Exot 1929;22 :712-28
- [7] **Brouqui P, Rousseau MC, Drancourt M, Raoult D.** Traitement des rickettsioses éruptives. Bull.Soc.Pathol.Exot.Filial 1993; 86:336-41
- [8] **Janbon H, Bertrand L, Conseil C.** Le traitement de la Fièvre boutonneuse par la chloromycétine. Presse Méd1949; 57: 1026-28.
- [9] **Giroud P.** Comment se présentent actuellement les infections rickettsiennes ou proches. Presse Médicale 1968;76 : 259.
- [10] **Le Gac P, Rouby M.** L'auréomycine dans le traitement de la Fièvre boutonneuse en Afrique équatoriale. Bull. Soc. Path. Exot.1950 ; 43 : 678-81.
- [11] **Raoult D, Jean-Pasteur MJ, Xeridat B.** La fièvre boutonneuse méditerranéenne. A propos de 154 cas récents. Sem. Dermatol. Venerol 1983; 110: 909-14.

- [12]**Philip. RN, Casper. EA, Burgdorfer. W, Gerloff. RK, Hughes. LE, Bell. EJ.** Serologie typing of rickettsiae of the spotted fever group by micro immunofluorescence. *J.Immunol* 1978; 121:1961-68.
- [13]**Walker D, Ismail N, Olano JP, Valbuena G, McBride J.** Pathogenesis, Immunity, Pathology, and Physiopathology in Rickettsial Diseases. In: Raoult D, Parola P, editors. *Rickettsial Disaeses* .ed. Informa Healthcare 2007; 75: 15-26
- [14]**Martinez JJ, Cossart P.** Early signaling events involved in the entry of *Rickettsia conorii* into mammalian cells. *J Cell Sci* 2004 ; 117(Pt 21) : 5097- 106.
- [15]**Gouin E, Egile C, Dehoux P et al.** The RickA protein of *Rickettsia conorii* activates the Arp2/3 complex. *Nature* 2004; 427: 457-61.
- [16]**Jeng RL, Goley Ed, D'Alessio JA, al.** A *Rickettsia* WASP-like protein activates the Arp2/3 complex and mediates actin-based motility. *Cell Microbiol* 2004; 6:761–9
- [17]**Whitworth T, Popov VL, Yu XJ, al.** Expression of the *Rickettsiaprowazekii pld* or *tlyC* gene in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium mediates phagosomal escape. *Infect Immun* 2005; 73: 668-73
- [18]**Walker** *CID* 2007 ; 45 : 918-24.
- [19] **S. G. Joshi, C. W. Francis, D. J. Silverman, and S. K. Sahni,** “NF-κB activation suppresses host cell apoptosis during *Rickettsia rickettsii* infection via regulatory effects on intracellular localization or levels of apoptogenic and antiapoptotic proteins,” *FEMS Microbiology Letters* 2004;234, no. 2: 333–341.

- [20] **Eremeeva ME, Dasch GA, Silverman DJ.** Quantitative analyses of variations in the injury of endothelial cells elicited by 11 isolates of *Rickettsia rickettsii*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001 ; 8 : 788-96.
- [21] **Valbuena G, Walker DH.** Changes in the adherens junctions of human endothelial cells infected with spotted fever group rickettsiae, *Virchows Arch* 2005;446:379-82.
- [22] **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 :331-47.
- [23] **Walker DH, Mattern WD.** Acute renal failure in Rocky Mountain spotted fever. *Arch intern Med* 1980; 139 :443-8.
- [24] **Kaplowitz LG, Robertson GL.** Hyponatremia in Rocky Mountain spotted fever: role of antidiuretic hormone. *Ann Intern Med* 1983; 98:334-5.
- [25] **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 : 263-72.
- [26] **Kaplowitz LG, Fisher JJ, Sparling PF.** Rocky Mountain spotted fever: a clinical dilemma .In :Remington JS, Swartz MN , eds. *Current clinical Topics in infectious Disease*. New York :McGraw-Hill 1981;2:89-108.
- [27] **Helmick CG, Bernard KW ,D'Angelo LJ.** Rocky Mountain spotted fever : clinical ,laboratory, and epidemiological features of 262 cases .*J Infect Dis* 1984 ; 150 :480-8.
- [28] **Elghetany TM , Walker DH .** Hemostatic changes in Rocky Mountain spotted fever and Mediterranean spotted fever .*Am J Clin Pathol* 1999 ; 112 :159-68.

