

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur

Et de la Recherche Scientifique

Faculté de Médecine de Batna

THESE

Présentée à la Faculté de Médecine de Batna

Pour l'obtention du

Grade de Docteur en Sciences Médicales

Spécialité : Maladies Infectieuses

**LE TYPHUS EXANTHEMATIQUE A BATNA :
ETUDE SEROLOGIQUE ET PLACE PARMIS LES
RICKETTSIOSES ERUPTIVES**

Année Universitaire : 2007-2008

Soutenue le : 10 juin 2008

Docteur MOKRANI Khamsa

Je dédie cette thèse

A la mémoire de ma grand-mère.

A mes parents, que je ne saurai jamais remercier
suffisamment.

A mon mari, pour son aide et son soutien permanent

A mes enfants : Ilyes, Aymen et Maha,

avec toute mon affection.

A mes frères et sœurs

A mes beaux frères et belles sœurs

A mes neveux et nièces

A toute ma famille et belle famille

A tous ceux qui me sont chers

**A monsieur le professeur A. Segueni,
président du jury**

Vos qualités pédagogiques, votre rigueur scientifique et vos compétences de clinicien, sont autant d'exemples à suivre.
Vous nous faites l'honneur de juger ce travail, nous vous en remercions et vous exprimons toute notre reconnaissance.

A monsieur le professeur R. Aït Hamouda

Votre amour pour la science est exceptionnel, exercer à vos côtés ne peut qu'enrichir nos connaissances.

Vous avez accepté de juger ce travail, vous qui êtes un passionné des maladies vectorielles. Soyez assuré de notre profonde gratitude et de notre parfaite considération.

Au professeur H. Bounecer

Votre sens de la méthodologie, votre esprit de synthèse et vos analyses statistiques, ont largement contribué à la réalisation de ce travail. Nous avons été marqués par votre disponibilité et vos qualités humaines.

Vous avez accepté de juger ce travail, soyez assuré de notre reconnaissance et de notre grande estime.

Au professeur M. Dalichaouche

Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse.

Vos conseils, votre extrême rigueur dans la méthodologie et votre esprit clairvoyant ont permis l'aboutissement de ce travail.

Que cette thèse soit le témoignage de notre reconnaissance envers vous.

A ceux qui ont guidé mes premiers pas sur le chemin de
l'infectiologie, aux professeurs des Maladies Infectieuses de
Constantine:

Au professeur A. Aouati

Au professeur A. Segueni

Au professeur M. Dalichaouche

Au professeur D E. Abdenmour

Au professeur A. Gaci

Au professeur A. Oubira

Au professeur M. Messast

A vous tous je dis merci et j'espère être à la hauteur de la
confiance que vous avez toujours placée en moi.

A tout le personnel médical du service des Maladies

Infectieuses de Batna:

Au professeur S. Tebbal

Au professeur H. Mahdjoub

Au docteur B. Amrani

Au docteur S. Hamizi

A tous les médecins résidents du service

Merci pour votre aide et vos encouragements

A tout le personnel du service.

Aux deux chefs de service: N. Drid et R. Messaoudi qui m'ont
beaucoup aidée dans la réalisation des prélèvements de sérum.

A tout le personnel de l'Unité des Rickettsies de Marseille:

Au professeur D. Raoult

Ce travail a pu être réalisé grâce à votre collaboration scientifique, votre aide nous a été précieuse. Nous ne pouvons que vous exprimer notre infinie reconnaissance et notre profond respect.

Au professeur P E. Fournier

Vous avez largement contribué à la réalisation de ce travail. Vous avez toujours su être disponible, attentif et serviable. Vos qualités humaines restent remarquables. Soyez assuré de notre profonde gratitude.

Au docteur P. Parola pour son aide précieuse, au docteur J M.
Rolain, au Docteur F. Gouriet, au docteur L. Houhamdi.

A madame Christine Le Cam qui a procédé à l'analyse
sérologique de tous les sérums.

A tous les techniciens qui ont participé à l'analyse des biopsies
cutanées et des poux.

Aux secrétaires et aux responsables de la bibliothèque: Abdel
et Isabelle.

A tous je dis merci infiniment.

Au docteur I. Bitam de l'Institut Pasteur d'Alger pour son aide et sa gentillesse.

Au personnel de la Direction de la Santé et de la Population qui nous a aidé dans les prélèvements des nomades.

A tous ceux qui ont contribué dans la réalisation de ce travail.

SOMMAIRE

Sommaire	1
1. Introduction	8
II. Objectifs de l'étude	12
III. Connaissances actuelles	14
A. Le typhus exanthématique	14
1. Historique	14
1.1. L'histoire du typhus ou le typhus et l'histoire	14
1.2. Le typhus exanthématique et ses chercheurs	18
1.3. Le typhus exanthématique au cours du XXe siècle	20
1.4. Le typhus exanthématique en Algérie	26
2. Aspects épidémiologiques	35
2.1. La bactérie	35
2.2. Réservoir	36
2.2.1. L'homme	36
2.2.2. Le réservoir sylvatique	36
2.3. Le vecteur : Le pou de corps	37
2.3.1 Classification	37
2.3.2. Physiologie du pou de corps	40
2.3.3. L'infection du pou humain par <i>Rickettsia. Prowazekii</i>	43
2.3.4. Conséquences du parasitisme par les poux	44

2.4. Modes de transmission	46
3. Physiopathologie	47
4. Manifestations cliniques	48
4.1. Le typhus exanthématique dans sa forme éruptive	48
4.2. Formes cliniques	52
4.2.1. Formes bénignes : Le typhus levissimus de Hildebrand	52
4.2.2. Formes compliquées	52
4.2.3. La maladie de Brill-Zinsser	53
4.2.4. Le typhus autochtone des Etats-Unis	55
5. Diagnostic	56
5.1. Les éléments aspécifiques	56
5.2. La sérologie	56
5.2.1. La réaction de Weil-Félix	57
5.2.2. La réaction de fixation du complément	57
5.2.3. Le test d'hémagglutination	57
5.2.4. Le test d'agglutination au latex	57
5.2.5. Le test de microagglutination	58
5.2.6. Le test ELISA	58
5.2.7. La méthode par immunoperoxydase	58
5.2.8. Le test d'immunofluorescence indirecte	58
5.2.9. Le Western blot	59
5.3. Isolement de <i>Rickettsia prowazekii</i>	59
5.4. Détection immunologique	61
5.5. Diagnostic moléculaire	61
5.6. L'immunohistochimie	62

6. Traitement	63
7. Prophylaxie	65
B. Les autres rickettsioses éruptives	68
1. Rappels	68
1.1. Classification	68
1.2. Caractères bactériologiques des rickettsies	70
1.3. Relation arthropodes-rickettsies	72
1.4. Pathogénie et physiopathologie	74
1.5. Réponse immunologique	76
2. Rickettsioses transmises par les puces	77
2.1. Le typhus murin	77
2.2. Pseudo typhus de Californie ou fièvre boutonneuse à puces	80
3. Rickettsioses transmises par les acariens	82
3.1. Typhus des broussailles ou « <i>scrub typhus</i> »	82
3.2. Fièvre vésiculeuse: rickettsiose varicelliforme ou « rickettsialpox »	85
4. Rickettsioses transmises par les tiques	87
4.1. Rappels	87
4.2. Aspects épidémio-cliniques des rickettsioses éruptives transmises par les tiques.	91
4.2.1. La fièvre boutonneuse méditerranéenne	91
4.2.2. La fièvre pourprée des montagnes Rocheuses	98
4.2.3. Typhus sibérien à tique ou « Siberian tick typhus »	101
4.2.4. Fièvre boutonneuse d’Israël ou « Israeli spotted fever »	102
4.2.5. Fièvre à tique du Queensland	103
4.2.6. Fièvre à tique africaine	103
4.2.7. Fièvre boutonneuse japonaise ou fièvre boutonneuse orientale	106
4.2.8. Fièvre boutonneuse d’Astrakhan « Astrakhan spotted fever »	107

4.2.9. La fièvre boutonneuse des îles Flinders	108
4.2.10. L'infection à <i>Rickettsia mongolotimonae</i> ou <i>mongolitimonae</i>	108
4.2.11. L'infection à <i>Rickettsia slovaca</i> ou escarre des forêts	110
4.2.12. L'infection à <i>Rickettsia aeschlimannii</i>	111
4.2.13. L'infection à <i>Rickettsia parkerii</i>	112
4.2.14. L'infection à <i>Rickettsia massiliae</i>	113
4.2.15. L'infection à <i>Rickettsia. heilongjiangensis</i>	113
4.2.16. Typhus à tiques indien	114
4.3. Protection contre les morsures de tiques	118
4.4. Comment dégager une tique fixée sur un homme.....	118
5. Traitement	119
C- Les autres pathogènes transmis par le pou de corps	121
1. La fièvre récurrente à poux	121
2. L'infection à <i>Bartonella quintana</i>	128
IV. Matériels et méthodes	139
1. Cadre de l'étude	139
2. Type d'enquête	143
3. Populations étudiées	143
3.1. Les adultes hospitalisés pour exanthème fébrile d'étiologie indéterminée.....	143
3.2. Les nomades	144
3.3. Les malades hospitalisés en psychiatrie	144
3.4. Les sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans	144
3.5. Les enfants hospitalisés en pédiatrie	145
4. Méthodes d'étude	145
4.1. Recueil des données	145

4.2. Les prélèvements de sérum	145
4.3. Techniques sérologiques utilisées	146
4.3.1. L'immunofluorescence indirecte (IFI)	146
4.3.2. L'adsorption croisée	148
4.3.3. Le Western blot	149
4.4. Les biopsies cutanées	150
4.5. L'analyse des poux	150
4.6. Techniques statistiques employées	150
V. Résultats	151
1. Étude descriptive	151
1.1. Répartition des populations	151
1.2. Le sexe	152
1.2.1. Les adultes hospitalisés pour exanthème fébrile d'étiologie indéterminée.....	152
1.2.2. Les nomades	153
1.2.3. Les malades hospitalisés en psychiatrie	154
1.2.4. Les sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans	155
1.2.5. Les enfants hospitalisés en pédiatrie	156
1.3. L'âge	157
1.3.1. Les adultes hospitalisés pour exanthème fébrile d'étiologie indéterminée.....	157
1.3.2. Les nomades	158
1.3.3. Les malades hospitalisés en psychiatrie	160
1.4. Répartition mensuelle	162
2. Résultats sérologiques	164
2.1. <i>Rickettsia prowazekii</i>	164
2.1.1. Les adultes hospitalisés pour exanthème fébrile d'étiologie indéterminée.....	164

2.1.2. Les autres populations	166
2.1.2.1. Les nomades	166
2.1.2.2. Les malades hospitalisés en psychiatrie	168
2.1.2.3. Les sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans	170
2.1.2.4. Les enfants hospitalisés en pédiatrie	170
2.1.2.5. Analyse statistique des résultats positifs en fonction de l'âge	171
2.2. Les autres rickettsioses éruptives	173
2.3. Les autres pathogènes transmis par le pou de corps	176
2.3.1. <i>Bartonella quintana</i>	176
2.3.1.1. Les nomades	176
2.3.1.2. Les malades hospitalisés en psychiatrie	177
2.3.1.3. Les sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans	178
2.3.1.4. Les enfants hospitalisés en pédiatrie	178
2.3.2. <i>Borrelia recurrentis</i>	179
2.3.2.1. Les nomades	179
2.3.2.2. Les malades hospitalisés en psychiatrie	179
2.3.2.3. Les sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans	179
2.3.2.4. les enfants hospitalisés en pédiatrie.....	179
3. L'analyse des biopsies cutanées	180
4. L'analyse des poux	180
VI. Discussion	181
1. Les limites de l'étude	181
2. Les résultats	184
2.1. <i>Rickettsia prowazekii</i>	184
2.1.1. Les adultes hospitalisés pour exanthème fébrile d'étiologie indéterminée	184

2.1.2. Les autres populations	188
2.2. Les autres rickettsioses éruptives	193
2.3. Les autres pathogènes transmis par le pou de corps	211
2.3.1. <i>Bartonella quintana</i>	211
2.3.2. <i>Borrelia recurrentis</i>	213
2.4. Résumé des résultats	215
VII. Conclusion	217
VIII. Bibliographie	221
IX. Annexes	246
X. Glossaire	280
XI. Abréviations	281

I. Introduction :

A l'aube du XXI^e siècle le combat livré par l'homme contre les microorganismes se poursuit toujours [1,2,3].

La fin du XX^e siècle a été marquée par l'augmentation du nombre de cas identifiés de diphtérie [4,5], de tuberculose [4,5], de choléra [6], de peste et de typhus [7,8]. Les désordres sociopolitiques et économiques vécus par de nombreux pays au cours de cette période ont créé les conditions favorables à la réémergence de ces maladies.

Le typhus exanthématique encore dénommé typhus épidémique, typhus historique, maladie du pou rouge, ou “ louse-borne typhus ” et “ jail fever ” chez les anglo-saxons ; est l'une des maladies qui a particulièrement marqué la fin du siècle dernier par sa réémergence dans certaines régions du monde [7,8]. L'épidémie de typhus exanthématique survenue au Burundi dans les suites de la guerre civile qui a frappé ce pays en 1993, reste la plus importante décrite depuis la deuxième guerre mondiale [8,9,10,11,12,13]. Plus de 100 000 personnes ont été touchées.

Le typhus exanthématique dont le nom dérive d'un mot grec ancien *typhos* qui veut dire fièvre avec stupeur, est due à *Rickettsia prowazekii* (*R. prowazekii*), une bactérie appartenant à la famille des *Rickettsiaceae*. Cette bactérie détermine des lésions de vascularite caractéristiques du « nodule de typhus » ou « nodule de Fraenkel », réaction inflammatoire intense avec polynucléaires, macrophages et cellules lymphoïdes.

Le vecteur de la maladie est le pou de corps : *Pediculus humanus corporis*. Le typhus exanthématique est ainsi favorisé par les conditions épidémiologiques facilitant la pullulation des poux de corps: absence d'hygiène surtout vestimentaire, grande concentration de population (camps de concentration, camps de réfugiés, prisons), froid, promiscuité, dénutrition, pauvreté, famine. La conjonction de ces facteurs explique les

flambées épidémiques contemporaines des guerres, des cataclysmes, des migrations humaines et des conflits sociopolitiques. Mathis a écrit « **Le pou est toujours là comme voulant témoigner de sa fidélité et de son amour des hommes. Dans la misère, les meilleurs amis nous quittent, le pou jamais** » [14].

Cette maladie, transmissible, grave et susceptible de résurgence sous forme de la maladie de Brill-Zinsser, est connue depuis l'antiquité bien que confondue à cette époque avec d'autres affections pestilentielles. Les grands médecins arabes, dont Avicenne et Rhazes, l'ont décrite sous le nom de « maladie du soleil » [15]. Le typhus exanthématique a été jadis responsable d'effroyables pandémies qui ont changé le cours de l'histoire de l'humanité [16,17].

Après les graves épidémies survenues au cours des deux guerres mondiales [16,17], la maladie est devenue rare dans sa forme épidémique et a persisté sous forme de foyers endémiques dans certaines régions montagneuses d'Afrique, d'Asie et d'Amérique centrale et du Sud [18,19,20,21].

L'Algérie a vécu de profonds bouleversements sociopolitiques et économiques au cours des vingt dernières années. Ces perturbations, associées à un exode rural des populations des régions déshéritées, ont été à l'origine d'une dégradation des conditions de vie de certaines populations. La réémergence de quelques maladies en a été la conséquence. C'est ainsi que des foyers de botulisme ont été rapportés à l'est du pays au cours de l'été 1998 ; une épidémie de peste a été rapportée à l'ouest du pays en juin 2003 [22] et le nombre de cas de maladies liées au péril fécal a augmenté à travers tout le pays. L'augmentation du nombre de cas notifiés de coqueluche, de rougeole, de diphtérie et de tuberculose [23,24,25,26,27,28], serait liée à la perturbation des programmes des vaccinations obligatoires.

Les perturbations sociopolitiques et économiques dont a été victime la population, ont créé les conditions favorables à la réémergence du typhus exanthématique qui a profondément marqué l'histoire du pays et la mémoire collective [29,30,31,32]. L'absence de notification de cas de la maladie depuis plusieurs années ne signifie pas que celle-ci a disparu. Aucune étude concernant le typhus exanthématique n'a été réalisée depuis 1970 [15] et aucun cas n'a été déclaré depuis 1976 [33]. La maladie a été de ce fait oubliée et reste méconnue par de nombreux praticiens qui doivent, par manque de moyens de laboratoire pour le diagnostic de confirmation, la confondre avec d'autres causes de fièvre.

Une pré enquête sérologique sur les rickettsioses a été menée entre mai 1997 et août 1999 au service des maladies infectieuses de Batna. 348 sujets ont été prélevés, il s'agit de 145 donneurs de sang, 158 adultes (toute pathologie confondue en de hors des éruptions fébriles), 15 malades présentant une éruption fébrile et 30 enfants hospitalisés en pédiatrie (toute pathologie confondue en dehors des éruptions fébriles).

Les sérums des malades ont été testés en immunofluorescence indirecte (IFI) vis-à-vis de quelques rickettsies du groupe boutonneux pourpré ou “ spotted fever group ” (SFG) : *Rickettsia conorii*, *Rickettsia aeschlimannii*, *Rickettsia felis* et *Rickettsia massiliae* et contre les membres du groupe typhus (TG) : *Rickettsia prowazekii* et *Rickettsia typhi*.

L'analyse des sérums a été réalisée au centre français de référence pour les Rickettsies du Pr. D Raoult à Marseille.

Parmi les 15 malades présentant une éruption fébrile, 10 malades soit **66,66 %**, avaient des marqueurs pour les rickettsies du SFG. Des réactions croisées avec les membres du groupe typhus ont été notées chez 6 malades. L'un d'eux (annexe 2) avait des titres d'anticorps significatifs à 1/128 pour les IgM et 1/2048 pour les IgG, aussi bien pour *R. typhi* que pour *R. prowazekii*.

Les résultats de cette pré enquête et la publication d'un cas de typhus exanthématique en 1999 à Marseille [34], chez un malade d'origine algérienne après son retour d'un séjour à M'sila (ville située à 158 km à l'ouest de Batna) ; ont motivé l'intérêt pour le typhus exanthématique. Cet intérêt a été à l'origine de la réalisation de cette étude sérologique dans le but de rechercher des réservoirs potentiels de la maladie et de déterminer la responsabilité du typhus exanthématique et des autres rickettsioses dans la survenue des exanthèmes fébriles dans la région.

Très peu de choses sont connues sur les rickettsioses en Algérie où les connaissances dans ce domaine sont restées longtemps limitées au typhus exanthématique [15, 35] et à la fièvre boutonneuse méditerranéenne [36].

D'énormes progrès ont cependant été réalisés dans ce domaine à travers le monde. Ces progrès ont permis, grâce à la curiosité et à la qualité de l'observation clinique et au développement des moyens de laboratoire, la description d'un grand nombre de rickettsioses dites émergentes [37,38,39,40,41,42,43]. D'autre part, les progrès réalisés dans le domaine de la paléo microbiologie ont permis d'enrichir les connaissances sur le rôle qu'auraient joué les rickettsioses dans certaines épidémies du passé [44].

Les résultats de cette étude sérologique menée dans une région de l'est algérien, pourraient contribuer à une meilleure connaissance de la situation actuelle des rickettsioses en Algérie.