- [29] **Rao AK, Schapira M, Clements ML, et al** .Aprospective study of platelets and plasma proteolytic systems during the early stages of Rocky Mountain spotted fever .N Engl J Med 1988 ; 318 :1021-28.
- [30] **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 : 871-9.
- [31] **E. Rydkina, L. C. Turpin, S. K. Sahni**, “*Rickettsia rickettsii* infection of human macrovascular and microvascular endothelial cells reveals activation of both common and cell type-specific host response mechanisms,” *Infection and Immunity* 2010 ;78, no. 6: 2599-606.
- [32] **D. A. Schwartz**, “TLR4 and LPS hyporesponsiveness in humans,” *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2002; 205 : 221-7
- [33] **J. M. Jordan, M. E. Woods, L. Soong, D. H. Walker**, “*Rickettsiae* stimulate dendritic cells through Toll-like receptor 4, leading to enhanced NK cell activation in vivo,” *Journal of Infectious Diseases* 2009 ; 199 :236-42.
- [34] **J. M. Jordan, M. E. Woods, H. M. Feng, L. Soong, and D. H. Walker**, “*Rickettsiae*-stimulated dendritic cells mediate protection against lethal rickettsial challenge in an animal model of spotted fever rickettsiosis,” *Journal of Infectious Diseases* 2007; 196 : 629-38.
- [35] **S. Kasuya, I. Nagano, T. Ikeda, C. Goto, K. Shimokawa, and Y. Takahashi**, “Apoptosis of lymphocytes in mice induced 25 by infection with *Rickettsia tsutsugamushi*,” *Infection and Immunity*, 1996 ;64 :3937-41.

- [36] **V. Peruhype-Magalhaes, O. A. Martins-Filho, A. Prata et al.**, “Immune response in human visceral leishmaniasis: analysis of the correlation between innate immunity cytokine profile and disease outcome,” *Scandinavian Journal of Immunology* 2005, 62:487-95.
- [37] **H. M. Feng, D. H. Walker**, “Mechanisms of intracellular killing of *Rickettsia conorii* in infected human endothelial cells, hepatocytes, and macrophages,” *Infection and Immunity* 2000; 68 : 6729-36.
- [38] **S. Milano, P. D’Agostino, G. Di Bella et al.**, “Interleukin-12 in human boutonneuse fever caused by *Rickettsia conorii*,” *Scandinavian Journal of Immunology* 2000; 52: 91-5.
- [39] **A. Cascio, S. Giordano, P. Dones, S. Venezia, C. Iaria, and O. Ziino**, “Haemophagocytic syndrome and rickettsial diseases,” *Journal of Medical Microbiology* 2011 ; 60, no. 4 : 537-42
- [40] **Valbuena G, Feng HM, Walker DH**. Mechanisms of immunity against rickettsiae: new perspectives and opportunities offered by unusual intracellular parasite. *Microbes Infect* 2002; 4: 625-33.
- [41] **Hui-Min Feng, Ted Whitworth, Juan P. Olano, Vsevolod L. Popov, David H. Walker** Fc-Dependent Polyclonal Antibodies and Antibodies to Outer Membrane Proteins A and B, but Not to Lipopolysaccharide, Protect SCID Mice against Fatal *Rickettsia conorii* Infection 2004 ; 72 no. 4 : 2222-8.
- [42] **Zhu Y, Fournier PE, Ereemeeva M, Raoult D**. Proposal to create subspecies of *Rickettsia conorii* based on multi-locus sequence typing and an emended description of *Rickettsia conorii*. *BMC Microbiol* 2005;5:11.