II. Objectifs de l'étude :

➤ Objectifs principaux :

- **Analyser la situation du typhus exanthématique à Batna** en essayant de :
 - ✓ Déterminer, grâce à une étude sérologique basée sur l'immunofluorescence indirecte (IFI) confirmée, à la demande, par l'adsorption croisée et/ou le Western blot, la responsabilité du typhus exanthématique dans la survenue des exanthèmes fébriles. L'exanthème étant un signe capital au diagnostic de la maladie.
 - ✓ Rechercher un réservoir potentiel de *R. prowazekii* chez les nomades et les malades de psychiatrie, par la mise en évidence en IFI de marqueurs sérologiques de la maladie. Ces deux populations étant exposées, de part leurs conditions de vie, au risque d'infestation par les poux de corps.
 - ✓ Evaluer le risque de résurgence du typhus exanthématique chez les sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans, par la recherche de marqueurs sérologiques de la maladie en IFI. Ces sujets qui auraient vécu dans la région au cours de l'importante épidémie de 1941- 1943, représenteraient ainsi un réservoir potentiel susceptible de résurgence sous forme de la maladie de Brill-Zinsser.
 - ✓ Rechercher des marqueurs sérologiques de *R. prowazekii* par IFI chez la population jeune. La présence de ces marqueurs témoignerait d'une contamination récente.

- **Déterminer la place du typhus exanthématique** parmi les rickettsioses éruptives, anciennes et surtout émergentes et nouvellement décrites, qui existent à Batna.

➤ **Objectif secondaire :**

Identifier par IFI des marqueurs sérologiques pour deux autres pathogènes transmis par le pou de corps: *Bartonella quintana* et *Borrelia recurrentis*.

- Cette identification a concerné particulièrement les populations exposées ou ayant été exposées au risque d'infestation par les poux de corps :
 - Les sujets âgés qui ont vécu les circonstances de guerres favorables à la pullulation de ces ectoparasites.
 - Les nomades et les malades de psychiatrie, dont les conditions de vie restent favorables à l'infestation par *Pediculus humanus corporis*.

- D'autre part les marqueurs sérologiques de *Bartonella quintana* ont été également recherchés chez les enfants hospitalisés en pédiatrie.

III. Connaissances actuelles :

A. Le typhus exanthématique :

1. Historique :

1.1. L'histoire du typhus ou le typhus et l'histoire :

Parmi toutes les maladies que le monde a vécues, très peu ont véritablement marqué l'histoire de l'humanité, le rôle joué par le typhus exanthématique reste capital.

L'histoire du typhus est particulièrement liée à celle de l'homme et de ses batailles. Ayant pris sa place parmi plusieurs maladies infectieuses tel que : peste, variole, tuberculose ; le typhus exanthématique a vraiment déterminé l'issue de plusieurs guerres plus souvent que n'importe quel stratège.

Avec la réserve d'une grande incertitude, de nombreux historiens considèrent que le typhus a été décrit pour la première fois par Thucydide sous le nom de "grande peste d'Athènes" qui dura de 430 à 425 avant J.C et tua près d'un tiers de la population de la ville [16]. L'épidémie est supposée avoir débuté en Ethiopie, elle traversa l'Egypte puis atteignit le port de Piraeus [17].

Pour certains auteurs la description clinique de la grande peste d'Athènes pourrait correspondre à plusieurs maladies à savoir : typhus, variole, peste bubonique, scarlatine, rougeole, typhoïde, grippe, toxic shock syndrome (TSS), ou meningococcémie. Une étude récente réalisée en paléo microbiologie a incriminé la fièvre typhoïde comme cause probable de la peste d'Athènes [45].

Zinsser a merveilleusement rapporté le rôle du typhus dans l'histoire, il note que le premier livre de l'*Epidemion* d'Hippocrate contient une description d'un patient qui pourrait être atteint de typhus [16].

Par ailleurs il faut rappeler que la plupart des chroniques antérieures au XIV^e siècle ne décrivent pas avec précision les symptômes et les maladies épidémiques sont le plus souvent dénommées “peste”, ce qui peut aussi bien correspondre à la peste bubonique, au typhus, à la dysenterie, à la fièvre jaune, au choléra,... Toute maladie épidémique survenant en période de disette, de surpopulation, ou de guerre a donc pu être nommée peste dans les textes anciens. Néanmoins des critères qui doivent avoir perduré, pourraient attribuer au typhus des descriptions cliniques antérieures au XIV^e siècle, il s’agit : du caractère verno-hivernal, des céphalées violentes, de l’éruption maculaire et de la létalité importante.

Entre la grande peste d’Athènes (400 ans avant l’ère chrétienne) et celle de Justinien en 540 après J.C qui semble être une peste bubonique; les descriptions d’épidémies sont rares. L’évêque Saint Cyprien décrit la peste qui ravagea Carthage en 253 après J.C avec tous les caractères du typhus.

C’est au Xe siècle avec les croisades que la peste refait son apparition dans les récits historiques, cependant le manque de descriptions correctes au cours de cette période ne permet ni d’inclure ni d’exclure le typhus comme cause potentielle.

Concernant l’origine du typhus celle-ci reste incertaine. Les historiens s’accordent à penser que le typhus fut rapporté d’Orient ou d’Afrique vers l’Europe durant le premier siècle et qu’il a atteint la péninsule Ibérique au XIV^e siècle ; à partir de là, les explorateurs espagnols peuvent avoir introduit le typhus en Amérique [16,17]. Une autre hypothèse voudrait que les épidémies attribuées au typhus avant le XV^e siècle n’en soient pas et il est

même envisagé que la maladie ait été rapportée des Amériques vers l’Ancien Monde ; les premières épidémies coïncidant avec le retour des explorateurs [16].

Lors du siège de Grenade en 1492, fut décrite pour la première fois en Espagne une éruption fébrile maligne sous le nom de *tabardillo* [16]. La létalité de cette maladie était telle que 17 000 soldats en moururent. La maladie a été décrite comme une fièvre boutonneuse maligne et ressemble aux descriptions modernes des épidémies de typhus [17]. Le *tabardillo* refit son apparition en 1557 et ravagea l’ensemble de la péninsule ibérique jusqu’en 1570. L’apparition du *tabardillo* précéda la conquête de l’Amérique par les espagnols.

Des rapports rendant compte de maladies typhus -like existent en Amérique ; dont aucun n’a été vérifié scientifiquement. C’est ainsi que Cortez (explorateur espagnol) qui débarqua à Vera Cruz en 1519 décrit chez les Aztèques une maladie similaire quoi que plus bénigne nommée : *matlazahuatl* [16].

Le typhus a été décrit par les missionnaires à Mexico en 1545 et par Francisco Bravo en 1570 [16]; cette période suggère l’importation à partir de l’Espagne cependant l’inverse n’est pas exclu. Il reste à déterminer si ce qu’on nomme typhus était alors du typhus épidémique, du typhus murin ou une combinaison des deux. Par la suite, la maladie joua un rôle moins important quoique non négligeable dans les campagnes militaires en Amérique et avec la migration constante des européens en Amérique, le typhus est apparu en de multiples occasions [17].

Durant le XVI^e siècle au moment où la guerre ravageait aussi bien la France que l’Espagne le typhus s’est répandu en Italie. Ce n’est que lors des épidémies italiennes de 1505 et 1528 que la maladie a été décrite avec précision par Fracastoro (Fracastorius) dans

son traité des maladies infectieuses “ *De Contagione et Contagiosis Morbis*”, il met l’accent sur l’exanthème pétéchial “ *lenticulae, vel penticulae aut pesticulae*”, il sépare le typhus des autres maladies pestilentielles, reconnaît sa transmission d’homme à homme et insiste sur le rôle important de la misère, de la famine et des guerres [16].

Girolamo Cardano a également décrit le typhus en 1536 dans son livre “ *De Malo Recentorium Medicorum Usu Libellus*” [17].

Après les épidémies espagnoles du début du XVI^e siècle la maladie s’étendit rapidement à travers l’Europe.

Le typhus était également nommé “ *morbis hungaricus*” la maladie hongroise, dont la notoriété commença en 1542 avec la défaite des Allemands en Hongrie devant les Turcs.

En 1566 durant la campagne de Maximilien II en Hongrie, ses soldats furent atteints de fièvre, de tremblements et d’une éruption pétéchiale dont l’origine ne fait aucun doute. Après que la paix ait été signée, les soldats congédiés ont répandu la maladie à travers l’Europe causant de nombreuses épidémies [16].

Durant tout le XVII^e siècle de multiples épidémies de typhus sont survenues en Europe. La guerre de trente ans débuta en 1618 et provoqua famine et destruction qui firent le lit de nouvelles épidémies de typhus. L’historien Prizing estime que l’Allemagne a alors perdu entre les trois quarts et la moitié de sa population [16].

En 1676, Von Zavorziz écrit son livre sur le typhus appelé : “ *The Infection of Military Camps*” [17].

Par la suite le typhus a été un compagnon constant de l’armée de Napoléon dans toutes les guerres d’Europe ; l’épidémie la plus dévastatrice est celle qui a suivi l’invasion russe ; l’armée de Napoléon a commencé avec 500 000 à 700 000 hommes en 1812 et se restreint à

3 000 en 1813 [17]. La majorité des soldats sont morts de froid et de maladies infectieuses. Une étude récente [44] a incriminé la responsabilité de *R. prowazekii* et *Bartonella quintana* dans le retraite de Napoléon de Russie.

1.2. Le typhus exanthématique et ses chercheurs :

Plusieurs chercheurs se sont intéressés au typhus exanthématique et leurs travaux ont permis d'enrichir les connaissances sur cette maladie qui a hanté l'humanité pendant des siècles et qui continue de marquer son histoire.

- C'est au Montpelliérain Boissier De Sauvages que revient le mérite en 1760 d'avoir dénommé la maladie "typhus exanthématique" du grec "tuphos" pour rappeler l'état de stupeur des malades ; permettant ainsi de différencier le typhus de la typhoïde.
- En 1761 : le médecin suisse Simon André- Tissot classe les maladies infectieuses en fièvre ardentes, putrides, malignes et en fièvre d'accès et il semble qu'en puisse reconnaître le typhus au sein des fièvres malignes.
- En 1836 aux Etats Unis, Gerhard distingue clairement le typhus de la typhoïde sur des données anatomopathologiques, en fait il note à l'autopsie d'un malade décédé de typhus l'absence d'ulcération des plaques de Peyer [17].
- Au milieu du XIXe siècle Murchison en Angleterre complète la description du typhus.
- Les travaux de Popov en 1875 démontrèrent l'existence de granulomes spécifiques dans les petits vaisseaux du cerveau des personnes mortes de l'affection.
- Mochutkovski affirme en 1876 l'existence de l'agent causal dans le sang du malade et le démontre en 1900 à Odessa par auto-inoculation.
- Charles Nicolle reçoit le prix Nobel en 1928 pour sa découverte en 1909 concernant le rôle du pou dans la transmission du typhus. Sa découverte est faite quand il remarque que les patients ne sont plus contagieux après l'hospitalisation (douches et vêtements

changés). Il définit le pou comme : « **un parasite qui accompagne l'homme dans ses déplacements, campe aux relais où il couche, ne s'arrête qu'au seuil de l'hôpital, là où le malade rencontre du savon, de l'eau et du linge propre** » [16].

Il réussit à transmettre la maladie de l'homme au chimpanzé et du chimpanzé au macaque (*Macacus sinicus*) par transmission sanguine, puis de macaque à macaque par l'intermédiaire des poux [46]. En 1911 l'équipe transmet l'infection au cobaye qui devient l'animal de choix pour l'étude du typhus.

- En 1909 Ricketts transmet la maladie aux cobayes et aux singes par inoculation de sang de malades ; en 1910 avec Wilder il distingue avec netteté la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses du typhus exanthématique et étudie ce dernier au Mexique ; il découvre alors le micro-organisme responsable du typhus dans le sang du malade et dans l'intestin du pou. Il meurt du typhus en mai 1910 à l'âge de 39 ans [16].
- 1914 l'austro tchèque Von Prowazek prélève des poux en Serbie où sévit le typhus et constate que 95% de ces poux contiennent le micro-organisme suspect ; il meurt du typhus en 1915 [16].
- Edmond Sergent isole la rickettsie du pou puis de ses déjections en 1914.
- 1916, le brésilien Da Rocha Lima qui étudiait lui aussi le pou donne à l'agent du typhus exanthématique le nom de ses prédécesseurs et l'appela : *Rickettsia prowazekii*.
- 1916 : à Berlin les autrichiens Weil et Félix montrent que certaines souches de protéus X sont agglutinées par le sérum des convalescents du typhus, constituant ainsi le premier test sérologique pour le diagnostic de la maladie.
- 1922 : Wolbach décrit la physiopathologie de la maladie chez l'homme.
- En ce qui concerne la survie de *R. prowazekii* entre les épidémies c'est Nathan Brill qui apporta le plus de connaissances ; en 1910 il décrit une maladie à New York qui a été

par la suite prouvée comme résurgence de typhus épidémique. En fait dès 1898 il rapporte une maladie qui ressemble cliniquement à la fièvre typhoïde et il démontre en 1910 l'absence de réaction de Widal sur les sérums de ces patients [16]. Le nombre de malades augmentant en majorité chez les émigrés d'Europe de l'Est, il suspecte une forme bénigne de typhus.

- En 1912 Anderson et Goldberger infectèrent des singes rhésus avec le sang de patients atteints de la maladie de Brill ; les singes étaient immunisés contre le typhus mexicain et vice-versa [16].
- 1926 : Maxcy postula pour deux formes distinctes de typhus en proposant une forme associée à l'hiver différente d'une forme observée durant les mois d'été [17].
- En 1933, Zinsser et Castaneda isolèrent *R. prowazekii* à partir des cas de maladie de Brill [16].

Zinsser conclut que les cas recrudescent de typhus servaient à maintenir une prévalence endémique de *R. prowazekii*.

- En 1930 : Weigl fabrique le premier vaccin tué [46].
- 1938 : Cox cultiva *Rickettsia prowazekii* sur œuf embryonné et réussit par la suite la culture sur milieu cellulaire [17].
- 1938 : Starzyk démontre que les patients sont infectés par les fèces et non la piqûre des poux [17].
- Le génome de *Rickettsia prowazekii* a été entièrement séquencé par Andersson et al. en 1998 [47].

1.3. Le typhus exanthématique au cours du XXe siècle :

Le typhus est réapparu au cours du XXe siècle durant la première guerre mondiale. L'épidémie débuta en Serbie en novembre 1914 après la très dévastatrice invasion

autrichienne. Major rapporte que 150 000 serbes et entre 30 000 et 60 000 prisonniers autrichiens succombèrent au typhus [16].

De tous les pays d'Europe c'est la Russie qui a certainement le plus souffert du typhus et on estime entre 1917 et 1925 que 25 000 000 de sujets ont contracté le typhus et que 3 000 000 en moururent [16].

La deuxième guerre mondiale a été également accompagnée d'épidémies de typhus exanthématique. En Europe centrale et orientale on retrouve des épidémies des deux côtés des lignes de bataille. Entre 1939 et 1944 il est en Pologne, en Roumanie, en Espagne, en Tunisie, en **Algérie**, en Egypte, en Iran, en Yougoslavie, Japon et Corée ne sont pas épargnés.

C'est au sein des camps de concentration allemands que la maladie a fait le plus de ravages et les prisonniers de ces camps ont fait l'objet de nombreuses "expériences"; 600 prisonniers ont été infectés par du sang de patients typhiques. L'efficacité des vaccins était également testée sur ces prisonniers [16,17].

Le typhus attira l'attention des scientifiques américains durant la seconde guerre mondiale, en 1942 fut créée la commission US du typhus et de nombreuses études furent menées sur le terrain; couplées à l'amélioration des traitements et à la vaccination de masse; elles ont considérablement réduit le nombre des cas dans l'armée américaine. En 1942: 23 000 cas rapportés en Egypte et 77 000 en Afrique du Nord, l'armée américaine n'en rapporte que 30, dont aucun mortel, entre 1942 et 1945 en Afrique du Nord et au Moyen Orient [16].

Le typhus connaît son premier échec devant Naples en octobre 1943, le DDT connu depuis 1874 mais dont Paul Müller à Bâle ne révèle les propriétés insecticides qu'en 1939, arrête nette l'offensive du typhus [16,17]. Le chloramphénicol découvert par Burkholder en

1947 fait rapidement la preuve de son efficacité sur les rickettsies et une ère nouvelle commença pour le typhus exanthématique et les maladies infectieuses.

Depuis la fin de la 2^{ème} guerre mondiale, le typhus a lentement disparu et les cas rapportés d'épidémies étaient d'origine africaine [48]. Seulement quelques cas sporadiques ont été rapportés en Amérique comme au Guatemala [18] et aux Etats-Unis en association avec les écureuils volants [49,50,51].

En 1980 plus de 7 500 cas ont été notifiés à l'OMS [19] (voir tableau N° 1); les cas rapportés provenaient de 8 pays d'Afrique (Burundi, Ethiopie, Gambie, Kenya, Mozambique, Nigeria, Rwanda, Ouganda) et de 6 pays d'Amérique du Sud (Bolivie, Colombie, Costa Rica, Equateur, Pérou, Trinité-et-Tobago). L'incidence est restée élevée en Ethiopie 96,3% du total mondial.

Tableau I: Cas de typhus à poux notifiés à l'OMS, 1980 [19]

	Cas	Décès
Région africaine :		
Burundi	101	9
Ethiopie	7 228	*
Gambie	6	0
Kenya	22	0
Mozambique	8	0
Nigeria	16	1
Rwanda	46	0
Ouganda	5	0
Total	7 432	10
Région des Amériques :		
Bolivie	1	0
Colombie	5	0
Costa Rica	1	0
Equateur	16	0
Pérou	47	8
Trinité et Tobago	4	0
Total	74	8
Région de la Méditerranée orientale	–	–
Région européenne	–	–
Région de l'Asie du Sud-Est	–	–
Région du Pacifique occidental	–	–

* non disponible.

Tableau II: Typhus à poux, cas signalés à l’OMS, 1981-1982 [20]

	1981	1982
Région de l’Afrique :		
Burundi	92	43
Ethiopie	5 448	2 812
Gambie	3	0
Kenya	165	59
Nigeria	34	1
Rwanda	30	42
Ouganda	27	47*
Zaïre	14	30
Zambie	1	0
Zimbabwe	0	2
Total	6 314	3 036
Région des Amériques :		
Bolivie	21	23*
Equateur	5	9+
Guatemala	44	0
Pérou	8	14
Total	78	46

* Total de janvier à mars

+ Total de janvier à mai

NB : - le plus grand nombre de cas a été également rapporté par l’Ethiopie avec une diminution de 17,7 % du nombre de cas par rapport à 1980.
 - Le taux de létalité n’a pas été indiqué.

Tableau III: Typhus à poux notifié à l'OMS, 1983-1984 [21]

	1983	1984
Région africaine		
Burundi	42	21
Ethiopie	1 559	3 759
Gambie	—	—
Kenya	—	—
Nigeria	29	189
Rwanda	128	32
Zaïre	—	—
Zimbabwe	—	—
Total	1 758	4 001
Région des Amériques :		
Bolivie	30	40
Colombie	9	1
Costa Rica	...	—
Equateur	6	4
Mexique	102	...
Pérou	26	25
Total	173	70
Région européenne :		
France	—	1s
Portugal	—	4
Total général	1 931	4 076

... pas d'information

S = cas suspect

NB : La grande majorité des cas ont été enregistrés en Ethiopie (respectivement 81 % et 92 %) et 142 des 3 759 cas de 1984 (soit 3,8 %) ont été mortels.

Durant la période 1981- 1990 : 20 454 cas ont été rapportés à travers le monde ; 69% des cas provenaient d’Ethiopie et 23 % du Nigeria [48].

Par ailleurs et suivant la chute du communisme en 1989, les perturbations sociales ont été associées à des épidémies de typhus en Russie [7].

Durant la guerre civile qui a commencé en 1993 en Afrique centrale et qui a touché le Congo, le Rwanda et le Burundi une épidémie d’infestation par les poux a été suivie par une très importante épidémie de typhus [12]. En 1997 on a estimé à plus de 100 000 le nombre de cas observés dans les camps des réfugiés au Burundi et le taux de mortalité a été estimé à 30 % dans certains centres de santé [12].

Des cas sporadiques ont été rapportés en Afrique du Nord [52] et de petites épidémies ont été rapportées au Pérou en 1998 [53].

1.4. Le typhus exanthématique en Algérie :

En Algérie, le typhus exanthématique était, comme dans toute l’Afrique du Nord, une maladie endémique à poussées épidémiques.

Comme bien d’autres maladies infectieuses, le typhus exanthématique dans les pays où il était endémique, déroulait un cycle pluriannuel ; des poussées épidémiques qui duraient 3 ou 4 ans étaient séparées par des périodes de silence de 8 à 10 ou 12 années pendant lesquelles des cas sporadiques trahissaient seuls la persistance latente d’un réservoir typhique. De nouvelles épidémies éclataient quand les conditions idéales se trouvaient réunies. Parmi celles-ci la sous-alimentation [54,55] qui met l’organisme en état de moindre résistance, mauvaise récolte, disette et famine souvent suivies d’une explosion de typhus ; **“maigre moisson, année de typhus ”** disaient les algériens de l’époque.

Les foyers principaux d’endémicité étaient constitués généralement dans les régions les plus déshéritées et les plus pauvres : hauts plateaux, Aurès et vallée du Cheliff.

L'observation épidémiologique de l'époque coloniale a montré que le typhus exanthématique avait pour principale zone de prédilection le département de Constantine et dans ce département la région des hautes terres qui s'étend entre les monts de Souk Ahras, les monts de Constantine et la chaîne des Bibans d'une part, les monts de Batna et la chaîne du Bou Taleb d'autre part, comme un triangle allongé dont la ligne Souk Ahras- Tébessa formerait la base et la petite ville d'Aumale (Sour El Ghozlane) le sommet [54].

De là la maladie essaimait plus ou moins vite et plus ou moins loin vers le Nord et vers le Sud, vers le littoral et les oasis du Sahara, au hasard des contacts et des mouvements de la population. Les foyers épidémiques secondaires ainsi créés restaient habituellement sporadiques et s'éteignaient rapidement. Le typhus n'a pu s'installer à demeure ni sur le littoral, ni au Sahara, tandis qu'il a pris nettement les attributs d'une maladie autochtone et endémique sur les hauts plateaux constantinois.

Le typhus était également une maladie à évolution cyclique et à rythme saisonnier nettement tranché ; **le maximum des cas se manifestait en mai- juin et le minimum en septembre- octobre** [31].

Les différentes épidémies décrites en Algérie :

L'Algérie a souffert de plusieurs épidémies sévères [31].

- La plus meurtrière a été incontestablement celle de **1868** au cours de laquelle la mortalité a été extrêmement élevée où on a estimé à plus de **200 000** le nombre de décès pour la seule province d'Alger.
- En 1888 : nouvelle épidémie s'étendant sur plusieurs années.
- Réveil du typhus en 1908, 1909, 1910.
- Réapparition du typhus à la fin de la guerre 1914- 1918 ; cette dernière épidémie s'est prolongée jusqu'en 1926. Les premiers cas étaient apparus aux confins du Maroc et les

atteintes avaient progressé d'Ouest en Est jusqu'en Tunisie, envahie secondairement elle aussi. L'année 1921 a été alors la plus éprouvée avec plus de 4 000 cas déclarés et un nombre de décès évalué à plus de 2 000 [31].

Les épidémies de typhus ne manifestaient pas le caractère explosif qu'on pouvait supposer ; les clochers épidémiques constatés tous les 20 ans environ étaient précédés, au cours des années antérieures d'une ascension lente du nombre des cas annuels, la défervescence s'opérait également sur plusieurs années. C'est ainsi que l'épidémie commencée en 1918 a eu son acmé en 1921 et sa terminaison en 1926 avec un total de 13.000 cas.

- Le début de l'épidémie 1941- 1942 -1943 a pu également être situé en 1936, depuis cette date le nombre des cas de typhus anormalement élevé a augmenté sans cesse d'abord assez régulièrement et lentement puis très fortement en 1941 et 1942.

L'épidémie de 1941- 1942- 1943 est incontestablement et de beaucoup avec celle de 1868 la plus importante survenue depuis la conquête de l'Algérie par les français.

Les conditions les plus favorables se sont trouvées réunies en 1941- 1942 pour permettre l'évolution d'une grande épidémie. En 1940 mauvaise récolte à l'origine de famine, par ailleurs insuffisance d'étoffe et pénurie de savon engendrant une extraordinaire pullulation des ectoparasites. Mais ce sont les circonstances particulières des années de guerre qui ont permis à cette épidémie en puissance de prendre subitement des proportions exceptionnelles et ignorées depuis de longues années.

Le résultat a été un chiffre de cas déclarés impressionnant [31] :

- 1936-1940 : **9 806 cas** (contre 2 296 cas durant les cinq ans précédents)
- 1941 : **12 250 cas**
- 1942 : **33 255 cas**
- 1943 : **7 728 cas**

Le nombre total de cas déclarés entre 1941-1943 a été de **53 233 cas** ; alors que le nombre réel de personnes atteintes a été estimé à plus de **300 000** [31].

Aucune partie du pays n'a échappé à l'épidémie étant donné l'importance des mouvements de la population. L'épidémie a obéi incontestablement à une poussée d'Ouest en Est, a atteint la Tunisie et a continué sa progression vers l'Est ; c'est ainsi qu'elle a durement frappé l'Égypte où en 1943 ont été déclarés 40 040 cas ; elle a également gagné la Turquie et l'Iran [31].

Les mesures de prophylaxie appliquées à l'époque étaient basées, jusqu'en 1942, essentiellement sur des mesures d'épouillage réalisées dans les chambres de sulfuration ; cependant trop faible rendement du procédé vu que les parasites étaient détruits et non leurs lentes. Par ailleurs des méthodes de prophylaxie spécifiques avaient également été appliquées comportant :

- une immunisation passive : injection de 5 à 10 cc de sérum de convalescents
- immunisation active, basée sur la vaccination, vaccin vivant de Blanc et Baltazard et vaccin tué de Durand et Giroud.

Au mois de janvier 1943 le directeur de l'International Health Division de la fondation Rockefeller suggère à l'Institut Pasteur d'Algérie (IPA) d'expérimenter pour la destruction des poux, deux produits synthétiques : M.Y.L, l'autre G dénommé plus tard D.D.T.

L'IPA organisa l'expérience (insufflation de la poudre sous les vêtements : à l'encolure, aux poignets et à la ceinture), d'abord dans un groupe pénitentiaire puis dans la commune de l'Arba (commune rurale située à 30 km d'Alger); l'expérience a eu un grand succès [56].

L'expérience de l'Arba effectuée dans le premier trimestre 1943, fut la première démonstration en méditerranée de l'efficacité des poudres insecticides contre les poux.

Les alliés la répétèrent plus tard avec succès à Naples.

Après cette dernière grande épidémie, l'endémie typhique se manifestait dans le pays par quelques cas sporadiques et il est certain que les cas de typhus ne sont pas tous déclarés d'où la difficulté d'établir avec précision la morbidité de l'affection dans le pays.

A partir de 1964 la maladie a semblé prendre à nouveau de l'importance, Daoud attire l'attention sur cette maladie dans sa thèse de 1968 [35] où il rapporte 38 cas de typhus observés en 5 ans (de 1963 à 1967) au CHU El Kettar d'Alger. La majorité des malades étaient originaires des régions situées au sud d'Alger. Il note une augmentation du nombre des cas de 1963 à 1967 (1963 : 1 cas, 1964 : 0, 1965 : 5 cas, 1966 : 5 cas, 1967 : 27 cas) ; avec une **nette prédominance dans la tranche d'âge des 10-30 ans**.

De 1968 à 1970, soit en 3 ans Ayyach Ghassan [15] rapporte dans sa thèse 55 cas de typhus hospitalisés à l'hôpital d'El Kettar à Alger (1968 : 29 cas, 1969 : 15 cas, 1970 : 11 cas).

Les malades étaient originaires en majorité du Titteri (43 cas) ; la maladie semblait garder dans cette région un potentiel endémique presque constant durant les trois années de l'étude ; le reste des malades provenaient d'Alger (7 cas) et de Grande Kabylie (5 cas).

L'étude fait ressortir également une fréquence importante de la maladie chez les malades âgés **de 10 à 30 ans (70%)**.

Concernant l'évolution géographique de la maladie en Algérie durant les années soixante, Ait Khaled et coll. cités par Ayyach Ghassan [15] ont émis en 1969 l'hypothèse selon laquelle cette évolution s'est déroulée de la manière suivante:

- De 1964 à 1967 : le typhus s'étendait du sud vers le nord du pays en suivant les voies du nomadisme.

- En 1968 et à un degré moindre en 1969 les cas de typhus étaient géographiquement disséminés et les foyers se multipliaient ; chaque foyer pouvant évoluer pour son propre compte constituant un risque potentiel d'épidémie.
- En 1970 : les différents foyers semblaient éteints à l'exception de ceux du Titteri en particulier celui de Sour El Ghozlane (ex Aumale).

Par ailleurs, la répartition du typhus au cours de l'année montre que :

- de 1963 à 1967 le typhus présentait un aspect saisonnier caractéristique avec de petites bouffées épidémiques en foyers très limités pendant la saison chaude.
- en 1967 et 1968 : le typhus se rencontrait tout au long de l'année et s'accompagnait d'une extension géographique.
- en 1969 et 1970 : la reprise de l'aspect saisonnier de l'affection.

La diminution du nombre de malades en 1969 et la diminution encore plus nette de sa fréquence en 1970, relèvent des mesures de prophylaxie prises surtout en 1968 :

- * Vaccination massive locorégionale autour des foyers.
- * Désinsectisation massive et systématique au niveau des barrages, des nomades et de leurs bagages.
- * Contrôle fréquent des caravanes par des équipes mobiles, qui essaient de détecter les malades et renouvellent la désinsectisation.

L'hypothèse avancée en 1969 par Ait Khaled et coll. reste vraisemblable. Si pendant longtemps, le typhus pouvait être considéré comme inexistant tout au moins dans le nord du pays, ce résultat était dû à une désinsectisation continue et systématique au niveau des deux barrages établis sur les axes du nomadisme ; l'un entre Aflou et Laghouat près d'Ouled El Farez et l'autre près d'El Kantara [15].

Il semble qu'à partir de 1964, les nomades sahariens, voulant échapper à la désinsectisation, en vinrent à contourner ces barrages et à emprunter des voies secondaires moins fréquentées.

De 1964 à 1967 le typhus remontait plus au nord chaque année pendant la transhumance (cette hypothèse explique le fait apparemment paradoxal de la prédominance estivale de la maladie).

La remontée du typhus, du sud du pays vers le nord est bien nette et contrairement à l'opinion qui était assez répandue à l'époque, le typhus n'est pas absent du Sahara ; chaque épidémie sérieuse survenant dans le nord s'accompagnait de l'éclosion de multiples foyers sahariens. Le fait que ceux-ci soient situés sur les grandes voies de communication sahariennes et soient tous répartis au-dessus d'une certaine latitude (27° N) est bien en faveur d'un typhus exogène venu du nord. Cependant, l'existence de bouffées inter-épidémiques sporadiques dans certains de ces foyers, comme celle de 1966 [32] à Bahmeur (20 km au sud d'Adrar) où une trentaine de personnes ont été atteintes dont 6 cas mortels, tendrait à prouver l'existence d'une endémie typhique proprement saharienne ; ce qui a été étayé par la constatation sérologique rapportée en 1967-1968 par Neel et coll. (sur 105 prélèvements effectués aussi bien sur enfants que sur adultes 30 % se sont avérés positifs en déviation du complément) [32].

D'autres sérologies significatives ont été observées au Hoggar à Tamanrasset et dans les villages du Tit et d'Amsel, en 1968 [32].

Tableau IV: Cas de typhus signalés dans la Saoura [32]

	<u>1905-1915</u>	1915-1920	<u>1920-1925</u>	1925-1930	1930-1935	1935-1940	<u>1940-1945</u>	1945-1950	1950-1955	1955-1965	1965-1970
Beni-ounif	+	+		+			+	+			
Bechar (*)							+	+			
Taghit (*)				+			+				
Beni-Abbes (*)						+	+				
Timimoun (Gourara) (*)							+	+			
Adrar (Touat)							+	+		+	+

Les périodes correspondant aux grandes épidémies sont soulignées.

(*) Absence de renseignements précis, antérieure aux premiers cas mentionnés.

Tableau V: Cas de typhus signalés dans les Oasis [32]

	<u>1905-1915</u>	1915-1920	<u>1920-1925</u>	1925-1930	1930-1935	1935-1940	<u>1940-1945</u>	1945-1950	1950-1955	1955-1965	1965-1970
El-Oued (Souf)			+	+	+	+	+				
Ouargla	+		+				+	+			
Laghouat	+	+	+				+				
Ghardaïa (Mzab)	+		+				+				
El Goléa								+			

Les périodes correspondant aux grandes épidémies sont soulignées.

NB : pour la seule période (1941-1945), 12 000 cas de typhus ont été déclarés dans le Sud dont 3 000 décès, contre 53 000 cas déclarés dans le Nord dont 12 000 décès, soit un rapport de 1 à 4 environ ; alors que le rapport des populations du Sud et du Nord était de l'ordre de 1 à 10.

Tableau VI: Les cas de typhus déclarés par le ministère de la santé entre 1963-1984 [33]

Année	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974
Nombre	20	25	38	8	46	22	34	17	46	15	1	7

Année	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984
Nombre	5	2	0	0	0	0	0	0	0	0

- **En 1998** : un émigré d'origine algérienne âgé de 65 ans est hospitalisé à Marseille, après son retour d'un séjour de 3 mois à M'sila. Le diagnostic de typhus exanthématique est confirmé par IFI, PCR et culture de prélèvements sanguins [34,57].

2. Aspects épidémiologiques :

2.1. La bactérie :

Rickettsia prowazekii appartient à l'ordre des *Rickettsiales* qui comporte de petites bactéries Gram négatif qui retiennent la fushine basique une fois colorées par la méthode de Gimenez et se développent en stricte association avec les cellules eucaryotes [18].

Cette bactérie vit à l'intérieur des cellules hôtes, les cellules endothéliales, au niveau du cytoplasme sans être incluse dans une vacuole, elle appartient au groupe typhus avec *R. typhi* l'agent du typhus murin.

Le génome de *Rickettsia prowazekii* est un petit chromosome circulaire constitué de 1 111 523 paires de bases [47] et ne contient que 834 gènes (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 [58]).

C'est une bactérie coccobacillaire pléomorphique qui peut filamenter. Elle se divise par scission binaire.

Parmi les immunogènes principaux des rickettsies du groupe typhus la protéine rOmpB qui représente 15 % du capital protéique de ces bactéries et elle est caractérisée par des épitopes spécifiques d'espèces.

R. prowazekii est très sensible aux agents physicochimiques mais se conserve parfaitement à - 80 °C et peut survivre quelques jours à 0 °C.

2.2. Réservoir :

2.2.1. L'homme :

L'homme malade est le principal réservoir naturel de *R. prowazekii*.

Pour infecter les poux et permettre la transmission de *R. prowazekii*, une bactériémie prolongée doit se produire chez l'homme.

R. prowazekii n'est pas éradiquée du corps humain à la guérison clinique de l'infection, Nicolle a signalé qu'on pouvait observer une bactériémie asymptomatique et chronique à *R. prowazekii* [18].

La bactérie réapparaît chez les patients immunodéprimés sous forme d'une rechute associée à une bactériémie connue sous le nom de « maladie de Brill-Zinsser ».

Les personnes souffrant de cette maladie permettent la survie inter épidémique de *R. prowazekii*, si une personne développant une résurgence est simultanément infestée par des poux un foyer épidémique à *R. prowazekii* peut se déclarer.

Par conséquent jusqu'à la mort de tous les hommes qui ont contracté le typhus, cette maladie peut constituer une véritable menace pour l'humanité. Ce fait a été observé au Burundi où après 12 ans d'absence, une énorme épidémie de typhus a fait suite à une épidémie de poux de corps observée dans les camps de réfugiés [12]. Le même phénomène a été observé après une épidémie de poux de corps dans un établissement psychiatrique en Russie [7].

2.2.2. Le réservoir sylvatique :

Un réservoir sylvatique a été également décrit, c'est ainsi que Bozeman et al. ont pu isoler *R. prowazekii* d'écureuils volants orientaux (*Glaucomys volans volans*) aux Etats-Unis [59].

Les souches isolées de ces écureuils volants avaient les mêmes propriétés antigéniques que les souches de références de *R. prowazekii* d'origine humaine.

Sonenshine et al. ont démontré par la suite que les poux et les puces (*Neohaematopinus sciuropteri* ou *Orchopeas howardii*) prélevés sur des écureuils volants en Virginie étaient infectés par *R. prowazekii* [60].

La majorité des cas humains décrits ont été observés à l'est du Mississippi où ces écureuils volants sont prévalents.

2.3. Le vecteur : le pou de corps :

2.3.1 Classification :

Les poux sont des insectes sans ailes très spécifiques d'hôte.

3 000 espèces de poux sont décrites [61] et appartiennent tous à l'ordre des *Phthiraptea* qui est divisé en quatre groupes : *Rhyncophytirina*, *Amblycera*, *Ischocera* et *Anoplura* ("sucking lice" ou poux suceurs).

Anoplura sont des ectoparasites hématophages obligatoires et permanents des mammifères et près de 500 espèces sont reconnues comme des parasites de la plupart des mammifères terrestres, y compris l'homme.

Les poux ont été reconnus comme des parasites humains depuis des milliers d'années c'est ainsi que des poux et des lentes ont été identifiés sur des momies égyptiennes âgées de plus de 5 000 ans, sur les corps conservés de Pompéi et sur des Incas précolombiens. On suppose que les mammifères hôtes et leurs parasites ont co-évolué depuis la fin de la période du crétacé [18,61]; c'est pour cela que les poux ont fréquemment été utilisés comme paradigme de la co-évolution hôte parasite puisqu'ils sont toujours strictement associés à leurs hôtes spécifiques [61].

Actuellement 3 espèces de poux sont associées à l'homme et sont décrites en fonction de leur localisation :

- Le pou du pubis (ou "morpion") appelé *Phthirus pubis* qui appartient à la famille des *Phthiridae* retrouvé sur les poils pubiens (des localisations atypiques sont décrites : sourcils et cils), il est morphologiquement différent des autres poux et est responsable de la phtiriase humaine, maladie sexuellement transmissible.

La famille des *Pediculidae* comprend le pou de corps et le pou de tête.

- Le pou de tête ou *Pediculus humanus capitis* est responsable de la pédiculose humaine du cuir chevelu et peut toucher toutes les classes sociales.
- Le pou de corps *Pediculus humanus corporis* est responsable de la pédiculose humaine corporelle, il se multiplie quand les conditions de froid et de manque d'hygiène sont présentes. Sa prévalence reflète le niveau socio-économique de la société.

La classification des poux de tête et de corps humain en une seule espèce ou en deux espèces différentes reste un objet de controverse. Initialement il a été suggéré que le pou de tête était l'ancêtre du pou de corps qui a envahi les vêtements lorsque les hommes ont commencé à se vêtir.

Au début, la description et la classification phylogénétique des poux humains étaient le plus souvent basées sur leurs critères morphologiques. Les deux espèces partagent beaucoup de caractéristiques anatomiques communes, la tête est courte et resserrée avec deux antennes dont chacune est formée de 5 segments. Le thorax est compact et l'abdomen qui contient sept segments est long et membraneux. La cuticule peut être colorée et le degré de coloration peut refléter la couleur de la peau de son hôte.

Bien que les deux poux soient similaires anatomiquement, on peut les distinguer en se basant sur les segmentations abdominales qui sont plus claires chez le pou de corps et qui

peuvent aussi exhiber des régions pigmentées noires sur les côtés du thorax. Des différences dans la longueur des premiers tibias ont été également observées.

En théorie les poux de tête et de corps sont génétiquement compatibles mais il est peu probable qu'ils se rencontrent dans la nature. Les poux de tête restent sur le cuir chevelu et les poux de corps sur le corps ou dans les vêtements.