- [43] **Ngwamidiba M, Raoult D, Fournier PE.** Les Rickettsies : caractères microbiologiques, identification, relations avec les arthropodes, pathogénie desinfections. *Antibiotiques* 2006; 8: 166-74.
- [44] *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • 2008; 9:14.
- [45] VECTOR-BORNE AND ZOOONOTIC DISEASES2013 ; 13 : 8.
- [46] **Ogata H, Audic S, Renesto-Audiffren P, Fournier PE, et al.** Mechanisms of evolution in *Rickettsia Conorii* and *R. prowazekii*. *Science* 2001 ; 293 : 2093-8.
- [47] figure d'après **Ogata et al.**, 2001 .
- [48]**Parola P, Socolovschi C, Raoult D** Deciphering the relationships between *Rickettsia conorii conorii* and *Rhipicephalus sanguineus* in the ecology and epidemiology of Mediterranean spotted fever. *Ann N Y Acad Sci*2009;1166: 49–54.
- [49] **Socolovschi C, Gaudart J, Bitam I, Huynh TP, Raoult D, Parola P** Why Are There So Few *Rickettsia conorii conorii*-Infected *Rhipicephalus sanguineus* Ticks in the Wild? *PLoS Negl Trop* 2012;6(6): 1697.
- [50]**Levin ML, Killmaster L, Zemtsova G, Grant D, Mumcuoglu KY, Ereemeeva ME, Dasch GA** Incongruent effects of two isolates of *Rickettsia conorii* on the survival of *Rhipicephalus sanguineus* ticks. *Exp Appl Acarol* 2009 ; 49: 347–59.
- [51]**Socolovschi C, Bitam I, Raoult D, Parola P** Transmission of *Rickettsia conorii conorii* in naturally infected *Rhipicephalus sanguineus*. *Clin Microbiol Infect*2009; 15: 319-21.
- [52]**Daniel M, Dusbabek F** Micrometeorological and microhabitats factors affecting maintenance and dissemination of tick-borne diseases in the

- environment. In: Sonenshine DE, editor. Ecological dynamics of tick-borne zoonoses. New York: Oxford University Press. 1994; 91 : 138.
- [53] **Parola, P., Raoult, D.** Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin. Infect. Dis.* 2001 ;32 :897– 928.
- [54] **Herrero-Herrero JI, Ruiz Beltran R, Martin-Sanchez AM, et al.** Mediterranean spotted fever in Salamanca, Spain. Epidemiological study in patients and serosurvey in animals and healthy human population. *Acta Trop* 1989;46:335–50.
- [55] **Gilot B, Laforge ML, Pichot J, et al.** Relationships between the *Rhipicephalus sanguineus* complex ecology and Mediterranean spotted fever epidemiology in France. *Eur J Epidemiol* 1990;6:357–62.
- [56] **Raoult D, Tissot-Dupont H, Caraco P, et al.** Mediterranean spotted fever in Marseille: descriptive epidemiology and the influence climatic factors. *Eur J Epidemiol* 1992;8: 192-7.
- [57] : <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0000338.g005>Published: 2008
- [58] **Anton B, Font B, Munoz T, et al.** Clinical and laboratory characteristics of 144 patients with Mediterranean spotted fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22: 126-8.
- [59] **Jufresa J, Alegre J, Surinach JM, et al.** Study of 86 cases of Mediterranean spotted fever hospitalized at a university hospital. *An Med Interna* 1997;14(7): 328-31.
- [60] **Colomba C, Saporito L, Polara VF, et al.** Mediterranean spotted fever: clinical and laboratory characteristics of 415 Sicilian children. *BMC Infect Dis* 2006;6:60

- [61] **Kuloglu F, Rolain JM, Fournier PE, et al.** First isolation of *Rickettsia conorii* from humans in the Trakya (European) region of Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(8): 609-14.
- [62] **Leone M, Honstettre A, Lepidi H, et al.** Gender effect on *Coxiella burnetii* infection: protective role of 17 β -estradiol. *J Infect Dis* 2004 ; 189(2) : 339-45.
- [63] **Jensenius M, Fournier PE, Raoult D.** Tick-borne rickettsioses in international travellers. *Int J Infect Dis* 2004; 8:139-46.
- [64] : Extrait de www.Lymeaware.fr.
- [65] **Sarih M, Socolovschi C, Boudebouch N, Hassar M, Raoult D, Parola P.** Spotted fever group rickettsiae in ticks, Morocco. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1067–1073.
- [66] **Raoult D, Weiller PJ, Chagnon A, et al.** Mediterranean spotted fever: clinical, laboratory and epidemiological features of 199 cases. *Am J Trop Med Hyg* 1986;35(4):845–50.
- [67] **Cascio 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.
- [68] **Mumcuoglu KY, Keysary A, Gilead L.** Mediterranean spotted fever in Israel: A tick-borne disease. *IMAJ* 2002; 4: 44-9.
- [69] **Raoult D, Jean-Pastor MJ, Xeridat B, Garnier JM, Weiller PJ, Garcin G, et al.** Mediterranean boutonuse fever. A propos of 154 recent cases [in French]. *Ann Dermatol Venereol* 1983; 110 : 909-14.
- [70] **Cahuana A, Losada I, Galceran L, et al.** [Mediterranean boutonuse fever in children. Study of 139 cases]. *An Esp Pediatr* 1984;21:642–7.
- [71] **Raoult D, Arnolds M, Garnier JM, et al.** Fievre boutonuse