Au cours des dernières années plusieurs études phylogénétiques ont été conduites sur les poux [61]. Les gènes codant l'ARNr 18S, le facteur d'élongation 1 α (EF-1 α) et le gène codant la cytochrome oxydase I (COI) ont été démontrés pour être des outils phylogéniques valables pour les *Phthiraptera*.

Afin d'étudier la phylogénie des poux humains, une étude basée sur l'analyse des 3 gènes précédemment cités a été menée à l'Unité des Rickettsies de Marseille sur 155 poux humains du genre *Pediculus* (de corps et de tête) collectés au niveau de 13 zones géographiques [61]

Cette analyse a montré que la première divergence des poux était entre les poux d'Afrique Sub-Saharienne et ceux des autres régions géographiques du monde (Amérique, Europe, Afrique du Nord et Asie). De plus à l'intérieur de chacun de ces deux groupes une séparation supplémentaire entre pou de tête et de corps a été trouvée. Ces résultats rendent l'hypothèse que l'Asie ait été la source des poux humains peu probable.

L'infestation par le pou de corps est cosmopolite mais n'est présente qu'au sein des populations défavorisées vivant dans des conditions sanitaires précaires :

- les "Sans Domicile Fixe" dans les pays occidentaux
- les réfugiés en situation de guerre, déclin des conditions sociales et hygiéniques provoqué par l'instabilité économique, les catastrophes naturelles et les guerres.

Les foyers permanents des poux de corps se situent dans les régions à climat froid où les habitants doivent porter des couches multiples de vêtements. De telles populations se rencontrent dans les régions montagneuses des pays des zones intertropicales en Afrique (Ethiopie, Burundi et Rwanda), en Asie Centrale (Népal et Tibet) et en Amérique (Pérou).

Dans ces trois régions la prévalence des poux de corps augmente avec l'altitude comme cela a été observé en Ethiopie [18], au Burundi [11,12] et au Pérou [53].

En dehors des périodes de crise, les foyers naturels des poux de corps persistent et se réduisent lentement.

Les hommes et les femmes semblent être susceptibles d'une manière égale à l'infestation.

De grandes épidémies de poux de corps ont été associées aux guerres civiles au Burundi, Rwanda et Zaïre [8,62]. Pendant ces épidémies il a été estimé que le taux d'infestation par les poux a fréquemment atteint 90 à 100%.

2.3.2. Physiologie du pou de corps :

Le pou de corps mesure 2 à 4 mm de long, il est allongé et aplati ; son cycle de vie commence par un œuf ou lente (ovoïde, 1mm environ de longueur) pondue dans les plis des vêtements.

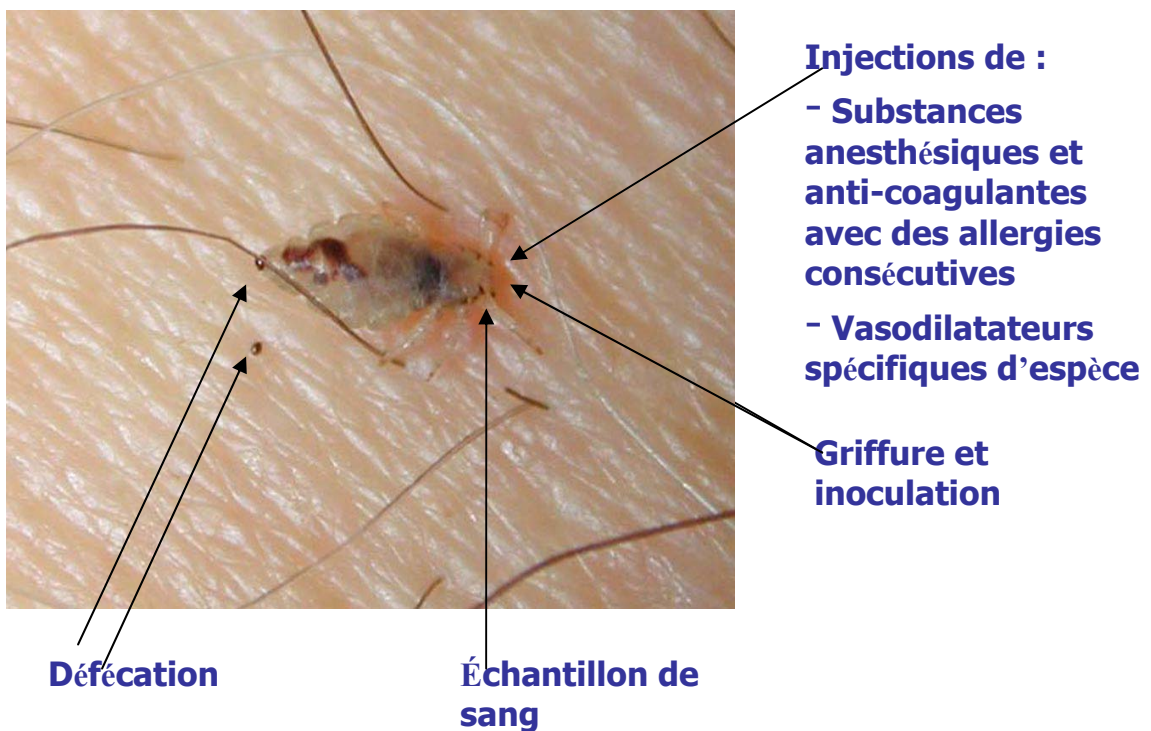
Etant donné que le pou de corps est très sensible au froid, les œufs sont habituellement attachés aux vêtements à proximité de la peau. Les sous-vêtements et les ceintures des pantalons ou des jupes sont ainsi les meilleurs endroits pour rechercher les poux ou leurs œufs [12,53].

Les lentes sont maintenues en place sur les vêtements par une substance adhésive produite par la glande accessoire de la mère.

Quand ils sont maintenus à température constante, les œufs éclosent en 6 à 9 jours après leur ponte. La larve se déplace immédiatement sur la peau pour se nourrir avant de

retourner dans les vêtements jusqu'au repas sanguin suivant. Typiquement le pou mange **5 fois** par jour par cathétérisme d'un capillaire sanguin : **solénophagie** et ceci après avoir injecté des vasodilatateurs spécifiques d'espèce et des substances anesthésiques et anti-coagulantes, à l'origine de phénomènes allergiques ultérieurs (figure 1).

Figure 1 : Alimentation du pou [63]



Le pou mue 3 fois pendant sa vie, habituellement au **3^{ème}**, **5^{ème}** et **10^{ème}** jour après éclosion (le jeune pou a une forme très proche de celle de l'adulte : **insecte hétérométabole**) ; après la dernière mue le pou mature peut typiquement vivre encore **20 jours**.

La digestion du repas sanguin est rapide. Les érythrocytes sont rapidement hémolysés et restent liquéfiés. L'intestin est susceptible de se rompre et le pou peut devenir entièrement rouge par diffusion du contenu intestinal dans l'hémolymphe [18]. Ce phénomène est plus fréquemment rencontré lorsque les poux sont infectés par *R. prowazekii* car sa multiplication intra cellulaire provoque la rupture du tube digestif [18,64].

Les matières fécales du pou de corps sont poudreuses et extrêmement sèches avec seulement 2 % d'humidité et peuvent contenir des bactéries potentiellement pathogènes pour l'homme notamment en aérosol.

Les femelles pondent environ **8 œufs par jour**.

La densité des poux est variable, habituellement seulement quelques poux sont observés sur le même hôte bien que des rapports historiques aient mentionné l'infestation de personnes par "des milliers de poux" [31].

Théoriquement un couple de poux peut générer **200** poux pendant sa **durée de vie de 1 mois** ; Evans et Smith ont observé qu'une population de poux peut augmenter de près de 11 % par jour [18] mais ce taux est rarement observé et bien que simplement théorique ce calcul montre comment une épidémie d'infestation par les poux pourrait se développer aussi rapidement.

L'humidité est un facteur essentiel pour les poux qui sont très sensibles à la déshydratation rapide. L'humidité optimale pour la survie des poux est de **70 à 90 %**, les poux ne peuvent pas survivre quand cette valeur est **inférieure à 40 %** [18]. Sous les conditions d'humidité extrêmement élevées, les fèces des poux deviennent collants et peuvent faire adhérer le pou aux vêtements.

Le repas sanguin est la seule méthode d'hydratation du pou. Le petit diamètre du proboscis empêche la prise rapide du sang au cours du repas par conséquent **de courts repas sanguins, fréquents et répétés sont nécessaires**.

La température influence fortement la physiologie du pou. Les poux de laboratoire préfèrent une température entre 29 et 32°C. Dans la nature les poux sont capables de maintenir cette gamme de température en se nichant dans les vêtements, cependant si l'hôte devient très chaud à cause de la fièvre ou après un exercice intense, les poux le quittent [18].

Le pou de corps **meurt à 50°C** et cette température est importante lors du lavage des vêtements puisque **l'utilisation seule de l'eau et du savon ne les tue pas**.

Bien que les oeufs supportent bien les températures basses, leur durée de vie naturelle dépasse rarement 16 jours [18].

2.3.3. L'infection du pou humain par *R. prowazekii* :

Le pou acquiert *R. prowazekii* au cours d'un repas sanguin sur un homme infecté (souffrant de typhus ou de la maladie de Brill-Zinsser) mais **ne devient infectieux que 5 à 7 jours plus tard** [18,64].

Chez le pou quand les bactéries sont ingérées avec le repas sanguin, elles infectent les cellules épithéliales du tube digestif du pou en priorité l'estomac et se multiplient rapidement. Les cellules épithéliales intestinales infectées éclatent du fait de la multiplication de *R. prowazekii* et libèrent des rickettsies dans la lumière intestinale. Par la suite des quantités massives de rickettsies sont relarguées dans les fèces où elles peuvent rester infectieuses pendant **au moins 100 jours** [18].

Etant donné que les cellules épithéliales lésées ne sont pas remplacées, l'infection par *R. prowazekii* conduit à la mort du pou. La rupture de l'épithélium digestif permet au sang de passer à travers l'intestin dans l'hémolymphe et le pou devient rouge ; le typhus épidémique a été également appelé « **la maladie du pou rouge** » (voir figure N°2). Le pou ne constitue donc qu'un vecteur qui ne porte le germe **qu'1 à 3 semaines** [12,64].

Figure 2 : Pou rouge [64]



Figure 2. *Rickettsia prowazekii*-infected (A) or -uninfected (B) dead *Pediculus humanus corporis*. The infected louse presents a red color and rectorrhagia.

2.3.4. Conséquences du parasitisme par les poux :

L'infestation par les poux de corps doit être considérée comme une maladie par elle-même.

Le parasitisme par les poux de corps est connu sous le nom de "pédiculose".

Le nombre de morsures de poux peut être étonnement élevé, une personne infestée par les poux peut être parasitée par plusieurs centaines ou milliers de poux dont chacun pique 5 fois par jour. Comme les autres insectes piqueurs, le pou injecte des protéines biologiquement actives contenant un anticoagulant et un anesthésique. Ces antigènes provoquent une réaction allergique dans un **délai de 3 à 4 semaines** ce qui déclenche un prurit. Les lésions de grattage peuvent avoir comme conséquence des cicatrices définitives et des surinfections fréquentes en particulier à staphylocoques [65,66].

Les régions fortement piquées tel que la base du thorax, l'aîne et les flancs peuvent devenir plus foncées; cette coloration caractéristique de la peau a été appelée « **mélanodermie des vagabonds** » [65,67,68].

Parfois une symptomatologie plus importante se manifeste apparaissant plusieurs semaines à plusieurs mois après le début du parasitisme, associant de la fièvre, des céphalées, une éruption et des myalgies et lorsque des sujets sont sévèrement parasités pendant des mois une allergie aux fèces des poux peut se développer.

Comme avec beaucoup d'autres maladies infectieuses, il a été annoncé que les poux disparaîtraient lentement pendant la progression de la civilisation et l'amélioration des conditions d'hygiène. Cependant les poux représentent toujours une menace importante pour l'humanité. Le pou de tête a proliféré dans tous les pays et le pou de corps est actuellement réémergent ; en fait les guerres et les changements sociaux ont favorisé l'augmentation rapide du nombre de poux de corps.

La menace posée par le pou de corps n'est pas liée directement au pou lui-même, mais aux infections humaines réémergentes et émergentes transmises par le pou : le typhus exanthématique, la fièvre récurrente à poux et les infections à *Bartonella quintana*.

Plusieurs bactéries peuvent infecter le même pou comme il a été observé pour

B. quintana et *R. prowazekii* dans les colonies de poux de laboratoire et dans la nature [18,11].

Dans les conditions naturelles, seul le pou de corps a été impliqué comme vecteur de ces maladies malgré le fait que les deux autres poux humains, le pou de tête et le pou pubien peuvent se révéler en laboratoire des vecteurs compétents [18].

2.4. Modes de transmission :

- La transmission de *R. prowazekii* par le pou aux êtres humains se produit par la contamination du site de la piqûre ou des lésions de grattage par les fèces de poux contenant des rickettsies vivantes, ou par la contamination des conjonctives ou des muqueuses avec des poux écrasés ou des fèces excrétés par les poux infectés.

La transmission du pou d'homme à homme nécessite promiscuité, froid et manque d'hygiène.

Les déjections des poux sont extrêmement sèches, leur contenu en eau atteint seulement 2 % ce qui explique que les fèces de poux sont observés sous forme de poudre et sont particulièrement contagieux en aérosol.

L'infestation par des aérosols contaminés a été rapportée et elle constitue le risque majeur pour les médecins et a déjà fait payer un lourd tribut aux chercheurs [46].

R. prowazekii est actuellement considérée par le « Center of Diseases Control » aux USA comme un agent de bioterrorisme potentiel. La bactérie a d'ailleurs été expérimentée dans cet usage par les japonais en Mandchourie pendant la dernière guerre mondiale et a été très largement testée en URSS [69].

- Le mécanisme exact de transmission de *R. prowazekii* des écureuils volants à l'homme n'est pas clairement établi ; plusieurs hypothèses ont été émises, parmi elles inhalation ou introduction directe à travers une peau lésée ou à travers les muqueuses de fèces infectés de poux ou de puces d'écureuils volants ; ou par le biais de piqûres de puces infectées [70,71]. Cependant aucun de ces mécanismes n'a été retenu de façon formelle.

3. Physiopathologie :

Après inoculation à l'homme, *R. prowazekii* se propage par l'intermédiaire de la circulation sanguine et une rickettsiémie se produit.

R. prowazekii va atteindre sa cellule cible, la cellule endothéliale vasculaire ; le site de pénétration cellulaire serait un récepteur cholestérolique sur lequel une phospholipase rickettsienne aurait une action inductrice de la phagocytose [17,72].

Au niveau de la cellule endothéliale la bactérie va se multiplier par scissiparité dans le cytoplasme et reste immobile car ne polymérisant pas ou peu les filaments d'actine [72].

Il a été montré que *R. prowazekii* ne produit pas un effet cytopathique aussi important que celui des rickettsies du groupe boutonneux en culture cellulaire. La destruction de la cellule semble être due à des dommages physiques lorsque cette densité devient trop importante [72].

Il en résulte une vascularite des capillaires, des artères et des veines de petit calibre.

Une thrombose du vaisseau apparaît, liée à une diminution de l'expression par les cellules endothéliales de thrombomoduline, relargage de facteur de Von Willebrand par les cellules stimulées et/ou endommagées, sécrétion de cytokines solubles ; par ailleurs l'adhérence des plaquettes aux cellules endothéliales est augmentée [72].

Une infiltration périvasculaire par les lymphocytes, les plasmocytes, les histiocytes et les polynucléaires peut aboutir à la nécrose du vaisseau.

Ces lésions peuvent se produire au niveau du système nerveux central où elles s'appellent « **les nodules du typhus** ».

Du fait que la vascularite soit généralisée n'importe quel organe peut être touché. Si la thrombose locale s'étend, une gangrène sèche des extrémités peut s'observer.

Le rôle des toxines bactériennes est discuté mais *R. prowazekii* possède une activité hémolytique considérable.

La prolifération des rickettsies à l'intérieur des cellules endothéliales va aboutir à leur éclatement et les rickettsies vivantes sont alors libérées dans la circulation.

Les dommages cellulaires ont pour conséquence tous les signes pathologiques des rickettsioses : vascularite diffuse, augmentation de la perméabilité vasculaire avec œdème, activation des mécanismes humoraux inflammatoires et des mécanismes de coagulation.

En outre les dommages endothéliaux mènent à la rupture de l'intégrité vasculaire qui se manifeste par des foyers microscopiques et macroscopiques d'hémorragies [18].

La thrombopénie survient souvent chez les patients présentant une maladie avancée et grave.

Un certain nombre de *Rickettsia prowazekii* persiste dans l'organisme d'anciens typhiques, véritables porteurs asymptomatiques. Tout facteur physiologique favorisant une dépression du système immunitaire telle la malnutrition, les mauvaises conditions de vie en général font que la rickettsiémie augmente progressivement jusqu'à l'apparition des signes cliniques du typhus. C'est la maladie de Brill-Zinsser qui peut servir de point de départ aux épidémies de typhus quand les conditions épidémiologiques et environnementales s'y prêtent [12].

4. Manifestations cliniques :

4.1. Le typhus exanthématique dans sa forme éruptive:

▪ L'incubation :

La période d'incubation varie habituellement de 10 à 14 jours (extrêmes 8 à 30 jours) [13]. Pendant cette période, la majorité des patients développent des symptômes vagues à type d'une sensation de malaise, d'une légère asthénie ainsi que des céphalées frontales intermittentes avant le début réel de la maladie.

▪ **Le début :**

Il est connu pour sa brutalité. L'invasion associe un frisson solennel, une fièvre supérieure à 38°C (100 %) en plateau (les frissons sont rares ou absents), des céphalées intenses (100 %) frontales ou rétro-orbitaires responsables de photophobie, arthromyalgies prédominant aux membres inférieurs dans 50 à 100 %, faisant prendre au patient une attitude antalgique caractéristique dénommée *Sutama* au Burundi qui veut dire « accroupis-toi » [11,12,13]; en effet ces arthromyalgies des membres inférieurs empêchent les malades de marcher et leur font prendre régulièrement une position accroupie qui est antalgique; par ailleurs le patient est somnolent, parfois confus, le visage a un aspect vultueux (53 %) [48]; et les conjonctives sont injectées.

▪ **La période d'état:**

La période d'état est caractérisée par trois ordres de signes :

- un syndrome infectieux sévère
- un exanthème caractéristique.
- un tufos intense

➤ **Les signes généraux :** la température est en plateau à 40°C avec de légères rémissions matinales, le pouls est rapide non dissocié, la tension artérielle est basse ; la déshydratation est fréquente, les urines rares. Ces signes généraux s'accompagnent d'un amaigrissement rapide et important.

➤ **Les signes cutanés :**

L'exanthème est caractéristique par sa date d'apparition, sa topographie et son mode évolutif; il apparaît 3 à 5 jours après le début de la maladie.

L'éruption manque rarement, sa fréquence varie entre 20% et 40 % selon les auteurs [11,48] ; il s'agit d'un exanthème maculaire, maculopapulaire ou pétéchial qui respecte des espaces de peau saine.

Lorsqu'il existe, ce signe cutané qui a donné le nom à la maladie, est capital car il évoque à lui seul la possibilité d'un typhus exanthématique.

L'exanthème débute au sommet du thorax, puis atteint l'abdomen et ensuite les membres. Au début il s'agit d'éléments maculeux, de couleur rosée, de la taille de la tête d'une épingle, s'effaçant à la vitro pression. Après quelques jours d'évolution, l'éruption devient purpurique et se généralise. La face, la paume des mains et la plante des pieds sont en règle épargnées. L'éruption peut être difficile à détecter chez les personnes à peau noire 5% à 29 % des cas [13]. Elle évolue vers la desquamation au bout d'une dizaine de jours sans laisser de cicatrice.

A l'exanthème s'associe un énanthème formé de petits éléments pétéchiaux siégeant sur le voile du palais et plus particulièrement sur la luette. C'est le piqueté hémorragique de Vinokourof [35].

La conjonctivite est souvent observée.

➤ **Les signes neurologiques :**

Le typhos se constitue progressivement et devient maximum à la fin du premier septénaire, il précède de quelques jours l'exanthème. Le malade est stuporeux, le regard hagard et lointain ; il est indifférent à son entourage. Au maximum le typhos confine au coma.

Les troubles mentaux dominant souvent le tableau clinique, même lorsqu'il s'agit des cas les plus bénins et aident beaucoup au diagnostic. Dès les premiers jours sont notés insomnie, agitation nocturne et hallucinations ce qui a fait appeler la maladie par les

algériens au cours des épidémies vécues au début du XXe siècle « **la fièvre ou maladie folle** » “ حمى مهبولة ” [29]. L’alternance d’état d’excitation et de stupeur semblait caractéristique aux anciens auteurs.

La perte de l’ouïe par atteinte du nerf acoustique n’est pas rare. Un syndrome méningé, une hémiplégie, une somnolence voire même un coma 4 % des cas [11], peuvent être observés.

➤ **Signes digestifs** : nausées, douleurs abdominales, constipation, vomissements, diarrhées et une splénomégalie que Perrine et coll. ont noté chez 13 % des malades en Ethiopie [48]; tandis qu’au Burundi elle a été observée dans seulement 8 % des cas [11].

➤ **Signes cardiovasculaires** : des signes cliniques et électrocardiographiques de myocardite peuvent s’observer chez un petit pourcentage de patients.

Dans les formes graves, une gangrène des extrémités distales, rendant nécessaire l’amputation, peut se développer [11,48].

➤ **Autres symptômes** :

La symptomatologie peut s’enrichir d’une toux sèche et la radiographie du thorax peut mettre en évidence des images de pneumopathie atypique.

A ces signes s’ajoutent moins fréquemment : vertiges, photophobie, acouphènes, troubles visuels, conjonctivite, des douleurs thoraciques, une ankylose diffuse et des cervicalgies [48].

L’évolution :

L’évolution avant l’ère des antibiotiques se faisait en 15 jours où la défervescence thermique brutale s’associait à une reprise rapide des facultés intellectuelles. La convalescence durait longtemps (3 à 4 semaines) marquée par une asthénie intense, la

létalité dépendait de l'état préalable du sujet infecté, mais 30 % des patients décédaient de la maladie. Les patients survivants ne conservent pas de séquelles.

Sous antibiothérapie spécifique, l'apyrexie est obtenue en 48 heures et l'évolution est favorable si le traitement est institué précocement.

4.2. Formes cliniques :

4.2.1. Formes bénignes : Le typhus levissimus de Hildebrand :

C'est une forme habituelle de l'enfant, particulièrement fréquente dans certains pays d'endémie typhique. Il passe souvent inaperçu car le tableau clinique est pauvre : fièvre modérée, éruption discrète, céphalées, insomnie. La guérison est spontanée.

4.2.2. Formes compliquées :

➤ Les complications cardiovasculaires :

- **La myocardite** : est fréquente électriquement et se traduit par un décalage de ST voire un allongement du PR. Cliniquement l'insuffisance cardiaque est rare et peut entraîner un collapsus mortel.

- **Les complications vasculaires :**

Les artérites sont une complication fréquente du typhus exanthématique. Il s'agit d'une artériolite distale à l'origine d'une gangrène rare mais redoutable.

Cette gangrène sèche intéresse les extrémités, essentiellement les orteils et les doigts, parfois les organes génitaux. Au cours de l'épidémie du Burundi 4,5 % des malades ont développé une gangrène sèche [12].

La gangrène débute généralement 10 à 15 jours après l'apparition des premiers signes de la maladie et impose souvent une amputation.

➤ **Les complications neurologiques :**

- Formes ataxo-adyamiques : caractérisées par l'exagération du tупhos, réalisant un coma parfois profond. Le malade est totalement inerte ne réagissant à aucune excitation ; les réflexes ostéo-tendineux sont absents ou très diminués.
- Les signes neurologiques en foyer, le plus souvent à type de paralysies plus ou moins étendues accompagnées parfois de convulsions, ont été décrits. L'hémiplégie n'est pas rare, elle a été décrite chez 2,25 % des malades au Burundi [12] celle-ci survient au cours de la phase d'état, elle est résolutive sous traitement et ne laisse pas de séquelles.
Monoplégie, polyradiculonévrites [73], myélite et névrite ont été également décrites.

➤ **Complications rénales:** oligurie, anurie ; voire insuffisance rénale [13].

➤ **Autres complications:**

Les complications pulmonaires ne sont pas rares comme en témoigne la fréquence de la toux [11,12].

Hémorragies [12], uvéites, parotidites suppurées et otites ont été rapportées [13,48].

4.2.3. La maladie de Brill-Zinsser :

En 1896 durant une épidémie de fièvre typhoïde à New York, Nathan Brill note la présence de cas de maladie typhoïde-like avec hémoculture et sérodiagnostic de Widal négatifs chez des patients de l'hôpital « Mount Sinai ». Il rapporte par la suite 17 cas en 1898, puis publie un rapport clinique concernant 221 malades en 1910 et il dénomme la maladie « critical fever » [74].

En 1930 la distinction entre typhus épidémique et typhus endémique était établie et à la suite de cette découverte Hans Zinsser, se basant sur des données épidémiologiques et

bactériologiques, suggère que la maladie de Brill était une forme de recrudescence de formes classiques du typhus épidémique acquises en Europe. Par la suite Murray et Snyder isolent *R. prowazekii* de patients atteints de maladie de Brill-Zinsser et notent que les poux se nourrissant sur ces malades étaient secondairement infectés [74].

L'infection latente à *R. prowazekii* a été rapportée par Price qui a pu isoler l'organisme à partir d'adénopathies de deux émigrants russes arrivés aux Etats-Unis des dizaines d'années auparavant [74].

Des cas de cette maladie ont été rapportés en Russie et aux USA chez des émigrés d'Europe ayant vécu pour la plupart dans des camps de concentration allemands [75] et au Canada [74].

En France 3 cas ont été rapportés en 1999 [76], dont un malade ayant fait un typhus épidémique en 1960 durant la guerre d'Algérie.

La maladie consiste donc en la rechute du typhus à distance, parfois plusieurs dizaines d'années (plus de 40 ans [75]) après les épisodes initiaux ; chez des patients totalement guéris. L'explication en est l'absence d'élimination totale des rickettsies présentes dans l'organisme de patients convalescents en raison d'une immunité post typhique [13].

Cette résurgence du typhus exanthématique survient chez des patients qui sont en situation d'immunodépression ou de stress [75].

Sur le plan clinique [74,75,76], la maladie ressemble au typhus exanthématique mais se caractérise par une intensité moins marquée des symptômes qui ne durent que 7 à 11 jours. Il s'agit le plus souvent d'une fièvre inexplicquée, avec apathie et prostration précoces, céphalées intenses ; une éruption est notée dans moins de la moitié des cas. Une atteinte hépatique peut être observée.

Sa létalité naturelle est de l'ordre de **1,5 %**.

Elle pourrait être à l'origine de la résurgence d'épidémies dans des conditions favorables.

NB : l'action, sur ces formes latentes, d'antibiotiques actifs sur *R. prowazekii* et utilisés pour le traitement d'autres maladies est inconnue [74].

4.2.4. Le typhus autochtone des Etats-Unis :

En Amérique du Nord, quelques cas sporadiques de typhus exanthématique ont été diagnostiqués chez des personnes ayant été en contact avec des écureuils volants *Glaucomys volans volans* [50,71]. La transmission se fait par les puces et les poux de cet animal, cependant le mode de contamination reste mal défini.

Les cas rapportés ont été observés la plupart du temps en hiver [49], probablement en rapport avec le fait que ces écureuils se nichent dans les greniers en hiver, période au cours de laquelle leurs ectoparasites prolifèrent [48].

Les signes cliniques observés sont similaires à ceux de la forme classique du typhus exanthématique, cependant cette entité clinique apparaît moins sévère que le typhus historique, mais atteint des personnes mieux portantes et mieux soignées. L'exanthème est fugace et n'est noté que dans 50 % des cas [51].

Ces différences cliniques tiennent peut être plus à un environnement différent qu'à une souche de virulence diminuée.

5. Diagnostic positif:

Les circonstances du diagnostic sont importantes. Le diagnostic est habituellement clinique : fièvre, céphalées et éruption chez des patients porteurs de poux de corps ou chez des patients vivant dans des conditions de promiscuité de froid et de manque d'hygiène. Le typhus atteint souvent des groupes de personnes quoique des cas sporadiques ont été décrits. Le diagnostic biologique est une urgence afin de confirmer la suspicion épidémiologique. Il repose, sur les méthodes séro-immunologiques, les techniques de biologie moléculaire, la culture cellulaire et l'immunohistochimie. Les résultats de ces examens ne doivent pas être attendus afin de débiter le traitement spécifique en raison des risques d'évolution rapide de la maladie vers des formes compliquées.

5.1. Les éléments aspécifiques :

L'hémogramme peut mettre en évidence une anémie normo chrome normocytaire (observée dans 57 % des cas par Perine et al. [48]), une leuco neutropénie peut être notée au début, remplacée par une polynucléose au cours de l'évolution ; une thrombopénie, liée à la vascularite, peut être retrouvée au début de la maladie (43 % [48]).

D'autres perturbations biologiques peuvent être également mises en évidence : une augmentation des transaminases, vitesse de sédimentation légèrement élevée (57 % [48]), élévation de la lactate déshydrogénase (80 %) et de la créatine phosphokinase (31%) [48].

5.2. La sérologie :

La sérologie peut permettre d'affirmer aisément le diagnostic. Il faut toujours prélever une paire de sérums séparés de 10 ou 15 jours d'intervalle.

NB : le prélèvement de sang sur papier buvard permet de réaliser des sérologies à grande échelle pour des échantillons de terrains [77].

5.2.1. La réaction de Weil-Félix :

Ce test diagnostique a été mis au point en 1916 en utilisant la communauté antigénique des rickettsies avec 3 souches de *Proteus* : OX2, OX19 et OXK. Cette méthode d'agglutination permettait d'identifier théoriquement le typhus, mais pas la maladie de Brill-Zinsser, par une réaction croisée avec OX19.

Cette sérologie ne permet pas de différencier le typhus murin du typhus à pou et la forme de Brill-Zinsser ne donne pas d'agglutination.

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

5.2.2. La réaction de fixation du complément :

A une bonne spécificité pour un seuil de positivité à 1/16 ; cependant une faible sensibilité a été décrite au cours du typhus [78]. Ce test peut être intéressant pour des études séroépidémiologiques.

5.2.3. Le test d'hémagglutination :

Sensible et spécifique, il permet de détecter précocement les anticorps dirigés contre les rickettsies du groupe typhus. Il est intéressant en phase aiguë mais n'est pas utilisable pour des enquêtes épidémiologiques car il ne détecte pas les faibles taux d'anticorps sur des sérums tardifs [78]

5.2.4. Le test d'agglutination au latex :

Ce test a été utilisé pour le diagnostic du typhus exanthématique [78]. Il est aussi sensible que l'immunofluorescence indirecte et permet un diagnostic spécifique de groupe. Sa réalisation est simple et ne nécessite pas un matériel sophistiqué ; le coût des réactifs est en revanche élevé.

5.2.5. Le test de microagglutination :

Son utilisation est limitée par la nécessité d'utiliser un grand nombre d'antigènes purifiés. Ce test est moins sensible que l'hémagglutination ou l'immunofluorescence indirecte et il est comparable au test de fixation du complément pour le typhus exanthématique [78].

5.2.6. Le test ELISA :

A été également utilisé pour le diagnostic du typhus épidémique [78].

Il permet de détecter les IgG et les IgM. Le problème avec l'ELISA est la difficulté de standardisation du test.

5.2.7. La méthode par immunoperoxydase :

Cette méthode a été utilisée pour le diagnostic du typhus épidémique, sa sensibilité et sa spécificité sont comparables à celles de l'immunofluorescence [78].

5.2.8. Le test d'immunofluorescence indirecte :

Actuellement, l'immunofluorescence indirecte est le test sérologique de référence pour les rickettsioses. Ce test est sensible et permet de détecter simultanément des anticorps de type IgM et IgG dirigés essentiellement contre des antigènes membranaires de haut poids moléculaire et le LPS.

Cette réaction ne permet pas cependant de différencier le typhus épidémique du typhus murin et ne permet pas également de différencier le typhus épidémique de la maladie de Brill-Zinsser [79].

L'immunofluorescence peut être rendue plus spécifique d'espèce par la préadsorption d'un sérum avec les différents antigènes : c'est l'adsorption croisée, suivie d'un nouvel examen en immunofluorescence indirecte.

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

5.2.9. Le Western blot :

Il permet un diagnostic plus précoce, environ 5 jours, et peut parfois permettre de préciser l'espèce de rickettsie en cause. Ce test dépiste 2 types d'anticorps : ceux dirigés contre le LPS et ceux dirigés contre les deux protéines membranaires de haut poids moléculaire rOmpA et rOmpB. Ces 2 protéines spécifiques d'espèce sont le support du sérotypage des rickettsies.

Le western blot peut également s'avérer un outil intéressant lors d'enquêtes séroépidémiologiques. En effet il peut permettre de déterminer si des anticorps ne sont pas dirigés spécifiquement contre une souche rickettsienne si la réaction ne se fait qu'avec la fraction lipopolysaccharidique de l'antigène et pas contre les antigènes spécifiques d'espèce.

Les réactions croisées sont possibles et il est difficile dans ce cas de préciser avec certitude l'espèce responsable, particulièrement avec des sérums tardifs. La technique d'adsorption croisée peut être appliquée au western blot [80].

5.3. Isolement de *R. prowazekii*:

Les isolements de souches de rickettsies se sont faits initialement par inoculation de prélèvements sanguins ou de broyats de tiques au cobaye. Les rickettsies ont ensuite été

cultivées sur œufs embryonnés et enfin sur tapis cellulaire (cellules L929, cellules endothéliales humaines, fibroblastes, cellules Vero). **Ces cultures se font en atmosphère confinée, dans des laboratoires de microbiologie de type P3. L'isolement est en effet dangereux pour les laboratoires non spécialisés.**

La méthode utilisée actuellement au centre national de référence à Marseille est l'isolement par centrifugation sur tubes « bijoux » [69,81]. Au fond d'un tube stérile est déposée une lamelle de verre de 1cm², support d'un tapis cellulaire. Les prélèvements peuvent être du sang (couche leucocytaire obtenue après une heure de décantation à température ambiante d'un prélèvement sanguin hépariné; il faut prélever 10 cc de sang sur tube hépariné, le congeler à - 80 °C pour le faire parvenir congelé dans la carboglace aux laboratoires de référence), un prélèvement de peau (escarre d'inoculation de préférence) ou broyat de l'arthropode. Les prélèvements sont déposés dans le tube bijou puis centrifugés 1 heure afin de faciliter l'adhésion et la pénétration des bactéries aux cellules. L'inoculum est ensuite retiré et remplacé par du milieu frais de culture. Les cellules utilisées sont les fibroblastes pulmonaires embryonnaires HEL. L'incubation est réalisée à 35 °C pour les bactéries du groupe typhus. La détection des rickettsies à l'intérieur des cellules peut être ensuite effectuée au moyen d'une coloration de Gimenez, une immunofluorescence indirecte ou une amplification génique par PCR. Les tubes sont gardés 3 semaines en culture 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 suivie de séquençage.

5.4. Détection immunologique :

Cette technique permet un diagnostic précoce [69]. La technique utilise des billes magnétiques couplées à un anticorps anti-cellules endothéliales humaines, ce qui permet de séparer ces cellules du sang. Le comptage est effectué après coloration à l'acridine orange et la détection est ensuite réalisée par immunofluorescence après centrifugation. La sensibilité de cette méthode est estimée à 50 % pour des patients en phase aiguë. De plus le nombre de cellules détectées est corrélé à la sévérité de la maladie. La méthode peut être utilisée pour des biopsies de peau (papules éruptives). Les prélèvements peuvent être utilisés à l'état frais ou après fixation en paraffine.

5.5. Diagnostic moléculaire :

Plusieurs types d'échantillons (sang [82], biopsies cutanées, arthropodes collectés sur les patients) peuvent être utilisés pour détecter les rickettsies par amplification génique (PCR).

- Le sang doit être collecté sur tube EDTA (éthylène-diamine-tétra-acétique) car l'héparine inhibe la Taq polymérase utilisée pour la réaction de PCR et sa neutralisation est délicate. Le sang est conservé 1 heure à température ambiante jusqu'à décantation, les rickettsies se trouvant dans la couche leucocytaire.
- L'extraction de l'ADN est également possible à partir de biopsies fixées dans des blocs de paraffine ou des frottis fixés sur lame.
- L'ADN de *R. prowazekii* peut être détecté sur des poux collectés dans des tubes en plastique et acheminés aux laboratoires de référence ; **l'ADN bactérien est préservé même après la mort de l'insecte** [10,11,53,83].

Les amorces utilisées amplifient les gènes codant la sous unité 16S de l'ARN ribosomique, la protéine de 17 kDa, la citrate synthase et les protéines rOmpA (pour le groupe boutonneux), rOmpB et Sca4.

Cependant, ces seules réactions de PCR ne sont pas spécifiques d'espèces et les produits d'amplifications doivent être séquencés et comparés à des banques de séquences pour permettre une identification précise.

La « nested-PCR » qui est une variante de la PCR augmente le seuil de détection de la PCR par l'utilisation d'étapes de ré-amplifications. Elle a cependant un inconvénient majeur, le risque élevé de contamination par des amplicons des précédentes analyses avec les mêmes amorces et par transfert d'ADN entre les deux étapes d'amplification.

Pour améliorer la sensibilité de la détection des rickettsies par PCR et éviter les faux positifs, une technique de nested-PCR appelée « PCR-suicide » et basée sur un usage unique des amorces ainsi que de la cible ADN à amplifier a été développée [69].

Cependant l'efficacité de la PCR-suicide est réduite par l'usage d'antibiotiques.

5.6. L'immunohistochimie :

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

6. Traitement :

▪ Traitement antibiotique:

Le traitement curatif du typhus exanthématique est une urgence. Il doit être institué si le contexte épidémiologique et les signes cliniques sont fortement évocateurs sans attendre les résultats des prélèvements bactériologiques.

Les rickettsioses étant causées par des bactéries intracellulaires strictes, leur traitement doit toujours recourir aux antibiotiques ayant une bonne pénétration à l'intérieur des cellules endothéliales. Une série d'antibiotiques répond à ces exigences ; il s'agit des cyclines, des fluoroquinolones, des macrolides et des phénicolés.

La susceptibilité aux antibiotiques de *R. prowazekii* in vitro a été testée chez les poux et dans les cellules [18].

Les cyclines et le chloramphénicol sont les seuls traitements efficaces.

- ✓ La doxycycline à raison de 200 mg en prise unique reste extrêmement efficace, le taux de mortalité parmi des prisonniers au Burundi a chuté de 15 % à 0,5 % après administration de doxycycline en monodose [11]. Peu de rechutes sont observées sous ce traitement [18].

A ce titre la doxycycline peut être utilisée avec succès comme traitement de masse en période d'épidémies y compris chez les enfants âgés de moins de 8 ans, le risque de dents colorées avec un tel traitement court n'ayant pas été démontré, et chez les femmes enceintes [12].

La doxycycline parentérale sous forme de solution injectable est utilisée dans les formes sévères, cependant elle reste chère et non disponible dans les pays pauvres.

L'apyrexie est généralement obtenue en 48 heures. Des échecs et des rechutes sont observés dans 8 à 10 % des cas ; dans cette situation les malades sont remis sous

doxycycline à la dose de 200 mg par jour pendant 7 à 10 jours [12].

✓ Le chloramphénicol :

Il est également efficace sur *R. prowazekii* mais son activité est moindre par rapport aux cyclines [12].