- mediterraneenne de l'enfant (à propos de 41 observations). *Med Hyg* 1983;41: 1013-6.
- [72] <http://www.atlas-dermato.org/atlas/Rickettsiosefin.htm>
- [73] *International Journal of Infectious Diseases* 2009; 13 : 227-35.
- [74] **Petra M. Pego, Maria João Pinto, and João Matos Costa.** A Rare Case of Mediterranean Spotted Fever and Encephalitis Raquel Sousa Almeida, Petra 2016 ; 2016 : 3.
- [75] **Sousa R, Franca A, Doria Nobrega S, Belo A, Amaro M, Abreu T, et al.** Host- and microbe-related risk factors for and pathophysiology of fatal *Rickettsia conorii* infection in Portuguese patients. *J Infect Dis.* 2008;198: 576-85.
- [76] **Parola P, Paddock CD, Raoult D.** Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18: 719-56.
- [77] **Alioua, Z., Bourazza, A., Lamsyah, H., Erragragui, Y., Boudi, O., Karouach, K., Ghfir, M., Mossedaq, R. & Sedrati, O.** Neurological feature of Mediterranean spotted fever: a study of four cases. *Rev Med Interne* 2003 ;24 :824-9.
- [78] **Barange K, Meurisse JJ, Marchou B.** Complications neurologiques de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, à propos d'un cas. *Med Mal Infect* 1991;21: 316-8.
- [79] **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.
- [80] **Bitsori M, Galanakis E, Papadakis CE, Sbyrakis S.** Facial nerve palsy associated with *Rickettsia conorii* infection. *Arch Dis Child* 2001; 85:54-5.

- [81] **Benahmed S, Kammoun, Kanoun, Benjemaa M, Maaloul I.** Les modifications électrocardiographiques au cours de la fièvre boutonneuse. *Med Mal Infect* 1996;26:734-5.
- [82] **Ben Mansour N, Barakett N, Hajlaoui N, Haggui A, Filali T, Dahmen R, Fehri W, Haouala H.** [Acute myocarditis complicating Mediterranean spotted fever. A case report]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2014;63 (1): 55-7.
- [83] **Colomba C, Saporito L, Colletti P, Mazzola G, Rubino R, Pampinella D, Titone L.** Atrial fibrillation in Mediterranean spotted fever. *J Med Microbiol.* 2008;57:1424-6.
- [84] **Rovery C, Raoult D.** Mediterranean spotted fever, *Infect Dis Clin North Am*, 2008;22:515-30
- [85] **Khairallah M Ladjimi A, Chakroun M, Messaoud R, Yahia SB, et al.** Posterior segment manifestations of *Rickettsia conorii* infection. *Ophthalmology* 2004; 111 : 529-34.
- [86] **Lukas JR, Egger S, Parschalk B, Stur M** Bilateral small retinal infiltrates during rickettsial infection. *Br J Ophthalmol* 1998; 82 : 1217-8.
- [87] **Beselga D Campos A Castro M Mendes S Campos J et al.** A rare case of retinal artery occlusion in the context of mediterranean spotted Fever. *Case Rep Ophthalmol* 2004;5:22-7.
- [88] **Pinna A.** Ocular manifestations of rickettsiosis: 1. Mediterranean spotted fever: laboratory analysis and case reports. *Int J Med Sci* 2009; 6: 126-7.
- [89] **Pinna A, Sotgiu M, Carta F, Zanetti S, Fadda G** Oculoglandular syndrome in Mediterranean spotted fever acquired through the eye. *Br J Ophthalmol* 1997;81: 172.