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/j pour une durée de 7 à 10 jours, puisque son large spectre inclut d'autres maladies sévères tel que les infections à méningocoque et la fièvre typhoïde, qui peuvent au début ressembler au typhus ; cependant beaucoup de médecins préfèrent utiliser les cyclines pour le typhus car elles sont moins chères et plus sûres.

La plupart des patients traités avec l'un de ces antibiotiques s'améliorent nettement dans un délai de 48 à 72 heures. En fait l'absence de réponse, dans un délai de 48 à 72 heures après le début du traitement antibiotique, est souvent considérée comme une évidence clinique que l'infection n'est pas une rickettsiose.

✓ La ciprofloxacine est efficace in vitro, cependant son administration chez un patient atteint de typhus diagnostiqué comme fièvre typhoïde n'a pas empêché une évolution fatale [84].

▪ **Traitement symptomatique :**

Le traitement symptomatique repose sur :

- L'emploi d'antipyrétiques, d'antalgiques, d'antiémétiques et d'antidiarrhéiques.
- Réanimation intensive pour lutter contre le collapsus circulatoire, le syndrome hémorragique et l'insuffisance rénale.

- Apport protéino-calorique adéquat, afin de maintenir l'équilibre azoté.
- Les soins de nursing pour la prévention des escarres.

- **Traitement chirurgical :**

L'amputation chirurgicale peut être rendue indispensable lors de la survenue de gangrènes distales souvent bilatérales des extrémités. Sur 177 malades observés de décembre 1995 à juin 1997 au cours de l'épidémie de typhus au Burundi, 8 malades soit 4,5 % ont présenté une gangrène sèche des extrémités qui a nécessité l'amputation dans tous les cas [12].

7. Prophylaxie :

Le typhus exanthématique est une maladie à déclaration obligatoire.

- **Lutte contre les poux :**

Le contrôle et l'éradication des poux constituent les seules stratégies préventives efficaces contre le typhus.

Depuis très longtemps, le contrôle et la lutte contre les poux ont toujours été un échec. Néanmoins, sur de courtes périodes en cas d'épidémie, il a toujours été possible de diminuer la population des poux et de faire baisser l'épidémie grâce à l'utilisation des insecticides [11,56].

Le pou de corps étant un indicateur de pauvreté et de bas niveau d'hygiène, son éradication passera nécessairement par une élévation du niveau de vie et une amélioration du niveau d'hygiène des populations.

Sur le plan individuel la lutte contre les poux est basée essentiellement sur la possibilité de changer régulièrement les vêtements, car les poux de corps vivent exclusivement dans les vêtements, ils ne vont sur la peau que pour se nourrir. De plus ils ne survivent pas à un jeûne de plus de 48 heures. La lessive régulière des vêtements avec du savon ne suffit pas

pour tuer les poux. Les vêtements doivent être mis en contact avec de l'eau à une température supérieure à 50 °C pendant 30 mn.

Les comprimés d'ivermectine par voie orale ont été proposés pour lutter contre les poux, une dose unique de 200 mg/kg à répéter de façon périodique tous les 10 jours ; cet antiparasitaire a été utilisé avec succès dans le traitement de la pédiculose animale et les poux de tête [12].

En cas d'épidémie :

- l'utilisation d'insecticides sur une grande échelle est recommandée par l'OMS selon le schéma suivant [62]:
 - 1- La poudre sèche de perméthrine à 1 % est l'insecticide de choix. Cette poudre doit être appliquée à la dose de 30-50 g par sujet adulte (125 à 250 mg de matière active par m² de vêtement) ; cette dose doit être réduite de moitié pour les enfants. Le poudrage doit s'effectuer à l'aide d'une poudreuse à air comprimé munie de plusieurs têtes de poudrage. Les chaussettes, les chapeaux, l'intérieur des vêtements et la literie doivent être traités dans la mesure du possible.
 - 2- Les personnes à épouiller doivent rester entièrement habillées de manière à traiter à la fois la peau et les vêtements. Le mode de poudrage est le suivant : appliquer la tête de poudrage dans les ouvertures des vêtements, les sujets étant debout ou assis. Pulvériser pendant quelques secondes par l'ouverture du col et des manches, traiter les coutures et les ourlets des pantalons et des jupes. Les sujets seront débarrassés des poux quelques heures après le traitement. Le traitement devra être renouvelé toutes les 6 semaines. Les vêtements peuvent être rincés, mais seulement à l'eau froide et sans savon.
 - 3- La quantité de perméthrine nécessaire doit être calculée sur la base de 30 à 50 g en moyenne par personne.

➤ Surveillance épidémiologique avec notification des cas à l’OMS.

▪ **La vaccination :**

Le premier vaccin a été développé par Weigl en Pologne sur les poux [46]. Plus tard la souche non pathogène Madrid E, le vaccin de Cox (sur œuf embryonné) et le vaccin de Durand développé chez le rat ont été employés avec succès [31,56]; cependant et vu que le traitement antibiotique est très efficace, le vaccin n’a pas été considéré comme une priorité.

La vaccination ne concerne actuellement que les chercheurs.

L’énorme épidémie en Afrique a montré l’utilité potentielle d’un tel vaccin. En effet une épidémie de méningites à méningocoque a été contrôlée en trois mois en utilisant un vaccin alors qu’une période d’une année a été nécessaire pour l’éradication incomplète du typhus [18].

B. Les autres rickettsioses éruptives:

Les rickettsioses éruptives sont causées par les bactéries de la tribu des *Rickettsiae*. Ces organismes sont strictement intracellulaires et sont associés à des arthropodes qui peuvent être vecteurs. La culture de ces bactéries est difficile et il existe des réactions sérologiques croisées entre les différentes espèces.

L'introduction de nouvelles techniques de laboratoire a permis de grands progrès dans la connaissance des rickettsioses. Ainsi, de nouvelles rickettsioses ont été découvertes depuis 1984 à travers le monde [37,38,39,40,41,42,43] (voir tableau VIII), alors que neuf seulement avaient été décrites auparavant.

1. Rappels :

1.1. Classification :

Les rickettsioses sont causées par des bactéries de l'ordre des *Rickettsiales*, qui sont des microorganismes Gram négatifs dont la culture n'est possible qu'en association avec les cellules eucaryotes.

- L'ordre des *Rickettsiales* était historiquement divisé en 3 familles [81]:

Les *Rickettsiaceae*, les *Bartonellaceae* et les *Anaplasmaeae*.

- La famille des *Rickettsiaceae* comprend 3 tribus:

Les *Rickettsiae*, les *Ehrlichiaeeae* et les *Wolbachiaeeae*.

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

L'avènement, en taxonomie bactérienne, des techniques de biologie moléculaire et particulièrement l'étude des séquences du gène codant pour la sous-unité 16S de l'ARN ribosomal (16S ARNr), ont permis le reclassement de ces bactéries [81].

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

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

Actuellement, la tribu des *Rickettsiae* ne comprend plus que les genres *Rickettsia* et *Orientia* [81,85].

- Le genre *Rickettsia* est divisé en 2 groupes:

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

- Le genre *Orientia*: dont le seul membre est représenté par *Orientia tsutsugamushi*, l'agent du typhus des broussailles.

1.2. Caractères bactériologiques des rickettsies :

▪ Morphologie :

Les rickettsies sont des bactéries intracellulaires strictes de 0,3 à 2,5 microns de longueur. Leur structure est celle des bactéries à Gram négatif. Elles sont entourées par un glycocalyx ou slime. En microscopie optique, ces bactéries sont difficiles à mettre en évidence et ne sont pas colorées par la coloration de Gram bien qu'ayant une paroi de type Gram négatif. La méthode de Gimenez utilisant la fuschine basique et la coloration de Giemsa permettent de les mettre en évidence [72].

▪ Croissance et métabolisme :

Les rickettsies ont un temps de doublement de 9 à 12 heures. Elles ont développé des mécanismes leur permettant d'exploiter les ressources du cytoplasme des cellules hôtes. Elles tirent leur énergie principalement du glutamate. Elles métabolisent l'ADP et l'ATP et possèdent aussi les enzymes du cycle de Krebs, dont la citrate synthase. Les rickettsies sont dépendantes des cellules hôtes pour leur apport nutritionnel [72].

▪ Multiplication et vie intracellulaire :

Les rickettsies se multiplient par scissiparité et ne se multiplient que dans les cellules. La température optimale de croissance en culture est de 32 °C pour les rickettsies du groupe boutonneux et de 35 °C pour le groupe typhus. Dans la cellule, les rickettsies sont libres dans le cytoplasme ; les rickettsies du groupe boutonneux, contrairement à celles des autres groupes, peuvent également être observées dans le noyau des cellules hôtes [72]. Les rickettsies du groupe boutonneux passent rapidement d'une cellule à l'autre par projection cellulaire puis par un mécanisme de phagocytose induite.

- **Effet cytopathique :**

L'effet cytopathique est rapide et important, entraînant la formation rapide de larges plages de lyse en culture. Les mouvements des rickettsies du groupe boutonneux dans le cytoplasme et probablement leur possibilité de passage dans le noyau, sont liés à la capacité qu'ont ces bactéries de polymériser l'actine cellulaire [72].

- **Propriétés antigéniques :**

Les profils protéiques en gel de polyacrylamide des rickettsies du groupe boutonneux permettent de distinguer deux types d'antigènes : les protéines de haut poids moléculaire, antigènes spécifiques d'espèces (SPAs) et les fragments lipopolysaccharidiques (LPS), dont la mobilité électrophorétique est comparable d'une souche à l'autre. Chez l'homme et l'animal, les réactions immunologiques sont principalement dirigées contre le LPS, ce qui explique les réactions sérologiques croisées.

Parmi les protéines de haut poids moléculaire, les protéines membranaires rOmpA (190 kDa) et rOmpB (120 kDa) sont le support du sérotypage des rickettsies [72].

D'autre part les anticorps monoclonaux produits contre le LPS des rickettsies du groupe boutonneux ne réagissent pas avec les rickettsies du groupe typhus. Ainsi les fragments LPS ont été considérés comme spécifiques de groupe et les antigènes protéiques de haut poids moléculaire, spécifiques d'espèces [72].

- **Biologie moléculaire : gènes des rickettsies :**

Au cours des dernières années, l'avènement des techniques de biologie moléculaire a permis de grands progrès dans l'étude des gènes des rickettsies et a entraîné des bouleversements dans la classification de ces bactéries.

Les gènes les plus étudiés des rickettsies du groupe boutonneux et du groupe typhus sont ceux codant la sous unité 16S de l'ARN ribosomique, la protéine de 17 kDa, la citrate synthase, rOmpA, rOmpB et Sca4 [72]. Ces gènes sont impliqués dans les fonctions métaboliques ou la synthèse des protéines de surface, qui jouent un rôle dans la virulence et l'immunité par l'adhérence de la bactérie à la cellule hôte.

1.3. Relation arthropodes-rickettsies :

Les rickettsies sont associées aux arthropodes appartenant à la classe des arachnides (sous classe des acariens), principalement les tiques, ou aux arthropodes appartenant à la classe des insectes comme les poux, les puces ou autres insectes. **Ces hôtes peuvent être réservoirs, vecteurs et/ou amplificateurs dans le cycle de vie des rickettsies.** Excepté pour *R. akari*, transmise par *Allodermanysus sanguineus* (acarien ectoparasite de souris) et *R. felis* associée à la puce de chat *Ctenocephalides felis*, les tiques constituent les principaux réservoirs et vecteurs des rickettsies du groupe boutonneux. Ces bactéries se multiplient dans la plupart des organes des tiques. Si certains agents infectieux peuvent être éliminés et transmis par régurgitation digestive (*Borrelia sp.*) ou défécation (*Coxiella burnetii*) de tiques vectrices, **les rickettsies du groupe boutonneux ne peuvent être transmises que lors de la piqûre par injection de salive et seulement, donc, si les glandes salivaires sont infectées.**

Quand les ovaires d'une femelle adulte sont infectés, les rickettsies sont transmises à une partie de la descendance. Le pourcentage d'œufs infectés varie selon différents facteurs [72]. Les rickettsies sont d'autre part transmises de façon trans-stadiale dans 100% des cas [81].

Bien que la transmission sexuelle des rickettsies du groupe boutonneux de mâle à femelle ait été décrite chez des tiques *Ixodes ricinus* ou *Dermacentor andersoni* [81], les rickettsies

du groupe boutonneux sont transmises essentiellement par voie trans-stadiale et trans-ovarienne à travers des générations de femelles. Ceci suggère que l'association tique rickettsie pourrait résulter d'un processus de co-évolution [81]. Une autre hypothèse a été soulevée pour la transmission des rickettsies chez les tiques. Le comportement des tiques est guidé par la production de certaines phéromones [72,81]. Certaines d'entre elles sont responsables du regroupement des tiques sur l'hôte vertébré, augmentant les chances de copulation. Dans ces circonstances, les pièces buccales des différentes tiques vont être ancrées dans un espace réduit de la peau de l'hôte et une transmission de rickettsies du groupe boutonneux d'une tique infectée à une tique saine, sans que l'hôte lui-même soit infecté, peut être envisagée mais cela doit encore être clairement démontré.

Il est difficile de dater l'association entre une espèce de tique et une espèce de rickettsie et de dire s'il existe effectivement une co-évolution. Cependant des études récentes ont permis d'associer spécifiquement des espèces de rickettsies du groupe boutonneux à des espèces de tiques. D'autre part, plusieurs espèces de rickettsies du groupe boutonneux ont pu être isolées chez la même espèce de tique [72,81]. Dans une revue récente, il apparaît entre autre, qu'il n'existe pas de spécificité rigoureuse entre les arthropodes et les rickettsies [42]. La distribution géographique des rickettsies du groupe boutonneux est déterminée par la présence de la tique hôte et ses variations saisonnières. L'incidence de la maladie est conditionnée par les variations de l'activité des tiques.

La dissémination mondiale des rickettsioses pourrait être associée au développement du tourisme mondial.

Les vertébrés doivent pour être réservoirs efficaces des rickettsies du groupe boutonneux :

- être hôtes habituels de la tique
- être sensible à la rickettsie

- développer une rickettsiémie suffisamment longue pour pouvoir infecter d'autres tiques.

L'homme ne peut pas jouer le rôle de réservoir car il est rarement parasité par un grand nombre de tiques pendant une longue période et la rickettsiémie est en général courte.

1.4. Pathogénie et physiopathologie :

Les membres du genre *Rickettsia* sont responsables de fièvres éruptives et du typhus chez l'homme. Le support physiopathologique des rickettsioses est constitué par une endothélite rickettsienne. Après pénétration dans la circulation sanguine par voie transcutanée lors de la piqûre de l'arthropode vecteur ou par voie conjonctivale, l'attachement des rickettsies sur des récepteurs membranaires des cellules de l'endothélium capillaire, veineux et artériel est suivi par une phagocytose induite puis une fusion de la vacuole d'endocytose avec un lysosome. Parmi les facteurs entrant en jeu dans la fixation et la pénétration des rickettsies dans les cellules se trouvent les protéines de surface rOmpA et rOmpB [72]. La pénétration intracellulaire pourrait être également médiée par une activité phospholipase A2 [72]. Les rickettsies sortent ensuite rapidement des phagosomes et se multiplient par scissiparité dans le cytoplasme pour le groupe typhus ou le cytoplasme et le noyau pour le groupe boutonneux. Les rickettsies sortent alors des cellules par exocytose et vont en contaminer d'autres. Les mouvements intracytoplasmiques des rickettsies du groupe boutonneux sont assurés par la polymérisation des filaments d'actine de la cellule. Le cycle cellulaire est responsable de lésions histologiques particulières des cellules endothéliales infectées.

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

In vivo, chez l'homme infecté par *R. conorii*, on a pu montrer la présence de cellules endothéliales circulantes (endothéliémie), contenant des rickettsies [81].

Les mécanismes de la desquamation des cellules endothéliales ne sont pas clairement établis. Les perturbations observées à distance sont semblables à l'effet d'une toxine, bien que la production de toxines ait été mise en évidence chez l'animal seulement mais jamais chez l'homme [72].

L'atteinte de l'endothélium s'accompagne d'une augmentation de la perméabilité vasculaire, associée à de nombreuses perturbations de l'hémostase : diminution de l'expression par les cellules endothéliales de thrombomoduline (facteur antithrombotique), relargage de facteur Von Willebrand par les cellules endothéliales stimulées et/ou endommagées, sécrétion de cytokines solubles (Interleukines 6 et 8). Par ailleurs, l'adhérence des plaquettes aux cellules endothéliales est augmentée [72,81]. Si la thrombopénie est habituelle, les phénomènes hémorragiques ou les coagulopathies de consommation sont rares.

Ces mécanismes associés à une réaction lymphoplasmocytaire sont à l'origine d'une vascularite et conduisent à des thromboses de la microvascularisation.

Au niveau de la peau, on note une vascularite avec nécrose et occlusion vasculaire par un thrombus de fibrine. Dans l'escarre, la progression des rickettsies dans les cellules endothéliales entraîne une ischémie, liée en partie à la réaction lymphoplasmocytaire périvasculaire, et responsable de nécrose cutanée.

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

L'atteinte ganglionnaire peut se traduire par une adénopathie isolée dans le territoire de drainage de l'escarre ou par une polyadénopathie généralisée. Les autres organes peuvent

être atteints. Il existe également souvent une hyponatrémie vraisemblablement due à la sécrétion d'ADH en réponse à l'hypovolémie [81].

1.5. Réponse immunologique :

Les anticorps n'ont pas d'effet direct sur les rickettsies du groupe boutonneux et ne sont pas protecteurs. Ils ne confèrent aucune protection dans les infections expérimentales chez l'animal [72,81]. Le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α) a été impliqué dans les mécanismes de défense contre les bactéries intracellulaire. Les taux de TNF α sont augmentés en phase aiguë de la FBM, plus particulièrement dans les formes sévères. Les lymphocytes T et l'interféron gamma sont d'autres éléments-clés des réactions immunitaires [72,81].

rOmpA, protéine de 190 kDa est un important immunogène pour les rickettsies du groupe boutonneux [72,81].

La susceptibilité de l'hôte peut être modifiée par des caractères génétiques, chez l'homme un facteur génétique semble prédisposer à une infection sévère : le déficit en G6PD (glucose 6 phosphodéshydrogénase); ceci a été démontré pour le typhus murin, la fièvre pourprée des montagnes rocheuses et la FBM [72,81].

2. Rickettsioses transmises par les puces :

2.1. Le typhus murin:

Le typhus murin est également appelé typhus mexicain ou «tabardillo», *shop typhus*, typhus endémique ou typhus tropical urbain. Les Anglo-Saxons utilisent également le terme de *flea-borne typhus*.

Jusqu'en 1926, le typhus murin a été confondu avec le typhus épidémique.

C'est Maxey qui a postulé la transmission du typhus endémique par un parasite des muridés.

La rickettsie responsable de la maladie a été appelée dans un premier temps *R. mooseri* puis a été officiellement baptisée *R. typhi* [16].

Le moyen le plus simple de différencier les deux typhus reste épidémiologique. En effet les sérologies sont croisées, bien qu'on puisse différencier les deux maladies sérologiquement

➤ Epidémiologie :

▪ L'agent causal :

C'est *R. typhi* une bactérie qui appartient au genre *Rickettsia* et au groupe typhus.

▪ Le vecteur :

Le typhus murin est une zoonose transmise à l'homme par les ectoparasites des muridés : la puce du rat, *Xenopsylla cheopsis* **qui ne souffre pas de l'infection** représente le vecteur principal de la maladie. La femelle infectée semble pouvoir transmettre la rickettsie à une faible partie de sa descendance par voie transovarienne [81].

La spécificité de *Xenopsylla cheopsis* pour le rat n'est pas stricte et elle peut s'attaquer à d'autres hôtes dont l'homme, notamment quand la population des rats diminue.

NB : *Ctenocephalides felis* la puce du chat et *Leptopsylla segnis*, une puce de souris peuvent transmettre *R. typhi*.

▪ **Réservoir :**

Les espèces le plus souvent mises en cause comme réservoir de la maladie sont les rats : *Rattus rattus* et *Rattus norvegicus*. Cependant d'autres vertébrés peuvent être porteurs de *R. typhi* (souris, opossums, musaraignes ou chats) [81].

▪ **Modes de transmission :**

La puce contamine l'homme par ses déjections qui pénètrent l'organisme par des lésions de grattage ou par voie muqueuse. Les rats ne souffrent pas de l'infection mais peuvent être rickettsiémiques et infecter de nouvelles puces.

Les rickettsies peuvent d'autre part rester infectantes des années dans les poussières de déjections des puces dans l'habitat des rats et entraîner des contaminations par aérosols. Il a été également suggéré que *Xenopsylla cheopsis* pouvait transmettre la maladie non seulement par les déjections mais aussi par sa piqûre [81].

▪ **Modalités épidémiologiques et répartition géographique :**

Les cas de typhus murin apparaissent le plus souvent l'été.

La contamination humaine pouvant se faire par inhalation des poussières de déjection, l'activité saisonnière des vecteurs, comme leur spécificité d'hôte ne semblent pas être des facteurs déterminants.

La maladie a une répartition mondiale elle a souvent été associée avec les ports où les contacts homme rats sont fréquents. La maladie est vraisemblablement endémique dans les pays où les contacts avec les muridés sont fréquents comme l'Afrique [86] ou l'Asie [87].

Aux Etats-Unis, la maladie est toujours présente dans les zones suburbaines de Los Angeles, Californie et au sud du Texas [37]. Récemment plusieurs cas de typhus murin ont été rapportés en Israël, au Sri Lanka, en Thaïlande et 47 cas ont été rapportés à Hawaï en

2002 [88]. Des cas de typhus endémique ont été également rapportés en Afrique du Nord [89,90,91].

Les zones d'endémie reconnues actuellement sont le Texas, la Grèce, l'Espagne, l'Indonésie et l'Afrique du Nord, mais sa fréquence est vraisemblablement sous-estimée.

➤ **Clinique :**

L'incubation est de 7 à 14 jours et l'invasion peut être brutale ou progressive.

Le début associe une fièvre élevée, des céphalées souvent très importantes, une asthénie extrême et des myalgies.

A la phase d'état la fièvre est en plateau, il n'y a pas d'escarre et l'éruption, qui est présente dans la moitié des cas [37,81], apparaît en 3 à 6 jours, voire plus.

L'exanthème est maculeux puis maculopapuleux, il peut être discret mais peut prendre un caractère purpurique. L'éruption peut débuter au tronc puis s'étendre aux membres et atteindre les paumes et les plantes comme elle peut débuter au niveau des extrémités et se généraliser ensuite, elle atteint rarement la face.

Les manifestations gastro-intestinales sont fréquentes : nausées, vomissements, douleurs abdominales ou diarrhées. Une toux sèche complète souvent le tableau. Les signes neurologiques sont présents dans 5 à 45 % des cas [81].

La diversité des signes cliniques fait que le diagnostic est rarement évoqué en première intention.

Evolution :

L'évolution sous antibiotiques est en général bénigne, l'âge, le retard thérapeutique, l'insuffisance rénale et l'hypoalbuminémie sont corrélés avec un pronostic plus sévère.

La létalité est de 2 à 3 % sans antibiotiques [81].

Sous antibiotiques, la guérison est complète, **il n'existe ni reviviscence, ni séquelles, ni forme chronique.**

➤ **Biologie :**

Les anomalies biologiques sont fréquentes, anémie, thrombopénie parfois sévère et leucopénie au début de la maladie remplacée par une hyperleucocytose plus tardivement.

On note par ailleurs une hyponatrémie, une élévation des TGO, TGP et des phosphatases alcalines, une insuffisance rénale aiguë. L'hypoprotidémie et l'hypoalbuminémie sont fréquentes [81].

➤ **Prophylaxie:**

Les mesures de contrôle de la maladie sont dirigées contre les rats et leurs puces.

La destruction des puces doit être réalisée avant celle des rats pour éviter qu'elles ne s'attaquent à d'autres vertébrés, dont l'homme, en cas de diminution brutale de la population murine.

2.2. Pseudo typhus de Californie ou fièvre boutonneuse à puces :

En 1970 Adams et al. qui étudient l'écologie du typhus murin en Californie s'intéressent à une zone résidentielle où de nouveaux cas de typhus semblent être rapportés (Est de Los Angeles, comté d'Orange). Ils constatent que le typhus murin, lié aux puces de rats, s'était déplacé des zones les plus pauvres vers les zones les plus riches du comté.

Les réservoirs et vecteurs du typhus murin sont peu abondants dans cette zone. En revanche ils observent que la population des opossums est importante, ceux-ci sont parasités par des puces de chat (*Ctenocephalides felis*), infectées elles mêmes par des rickettsies.

Cette nouvelle souche de rickettsie a été baptisée initialement «ELB agent» pour EL Laboratory (Soquel, CA, USA), puis *Rickettia felis*.

Les puces *Ctenocephalides felis* (*C. felis*) sont ubiquitaires, sont capables de piquer les chats et les chiens mais aussi de nombreux autres animaux.

Malgré les tentatives répétées et des publications préliminaires rapportant son isolement, cette bactérie est restée incultivée pendant longtemps. Récemment elle a pu être cultivée à 28°, sur une lignée de cellules servant à cultiver les arbovirus [40]; en effet cette bactérie ne cultive pas à 37°, ce qui explique les échecs antérieurs.

En sérologie *R. felis* fait partie du groupe boutonneux sur la base de l'analyse de séquences des gènes codant pour le 16S ARNr.

R. felis a été retrouvée chez des puces au Brésil, en Ethiopie, en Espagne, au Royaume Uni, en Thaïlande et en Nouvelle Zélande [43].

En France 12 % de puces de chats sont infectées par *R. felis* [40].

En Algérie : une étude récente a permis la détection par polymérase chain reaction (PCR) de *R. felis* chez des puces *C. canis* et chez des puces d'hérissons (*Archeopsylla erinacei*) [92].

A ce jour *R. felis* a été associée à 4 espèces de puces: *Ctenocephalides felis*, *C. canis*, *Archeopsylla erinacei* et *Pulex irritans*. La transmission trans-ovarienne de *R. felis* chez les puces a été rapportée suggérant que les puces peuvent jouer un rôle de réservoir de cette rickettsie [43].

La maladie est ubiquitaire. Une vingtaine de cas de cette infection ont été décrits dans le monde [43]: au Mexique, en France, au Brésil, en Allemagne, en Asie et en Tunisie [93]

Le tableau clinique est incomplètement connu, la maladie se présente comme une fièvre éruptive avec des lésions d'inoculation au site de la piqûre de la puce.

3. Rickettsioses transmises par les acariens :

3.1. Typhus des broussailles ou « scrub typhus » :

Le typhus des broussailles ou scrub typhus, encore appelé fièvre fluviale japonaise ou typhus tropical, est dû à *Orientia tsutsugamushi* (*O. tsutsugamushi*). Cette maladie est connue depuis des siècles en Chine où certaines descriptions de maladie pouvant lui correspondre remontent au IV^e siècle avant Jésus-Christ. Baelz et Kawakami décrivent la maladie en 1879, sans cependant impliquer le rôle d'un vecteur. Nagayo et al. ont découvert l'agent vecteur en 1930. Kawamura décrit l'épidémiologie de la maladie et ses vecteurs, des acariens de la famille des trombididés, entre 1926 et 1930 [81].

L'intérêt pour cette maladie, présente dans tout le Sud-Est asiatique, s'est accru après la seconde guerre mondiale quand plus de 15 000 cas d'infection ont été diagnostiqués parmi les forces alliées, avec un taux de mortalité de 1 à 35 % [81]. Cette incidence élevée de la maladie pendant la seconde guerre mondiale et à un degré moindre pendant la guerre du Vietnam, n'était pas due au manque d'hygiène ou de soins, mais à la présence massive d'individus non immuns dans la niche écologique des acariens vecteurs. Le terme de typhus des broussailles ou scrub typhus a été adopté car on pensait que les vecteurs se trouvaient essentiellement dans ce type de végétation. **La maladie se distingue du typhus épidémique par la présence d'une escarre et d'une lymphadénopathie généralisée.**

➤ **Epidémiologie :**

▪ **Réservoir et vecteur :**

Les vecteurs de la maladie sont des acariens de la famille des trombididés et du genre *Leptotrombidium*. Les acariens de ce genre ne prennent qu'un seul repas de sang et ce au cours de leur stade larvaire ; ainsi ils ne parasitent qu'un seul type d'hôte au cours de leur vie [81]. Le parasitisme dure de 2 à 10 jours. L'homme n'est qu'un hôte accidentel. Les

acariens du genre *Leptotrombidium* sont sédentaires avec des exigences écologiques propres à chaque espèce. De plus ils ne recherchent pas l'hôte activement, mais attendent que ce dernier vienne à leur rencontre.

Les acariens du genre *Leptotrombidium* constituent le seul réservoir connu de *O. tsutsugamushi*.

▪ **Distribution géographique :**

La maladie est connue dans le Sud-Est asiatique, le Japon, la Malaisie, la Thaïlande, le Vietnam, le Sud de la Chine, Taiwan, Papouasie et Nouvelle-Guinée, le Sud-Est de la Sibérie, Sri Lanka, l'Indonésie, les Philippines, la Corée, les îles du pacifique Ouest, le Pakistan, l'Astrakhan, l'Inde et le Nord de l'Australie [81].

La maladie peut être selon les régions saisonnière ou endémique toute l'année selon les exigences écologiques des vecteurs.

➤ **Clinique :**

Les piqûres de *Leptotrombidium* peuvent être plus au moins douloureuses selon l'espèce.

La piqûre peut avoir lieu sur tout le corps et plus particulièrement sur l'abdomen et les racines des membres. On peut parfois retrouver plusieurs sites de piqûres.

▪ **La période d'incubation :** varie de 5 à 20 jours (10 jours en moyenne).

▪ **Le début :**

La maladie débute brutalement et associe fièvre, céphalées et myalgies ; l'escarre est drainée par une adénopathie sensible.

▪ **La phase d'état :**

Cette phase comporte céphalées myalgies et fièvre en plateau supérieure à 39 °C pendant 10 jours et une dissociation du pouls fréquente. L'examen retrouve l'escarre dans 50 % des cas

[81], une injection conjonctivale et surtout une polyadénopathie généralisée. L'éruption est inconstante (34 % des cas) [81]; elle apparaît vers le 3^{ème} jour, atteint le tronc, les membres et la face et disparaît vers le 7^{ème} jour. Elle est maculeuse ou maculopapuleuse, une hépatosplénomégalie est retrouvée dans 30 % des cas. Les signes neurologiques peuvent être au premier plan (confusion, syndrome méningé).

Dans les formes sévères il existe des atteintes myocardiques, pulmonaires et rénales.

La maladie n'est pas sévère chez les personnes infectées par l'HIV et un facteur suppresseur pour l'HIV serait produit au cours de l'infection par *O. tsutsugamushi* [94].

Evolution :

L'évolution est favorable en 2 à 3 semaines en dehors des cas sévères.

La létalité varie de 0 à 30 % [81], elle dépend du terrain, de la localisation géographique et de la souche. L'antibiothérapie précoce permet une guérison sans séquelles.

➤ **Biologie :**

Leucopénie au début remplacée par une hyperleucocytose au cours de la deuxième moitié de la période fébrile. On note également une élévation des TGO, des TGP, de la LDH, de la protéine C réactive, de la VS et une hypoalbuminémie.

Dans les cas sévères une tendance hémorragique et des anomalies de la coagulation : CIVD peuvent être observés.

Il existe de multiples sérotypes de *O. tsutsugamushi* et les sérums humains ne croisent pas toujours entre les différentes souches. Ainsi il est nécessaire d'utiliser des antigènes d'au moins quatre souches (Karp, Kato, Kawasaki et Gilliam) pour les tests sérologiques [69 ,81]. La sensibilité de l'immunofluorescence est basse si on veut une grande spécificité.

Les profils en PCR-RFLP après amplification du gène codant pour la protéine de 56 kDa de *O. tsutsugamushi* peuvent permettre une identification de souche [81].

➤ **Prophylaxie :**

Il n'existe pas de vaccin.

La chimioprophylaxie par prise unique de doxycycline 200mg a été proposée et semble efficace [81]. L'utilisation de répulsifs cutanés, ou vestimentaires contenant de la perméthrine est recommandée pour se protéger des vecteurs [81].

3.2. Fièvre vésiculeuse: rickettsiose varicelliforme ou « rickettsial

pox »:

Cette rickettsiose a été décrite à New York en 1946 par Huebner [81], par la suite la maladie a été décrite en Arizona, en Utah et en Ohio. Après les événements du 11 septembre 2001, l'intérêt porté par les médecins aux lésions cutanées, dans le but de rechercher des lésions d'anthrax ; a permis de constater une augmentation du nombre de cas de rickettsialpox à New York entre 2001 et 2002 [95]. Une forte prévalence a été rapportée chez les usagers de drogues en intraveineux à Baltimore [96]. La maladie a été également rapportée en Ukraine, en Corée et en Slovénie [37]. En 1991 *R. akari* a été isolée du sang d'un patient en Croatie [97] et récemment un cas a été rapporté chez un enfant âgé de 9 ans en Turquie [97].

L'agent causal est *R. akari* qui est transmise par piqûre d'*Allodermanysus sanguineus*, acarien ectoparasite des souris.

Malgré une répartition géographique assez étendue, les souches de *R. akari* sont très homogènes antigéniquement et génétiquement.

L'incubation est de 7 à 10 jours. Au niveau du site d'inoculation apparaît en général une escarre d'inoculation marquée prise parfois par erreur pour une lésion d'anthrax, une adénopathie satellite est parfois retrouvée [81 ,37].

Le début est brutal avec fièvre élevée, frissons, myalgies, anorexie et photophobie. L'éruption apparaît en 3 jours mais peut être concomitante aux premiers signes. Elle est d'abord maculeuse avec des lésions de 2 à 10 mm, puis vésiculeuse (ce qui a valu le nom à la maladie) et enfin croûteuse. Le nombre des éléments éruptifs varie de 5 à 40 éléments.

La guérison se fait en général en 3 semaines même en l'absence de traitement et la décrustation ne laisse aucune cicatrice. Des céphalées et une asthénie peuvent persister de 1 à 2 semaines. La varicelle et au cours de la phase maculeuse les autres rickettsioses sont les principaux diagnostics différentiels.

4. Rickettsioses transmises par les tiques (voir figure 3):

4.1. Rappels :

➤ Classification des tiques :

Les tiques sont des arthropodes, **ce qui étymologiquement signifie aux membres articulés.**

Comme les crustacés, les araignées ou les scorpions, les acariens, auxquels appartiennent les tiques sont des arthropodes à 4 paires de pattes à l'état adulte, à la différence des insectes qui sont pourvus de 3 paires seulement.

Les tiques sont connues comme des parasites hématophages vivant aux dépens des animaux, depuis des temps immémoriaux puisque Aristote les évoque et, avant lui, Homère [98]. La connaissance de leur rôle dans la transmission de germes pathogènes, initiée au cours de la dernière décennie du XIXe siècle, est restée très longtemps cantonnée au seul domaine vétérinaire. Les tiques sont d'importants vecteurs de germes pathogènes pour l'homme, lorsque celui-ci pénètre dans le milieu naturel où elles vivent.

Leur distribution à travers le monde est très vaste, elle s'étend des zones glacées aux zones désertiques les plus inhospitalières, et des régions des basses plaines à celles situées en altitude, pourvu que des vertébrés s'y trouvent.

Deux familles, de répartition mondiale, sont d'importance médicale ou vétérinaire [99]:

- **Les Argasidae :** ou tiques molles, (environ 150 espèces) regroupent des espèces importantes sur le plan médical, responsables de la transmission des borrélioses récurrentes. **Elles prennent des repas courts mais fréquents.**
- **Les Ixodidae :** ou tiques dures, comportent plus de 800 espèces dont environ 10 % sont impliquées dans la transmission de différentes maladies à l'homme et à d'autres vertébrés. Les principaux genres sont *Ixodes*, *Amblyomma*, *Hyalomma*, *Rhipicephalus*, *Boophilus*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis* et *Aponomma*.

Ce sont des arthropodes suceurs de sang à travers tous leurs stades de développement, mis à part certains adultes mâles de certaines espèces d'*Ixodes*.

Les repas sont volumineux, durent plusieurs jours, mais sont limités à un par stade, tous les stades de développement des tiques peuvent être infectants pour les vertébrés.

Les tiques associées aux rickettsies du groupe boutonneux font partie de la famille des *Ixodidae*.

➤ **Le cycle des *Ixodidae* :** [98]

A l'éclosion qui se produit après une embryogenèse de 20 à 50 jours, la larve mesure environ 1 mm ; lorsque tous les déchets métaboliques résultant de l'embryogenèse ont disparu du tube digestif, elle se met en quête de son premier repas. La quête est passive dans l'immense majorité des cas, la larve se posant dans un affût immobile, dans l'attente du passage d'un hôte. Elle s'alimente pendant 3 à 12 jours suivant l'espèce, puis se détache de l'hôte et tombe au sol pour y préparer sa métamorphose qui peut durer de 2 à 8 semaines selon les conditions climatiques et les espèces.

La nymphe mesure de 2 à 4 mm à l'émergence, son comportement est semblable à celui de la larve ; la métamorphose a une durée plus longue (20 à 25 semaines).

L'adulte se met lui aussi en quête d'un hôte et effectue un repas qui est plus volumineux, donc plus long, que celui des stades précédents. Seule la femelle qui requiert des protéines pour assurer la ponte, prend un vrai repas. L'accouplement a lieu soit sur l'hôte soit au sol.

La femelle peut commencer son repas avant d'être fécondée mais ne le termine qu'après fécondation (pause préprandiale). Le volume de la ponte varie de 1 000 à 15 000 œufs, selon l'espèce mais également au sein d'une même espèce, selon l'importance du repas effectué. Après la ponte la femelle très déformée meurt.

➤ **Durée des cycles :**

En comparaison avec les autres groupes d'arthropodes, la durée de vie est remarquablement longue chez les tiques. D'une part, du fait de la difficulté rencontrée avec l'hôte ; d'autre part du fait de la lenteur de leur métabolisme. De plus chez les tiques vivant en biotope ouvert la durée du cycle est également dépendante des conditions climatiques extérieures.

➤ **La piqûre :**

La piqûre des *Ixodidae* est la plupart du temps indolore, **sauf si la fixation a lieu près des centres nerveux céphaliques**, ce qui est le cas avec les *Dermacentor* [98].

Au cours de la piqûre, seuls les chélicères et l'hypostome pénètrent dans les tissus de l'hôte. La pénétration des pièces buccales est à la fois mécanique, grâce à l'action des chélicères qui coupent l'épiderme superficiellement, et chimique, grâce à celle de la salive qui digère les tissus au point de lésion. Dans un deuxième temps, la tique s'ancre dans les tissus par l'hypostome pourvu de dents rétrogrades. Les *Ixodidae* dont la fixation dure plusieurs jours, produisent en outre une substance qui durcit lentement formant le ciment qui consolide l'adhésion. A la fin de la réplétion, la tique dégage ses chélicères par rétraction, puis l'hypostome. Le ciment, ou manchon, est laissé en place, d'où une réaction locale durable, très souvent indûment attribuée à la rupture de pièces buccales dans la plaie [98].

Contrairement aux moustiques, aux punaises et autres insectes hématophages capables de prélever le sang directement dans les capillaires (insectes solénophages), chez les tiques la prise de sang se fait par la poche hémorragique (**acariens telmophages**) [98] résultant de la rupture de capillaires due à la pénétration des pièces buccales dans l'épiderme. La tique s'alimente par aspiration sur cette poche. Le gorgement, lent au début, s'accélère à partir du 3^{ème} ou 4^{ème} jour et avec lui les injections de salive, donc de germes pathogènes si la tique

est infectée, car pour empêcher la coagulation du sang et limiter les réactions immunitaires de l'hôte la tique inocule régulièrement de la salive dans la plaie.

NB : à côté de la régurgitation, les tiques peuvent transmettre les germes par déjections ou après écrasement.

La gamme des animaux cibles est très importante et touche tous les vertébrés, **l'homme est généralement un hôte occasionnel.**

Le comportement des tiques dans la quête de l'hôte varie : certaines espèces chassent à l'aguet, attendant passivement le passage accidentel d'un hôte pour s'accrocher, tandis que d'autres espèces attaquent un hôte, généralement attirées par la concentration en CO₂ [99].

Le risque de transmission d'une rickettsie du groupe boutonneux par une tique infectée dépend de plusieurs facteurs :

- la prévalence des tiques infectées.
- La prévalence de la tique elle-même.
- La durée d'attachement de la tique.

4.2. Aspects épidémiolo-cliniques des rickettsioses éruptives transmises par les tiques:

4.2.1. La fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM) :

La fièvre boutonneuse méditerranéenne a été décrite en 1910 par Conor et Bruch en Tunisie. Olmer la reconnaît à Marseille en 1923 et la tache noire, escarre d'inoculation, est décrite par Pieri et Boinet en 1925 [37,81].

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

Le rôle de *Rhipicephalus sanguineus* est reconnu en 1930 et l'agent causal *R. conorii* est isolé par Brumpt en 1932 [42].

La description des premiers cas marseillais faisait état d'une létalité de 2 %. Ce chiffre comparé à celui de la létalité de la tuberculose, de la typhoïde ou des grandes maladies infectieuses dans une période située avant la découverte des antibiotiques, lui a valu une fausse réputation de bénignité (**typhus bénin des vendanges**). Cependant, à cette époque, les éléments de gravité avaient été notés. Cette gravité dépend de facteurs propres au malade (âge, terrain) et de facteurs thérapeutiques : retard diagnostique, antibiotiques inappropriés.

Récemment une proposition a été faite pour modifier la nomenclature des bactéries appartenant au complexe *R. conorii* et ceci par la création de sous-espèces. C'est ainsi que le nom de *R. conorii ssp.conorii ssp. nov.* (souche = Malish, ATCC VR-613) a été proposé pour l'agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne [97,100].

➤ **Epidémiologie :**

▪ **Réservoir et vecteur :**

Le seul vecteur et réservoir connu de *R. conorii* est la tique brune du chien *Rhipicephalus sanguineus* ; par conséquent, l'épidémiologie de la maladie est étroitement liée aux comportements et au ratio d'infection de ces tiques. La répartition de *Rhipicephalus sanguineus* est particulièrement liée au climat, cette espèce n'étant retrouvée que dans les zones de climat méditerranéen et subméditerranéen. Néanmoins cette tique est particulièrement apte à s'implanter dans des zones d'habitat artificiel, principalement en milieu urbain, lorsque les conditions sont suffisantes pour effectuer le cycle. Ceci a pour conséquence le rapprochement homme tique et l'émergence de cas de FBM en dehors des zones habituelles. Ce rapprochement se fait par l'intermédiaire du chien ; c'est la seule étape du cycle éventuellement contrôlable par l'homme.

Rhipicephalus sanguineus dont l'hôte principal est le chien, a très peu d'affinité pour l'homme et la probabilité d'être piqué par plusieurs tiques est très faible et les patients se présentent habituellement avec une seule escarre. Cependant récemment à Marseille, 22 *Rhipicephalus sanguineus* (1 adulte et 21 nymphes) ont été retrouvées sur un SDF alcoolique vivant dans de mauvaises conditions d'hygiène avec son chien [101]; et au cours de l'été 2004 le diagnostic de FBM a été posé par culture chez 2 patients ayant présenté 2 escarres [97]. En Algérie dans un travail récent Mouffok retrouve des escarres multiples dans 9,95 % des cas ; l'escarre était double dans 7 % des cas et triple dans 3 % des cas [102].

▪ **Modes de transmission :**

Il faut que la tique soit infectée par *R. conorii* et reste attachée un temps suffisant à l'homme (**au moins 20 heures**) pour permettre la transmission de la rickettsie. Ce sont les stades immatures, larves et nymphes, moins exigeants dans le choix de leur hôte, plus petits

et donc moins remarquables, qui sont le plus souvent en cause dans la transmission de la maladie.

La période de diapause, temps de repos de la tique entre deux repas sanguins, semble raccourcie par les températures élevées [81]. L'activité estivale des larves et nymphes dépend des variations météorologiques de l'année et du printemps précédent.

▪ **Modalités épidémiologiques et répartition géographique :**

La FBM est endémique dans les pays du pourtour méditerranéen où de nouveaux foyers sont décrits [103]. En Italie approximativement 1000 cas sont rapportés annuellement [104]. La maladie est régulièrement rapportée au Portugal [105] où l'incidence annuelle est de 9,8 cas pour 100 000 habitants, représentant l'incidence la plus élevée de tous les pays méditerranéens. Des cas sporadiques sont décrits au centre et au nord de l'Europe, incluant la Belgique, la Suisse et au nord de la France. La fièvre boutonneuse méditerranéenne est également rencontrée en Afrique sub-Saharienne et autour de la mer noire [37]. Une maladie FBM-like a été décrite à Vladivostok en 1966 [42].

La FBM est une maladie saisonnière, estivale, pouvant survenir de mai à octobre, principalement de juillet à septembre, ce qui correspond à la période d'activité des larves et des nymphes de tiques *Rhipicephalus sanguineus*, alors que la période d'activité des adultes, mieux visibles, est au printemps.

Une des principales caractéristiques épidémiologiques de la maladie réside dans les rapports parasites vecteurs. L'incidence des cas de FBM dépend tout d'abord des possibilités de piqûre de l'homme par la tique.

➤ **Manifestations cliniques :**

- **L'incubation :** est de durée variable, allant de 3 à 16 jours ; en moyenne de 6 jours.

- **Le début :** est volontiers brutal et associe une fièvre atteignant souvent 39 ou 40° C, des frissons, des myalgies et des céphalées. Malgré le manque de spécificité le diagnostic doit être évoqué l'été en zone d'endémie et peut être orienté par la découverte du chancre d'inoculation ou tache noire qui doit être recherchée attentivement, elle est présente dans **50 à 75 %** des cas. Typiquement, elle se présente sous forme d'une lésion croûteuse noirâtre, indolore de 0,5 à 2 cm de diamètre, cernée d'un halo érythémateux. Elle est souvent atypique : aspect de furoncle simple, croûte grisâtre de petit diamètre. Il faut la rechercher attentivement dans les plis (aine, aisselle, pli fessier) et dans le cuir chevelu, localisation prédominante chez l'enfant [37,81]. L'escarre d'inoculation peut être remplacée par une conjonctivite unilatérale traduisant une contamination après manipulation de tiques infectées. L'escarre évolue lentement, se décruste mais peut laisser une lésion séquellaire qui disparaîtra en quelques semaines.
- **La phase d'état :** elle associe les deux éléments de la phase du début la fièvre et l'escarre à l'éruption [37,81].
- **La fièvre :** est en règle en plateau et dépasse 39° C, elle s'accompagne d'une asthénie extrême, d'une anorexie, de myalgies, de céphalées intenses et d'une oligurie. Le pouls est légèrement dissocié, une hypotension relative est notée, parfois associé à des oedèmes des membres inférieures [81].
- **L'éruption :** présente dans **97 à 99 %** des cas elle débute en tout point du corps 4 jours en moyenne après le début de la maladie (1 à 7 jours). Elle se généralise en 1 à 3 jours. Elle est maculeuse puis maculopapuleuse. Elle peut prendre un relief net et est alors typique. Le nombre d'éléments varie de quelques unités à plus de 100. Elle est de couleur rosée ou cuivrée mais peut prendre un caractère purpurique, banal au niveau des membres inférieurs, témoignant d'une forme grave lorsqu'il est généralisé [81].

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

- **Les manifestations extra cutanées :**

L'atteinte digestive consiste en des lésions gastroduodénales, une pancréatite aiguë.

L'hépatite est en général modérée, une hépatomégalie est fréquemment rencontrée chez l'enfant [81]. Un ictère peut être noté au cours des formes graves. La splénomégalie est rare chez l'adulte mais plus fréquente chez l'enfant [81].

Les signes méningés sont fréquents, l'atteinte neurologique centrale est habituelle dans les formes sévères (stupeur, syndrome confusionnel) ; des convulsions sont observées chez le nourrisson et dans les formes graves. L'atteinte des nerfs périphériques est plus rare, la huitième paire crânienne est le plus souvent en cause, responsable d'une hypoacousie qui régresse après plusieurs mois.

Sur le plan cardiovasculaire, un collapsus cardiovasculaire initial peut être noté. Des modifications de l'ECG peuvent être observées. Des phlébites des membres inférieurs sont décrites.

➤ **Evolution et pronostic :**

Les formes graves comportent une éruption purpurique, une atteinte polyviscérale, ces formes sont mortelles une fois sur deux. Elles surviennent en général sur un terrain particulier : patient âgé de plus de 60 ans, cirrhose, éthylisme chronique, diabète, insuffisance cardiaque ou immunodépression, déficit en G6PD. La gravité est également liée à la prescription tardive ou inappropriée d'antibiotiques.

En 1997 à Beja (Portugal) [106] le taux de mortalité pour les patients hospitalisée était de 32,3% constituant le taux le plus élevé rapporté depuis 1994 et lorsque les facteurs de risque

de mortalité ont été étudiés chez 105 patients hospitalisés entre 1994 -1998 le risque de mortalité a été significativement associé au diabète, aux vomissements, à une déshydratation ou à une insuffisance rénale.

Dans ces formes graves, l'apyrexie sous traitement est plus longue (7 jours en moyenne).

Dans les formes moins sévères l'évolution est rapidement favorable en 2 à 3 jours sous antibiotiques.

➤ **Biologie :**

Les modifications biologiques sont fréquentes [81].

- Anémie normochrome normosidérémique ou hypochrome hyposidérémique.
- Leucopénie et thrombopénie au début remplacées par une hyperleucocytose et d'un rebond du taux de plaquettes au cours de l'évolution.
- Les autres manifestations hématologiques sont une élévation du fibrinogène, une augmentation des facteurs II et III de la coagulation et du facteur de Willebrand; enfin dans les formes graves des stigmates de coagulation intravasculaire disséminée, peuvent se rencontrer.

En cas de syndrome méningé le LCR est hypertendu lymphocytaire.

L'ionogramme sanguin : hyponatrémie quasi constante dans les 15 premiers jours, maximale au 7^{ème} jour. Hypocalcémie dans les cas sévères. Hypoprotidémie < 30 g/l (attribuée à l'augmentation de la perméabilité capillaire). Une élévation de la créatininémie.

Une augmentation de la lactico-déshydrogénase (LDH) et des créatines phosphokinases (CPK)

Les TGO et les TGP augmentent les premiers jours pour se normaliser au 15^{ème} jour.

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

Tableau VII Score diagnostic [97]:

critères	points
Critères épidémiologiques	
Vie ou séjour en zone endémique	2
Survenue entre mai et octobre	2
Contact certain ou probable avec des tiques de chien	2
Critères cliniques	
Fièvre supérieure à 39° C	5
Escarre	5
Eruption maculopapuleuse ou purpurique	5
Deux des critères précédents	3
Les trois critères précédents	5
Critères biologiques non spécifiques	
Plaquettes < 150 GL ⁻¹	1
SGOT ou SGTP > 50 UI L ⁻¹	1
Critères bactériologiques	
Isolement de <i>R conorii</i> du sang	25
Détection de <i>R conorii</i> sur une biopsie cutanée	25
Critères sérologiques	
Sérum unique et IgG > 1 :128	5
Sérum unique, IgG >1/128 et IgM >1 :64	10
Variation de 4 dilutions du titre entre 2 sérums à 2 semaines d'intervalle	20

Un total de points, correspondant aux critères du patient, égal ou supérieur à 25 est compatible avec un diagnostic présomptif de FBM

4.2.2. La fièvre pourprée des montagnes Rocheuses :

Il est difficile de déterminer exactement quand a été décrite pour la première fois la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses, même si le premier cas clinique semble avoir été rapporté en 1899 par Maxey dans l'Idaho (Etats-Unis) [42,81].

Entre 1906 et 1910, Ricketts démontre que la maladie est transmissible au cobaye et incrimine la tique des bois comme vecteur [81].

➤ **Epidémiologie :**

Cette maladie due à *R. rickettsii* sévit en Amérique du Nord, en Amérique centrale et en Amérique du Sud. Des cas de la maladie ont été rapportés au Canada, Mexique, Panama, Costa Rica, Colombie, Brésil et en Argentine [42].

La maladie est prévalente dans le sud-est et au centre ouest des Etats-Unis, avec un grand nombre de cas rapportés en Caroline du Nord, Oklahoma, Tennessee, Arkansas, Caroline du Sud, Maryland et en Virginie [42]. Elle est plus fréquente chez les jeunes, les sujets de race blanche et les hommes [81].

Dans l'Ouest des Etats-Unis, le vecteur est la tique *Dermacentor andersoni*, tandis que *Dermacentor variabilis*, la tique du chien est le vecteur principal dans l'Est [81].

➤ **Manifestations cliniques :**

a. La forme éruptive:

▪ L'incubation :

Dure 2 à 14 jours, en moyenne 7 jours. Les variations de la durée de la période d'incubation pourraient être en rapport avec l'importance de l'inoculum [81].

- **Le début :**

La maladie débute brutalement par une fièvre associée à des céphalées et des myalgies. Ce mode de présentation explique que, même en région d'endémie le diagnostic ne soit évoqué qu'une fois sur deux. L'escarre d'inoculation est rarement retrouvée [42,81].

- **La phase d'état :**

Les signes généraux associent une fièvre $> 39^{\circ}$ C, des céphalées rebelles (80 % des cas) et des myalgies (72 % des cas) [81]. La plupart du temps une impression de gravité immédiate est notée.

L'éruption apparaît chez un petit nombre de patients dès le premier jour mais en général entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour de la maladie ; elle peut également n'apparaître qu'au 15^{ème} jour. Elle est présente chez 84 à 91 % des patients [81]. Les formes anéruptives s'observent chez les sujets âgés et ceux de race noire [81]. La plupart du temps, l'éruption débute au niveau des extrémités, puis s'étend au tronc, atteint les paumes et les plantes (82 %) mais épargne le plus souvent la face. Les éléments sont d'abord maculopapuleux puis purpuriques et ecchymotiques.

Dans certains cas (4 %) [81], les lésions cutanées peuvent devenir nécrotiques et une gangrène des doigts peut se développer pouvant justifier une amputation. Les lésions muqueuses concernent les conjonctives ; une pharyngite peut être notée.

Les manifestations extra cutanées : Les signes digestifs : sont fréquents à type de nausées ou vomissements (50 %) et une diarrhée (19 %) [81]. Les douleurs abdominales peuvent être des myalgies de la musculature abdominale, des hépatalgies et le tableau peut parfois évoquer une urgence chirurgicale.

Une hépatomégalie et un ictère peuvent être notés.

Les manifestations neurologiques : sont fréquentes (21 à 77 %) [81] et leur importance dépend de la sévérité de la maladie. Les céphalées sont le symptôme le plus commun,

confusion, coma, convulsions, ataxie et syndrome méningé sont notés dans des proportions variables.

Les manifestations cardiovasculaires : consistent en des oedèmes, souvent périorbitaires, une hypotension et un choc. Une myocardite électrique est notée dans 26 % des cas [81], une insuffisance cardiaque peut en résulter.

Les manifestations respiratoires : une pneumopathie interstitielle est présente dans 12 % des cas [81], elle peut aboutir à une détresse respiratoire aiguë.

b. Les Formes anéruptives:

Représentent 10 à 15 % [81]. L'escarre peut être présente. Les modes de présentation les plus trompeurs sont les syndromes neurologiques et les syndromes abdominaux. Il est ainsi recommandé, en zone d'endémie et en dehors des contre-indications, de donner un traitement d'épreuve par les cyclines.

➤ **Biologie:**

L'hémogramme peut montrer une anémie, une hyperleucocytose et une thrombopénie.

Des troubles de la coagulation sont notés dans 15 % des cas [81]. L'hyponatrémie est notée dans 20 % des cas [81] et l'hypocalcémie dans les cas sévères. Les LDH sont augmentées dans 80 % des cas [81]. L'insuffisance rénale est relativement fréquente.

➤ **Evolution et pronostic :**

Cette maladie due à *R. rickettsii* a la réputation d'être la plus sévère des rickettsioses du groupe boutonneux avec une mortalité entre 10 et 25 % en absence de traitement [42]. Les facteurs de risque de mortalité ont été étudiés par Holman et al. [107] chez 6388 patients

atteints de la maladie entre 1981 et 1998. L'âge avancé, un retard thérapeutique ≥ 5 jours et la nature de l'antibiotique utilisé sont les facteurs déterminants d'une évolution fatale.

4.2.3. Typhus sibérien à tique ou « Siberian tick typhus » :

Cette maladie due à *R. sibirica subsp. sibirica* [69], est transmise par les piqûres de tiques *Dermacentor nuttali*, *Dermacentor marginatus*, *Dermacentor silvarum* et *Haemophysalis concinna*. Elle est bien connue dans l'ex-URSS, où la littérature concernant les rickettsioses est abondante. Des souches de rickettsies antigéniquement identiques à *R. sibirica* ont été isolées de plusieurs espèces de tiques au Pakistan [42]. L'infection à *R. sibirica* est également prévalente au nord de la Chine où la maladie est appelée typhus à tiques nord asiatique [42].

Le nombre de cas rapportés a augmenté depuis 1979 et entre 1979 et 1997 le nombre de cas notifiés est de 23891 [42].

La maladie est observée au printemps et en été.

L'incubation varie de 4 à 7 jours après la piqûre ; une ulcération nécrotique apparaît ensuite au site d'inoculation, souvent accompagnée d'une lymphadénopathie locorégionale. Une fièvre à 39 – 40 °C , des céphalées, des myalgies et des troubles digestifs sont également souvent présents et persistent 6 à 10 jours en l'absence de traitement . L'éruption qui peut être purpurique, apparaît en général 2 à 4 jours après le début des signes cliniques. Si l'atteinte du système nerveux central est fréquente, les complications graves sont peu nombreuses [81].

4.2.4. Fièvre boutonneuse d'Israël ou « Israeli spotted fever » :

Les premiers cas de cette rickettsiose ont été rapportés en Israël dans les années 1940 et assimilés à des cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne.

En 1971, Goldwasser et al. ont isolé et caractérisé l'agent causal [42]. Cette rickettsie appartient au complexe *R. conorii* et le réservoir et vecteur est également la tique *Rhipicephalus sanguineus*.

L'incubation est de 7 à 8 jours. Fièvre et rash débutant aux mains et aux pieds et d'extension centripète ont été rapportés, l'escarre d'inoculation est en général absente (> 90 % des cas [42]); la prévalence des arthralgies, céphalées, vomissements et des myalgies est variable.

La maladie est souvent sévère et des séroconversions asymptomatiques ont été rapportées [81].

En 1999 la maladie a été diagnostiquée chez trois patients habitants dans des régions semi rurales le long de la rivière Tejo au Portugal [108]. Récemment, au Portugal, Sousa et al. ont rapporté les aspects cliniques de la maladie chez 44 patients suivis entre 1994 et 2004,. L'escarre a été retrouvée dans 54 % des cas et l'évolution a été fatale chez 10 malades [42]. Le diagnostic a été confirmé par PCR sur des échantillons de sang et sur des biopsies cutanées.

Par ailleurs la rickettsie responsable a été récemment isolée de tiques *Rhipicephalus sanguineus* en Sicile [109].

Récemment il a été proposé de considérer l'agent causal comme une sous-espèce de *R. conorii* et de l'identifier comme *R. conorii ssp. israelensis ssp. nov.* (souche = ISTT CDC1) [100].

4.2