- [90] **Alio J, Ruiz-Beltran R, Herrera I, Artola A, Ruiz-Moreno JM** Rickettsial keratitis in a case of Mediterranean spotted fever. *Eur J Ophthalmol* 1992;2 : 41-3.
- [91] https://www.researchgate.net/figure/51752177_fig2_Figure-3-C-Case-2-Anterior-segment-photo-showing-posterior-synechiae-in-the-left-eye
- [92] *Clinical Microbiology and Infection* December 2009 ;15 Supplement 2
- [93] *Ophthalmology* March 2004 ;111 : 3.
- [94] **Nesrine Abroug, Sana Khochtali, Rim Kahloun, Anis Mahmoud, Sonia Attia, M oncef Khairallah.** Ocular Manifestations of Rickettsial Diseas. *J Infect Dis Ther* 2014, 2: 3
- [95] **de Sousa R , Nobrega SD, Bacellar F , et al.** Mediterranean spotted fever in Portugal: risk factors for fatal outcome in 105 hospitalized patients, *Ann N Y Acad Sci* 2003 ;990: 285-94.
- [96] **Amaro M, Bacellar F, Franca A.** Report of eight cases of fatal and severe Mediterranean spotted fever in Portugal, *Ann N Y Acad Sci*, 2003;99:331-43.
- [97] **Pereira MJF, et al.** *BMJ Case Rep* 2013 ; 10 :1136.
- [98] **Leyes M, Gamundi M.** Fiebre botonosa mediterranea. Observaciones sobre 23 casos. *Med Clin (Barc)* 1983;81: 890-2.
- [99] **Marin A, Juarez C.** Astudio clinic-epidemiologico de 164 casos de fiebre botonosa. *Rev Clin Esp* 1985;176:333–9.
- [100] **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.

- [101] **Walker, D. H. & Gear, J. H. S.** 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.
- [102] **Skhiri H, Zellama D, Aloui S, Bouraoui S, et al.** insuffisance rénale aigue au cours de la fièvre boutonneuse méditerranéenne : description de trois observations. *Med Trop* 2004;64: 58-60
- [103] *Arch Clin Cases* 2015; 2(3):108-16.
- [104] **Mansueto P, Vitale G, Cascio A, et al.** New insight into immunity and immunopathology of Rickettsial diseases. *Clin Dev Immunol.* 2012 ; 10 : 1155.
- [105] **George F, Brouqui P, Boffa MC, 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;82:2109-16.
- [106] *Am J Dermatopathol* 2014 ; 36 : 22-5.
- [107] **Larbi Ammari.F , Ben Salem.W , Chebbi.W , Alaya.W , Sfar M.H .** Étude rétrospective portant sur 6 cas de rickettsiose hospitalisés au service de médecine interne de l'hôpital Taher Sfar de Mahdia durant une période de 3 ans (2011–2013) 2014 ;07:410.
- [108] **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.
- [109] **Benhammou B, Balafrej A, Mikou N.** Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne révélée par une atteinte neurologique grave. *Arch Fr Pediatr* 1991 ; 48 : 635-6.

- [110] **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.
- [111] **Charra B, Berrada J, Hachimi A, et al.** Un cas fatal de fièvre boutonneuse méditerranéenne. *Med Mal Infect* 2005 ; 35 : 374-5.
- [112] **A. Benabdellah et al.** / *Pathologie Biologie* 2007 ; 55 : 539-42.
- [113] **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.
- [114] *INFECTION AND IMMUNITY* 2004:2222-8.
- [115] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7624/>
- [116] **Santibáñez S, Portillo A, Santibáñez P.** Usefulness of rickettsial PCR assays for the molecular diagnosis of human Rickettsioses. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31:283-8.
- [117] **Fournier P.E, Raoult D** Suicide PCR on skin biopsy specimens for diagnosis of rickettsioses. *J Clin Microbiol* 2004;42: 3428-34.
- [118] **Karpathy S.E, Hayes E.K, Williams A.M, et al.** Detection of *Rickettsia felis* and *Rickettsia typhi* in an area of California endemic for murine typhus. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(Suppl 2): 218-9.
- [119] **Stein A, Raoult D.** A simple method for amplification of DNA from paraffin-embedded tissues. *Nucl Acids Res* 1992; 20: 5237-8.
- [120] **Anderson BE, Tzianabos T.** Comparative sequence analysis of a genus-common rickettsial antigen gene. *J Bacteriol* 1989; 171 : 5199-201.
- [121] **Wood DO, Williamson LR, Winkler HH, Krause DC.** Nucleotide sequence of the *Rickettsia prowazekii* citrate synthase gene. *J Bacteriol* 1987; 69: 3564-72.

- [122] **Roux V, Raoult D.** Genotypic identification and phylogenetic analysis of the spotted fever group Rickettsiae by pulsed-field gel electrophoresis. *J Bacteriol* 1993; 175: 4895-904.
- [123] Extrait de <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/5/11>
- [124] **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.
- [125] **Drancourt et Raoult.** Antimicrobial therapy of rickettsial spotted fever. In: Raoult D ed. *Antimicrobial agents and intracellular pathogens*. Boca Raton: CRC Press 1993 ; 33 : 139-53.
- [126] *American Journal of Hematology* 2006 ; 81 : 644-7.
- [127] **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: 128-31.
- [128] **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 : 111-6.
- [129] **Raybaud A, Tartaroli MA.** La méningite de la fièvre boutonneuse méditerranéenne (typhus à *Rickettsia conorii*). *Marseille Med* 1965 ; 102 : 317-9.
- [130] OMS groupe de travail Koch's postulates and the etiology of rickettsial diseases. *Bull WHO* 1982; 60: 693-701.
- [131] **Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, et al.** Members of ESCAR (ESCMID Study Group on *Coxiella*, *Anaplasma*, *Rickettsia* and *Bartonella*)

and the European Network for Surveillance of Tick-Borne Diseases. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 1108-32.

[132] **braz J** infect dis 2016; 20(5):511-2.

[133] Tableau : The scheme is constructed by the authors based on personal experience (Popivanova N. et al., 2007; Baltadzhiev I. 2012), and on the experience of many researchers, who have advocated one or other criteria in their publications (Raoult D, et al., 1982; Roullet D, et al., 1986; George F, et al., 1993; Dignat-George F. 1999; Rovey C, et al., 2008.

[134] **Smilack JD**. The tetracyclines. Mayo Clin Proc 1999 : 74 (7): 727-9.

[135] **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 2005 : 2287-95.

[136] **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 (8):1821-30 .

[137] **Lochary ME, Lockhart PB, Williams WT Jr**. Doxycycline and staining of permanent teeth. Pediatr. Infect. Dis. J. 1998 ; 17(5) : 429-31.

[138] **Cascio A, Di Liberto C, D'Angelo M et al**. No findings of dental defects in children treated with minocycline. Antimicrob. Agents Chemother 2004; 48(7) :2739-41 .

[139] **Wildfeuer A, Laufen H, Zimmermann T**. Uptake of azithromycin by various cells and its intracellular activity under in vivo conditions, *Antimicrob Agents Chemother*, 1996;40:75-9.

- [140] **Cascio A, Colomba C, Di Rosa D, et al.** . Efficacy and safety of clarithromycin as treatment for Mediterranean spotted fever in children: a randomized controlled trial, *Clin Infect Dis*, 2001; 33:409-11.
- [141] **Gudiol F, Pallares R, Carratala J et al.** Randomized double-blind evaluation of ciprofloxacin and doxycycline for Mediterranean spotted fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33 : 987-8.
- [142] **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(7): 1677-82.
- [143] **Bella F, Espejo E, Uriz S, Serrano JA, Alegre MD, Tort J.** Randomized trial of 5-day rifampin versus 1-day doxycycline therapy for Mediterranean spotted fever. *J. Infect. Dis.* 1991; 164(2): 433-4.
- [144] *Infect Dis Clin N Am* 2008;22: 515–30.
- [145] **Dantas-Torres, F.** Rocky Mountain spotted fever. *Lancet Infect. Dis.* 2007;7:724–32.
- [146] **Samish, M., Ginsberg, H., Glazer, I.** Biological control of ticks. *Parasitology* 2004;129: 389–403
- [147] **Reis, R.C., Melo, D.R., Perinotto, W.M., Bittencourt, V.R.** Patogenicidade in vitro de formulações fúngicas sobre ninfas e adultos de *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae). *Rev. Bras. Parasitol. Vet* 2005;14:101-5.
- [148] **Valenzuela, J.G.** Exploring tick saliva: from biochemistry to ‘sialomes’ and functional genomics. *Parasitology* 2004;129: 83–94.
- [149] **J. Gray et al.** / *Ticks and Tick-borne Diseases* 2013;4:171-80.

[150] **Christina Due, Wendy Fox, Jolyon M Medlock, Maaike Pietzsch, James G Logan . Tick bite prevention and tick removal 2013;47:7123.**

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جعل صحة مريض هدي في الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 215

سنة: 2017

الحمى الحبيبية

المتوسطة

أطروحة:

.....قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

الآنسة: لبنى العجاتي

المزادة في 31 غشت بتطوان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الحمى، الريكتسيا كونوراي، طفح جلدي، ندبة سوداء، الدوكسيسكلين.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد: ياسين سخسوح

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: مريم شادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيدة: سكينه الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية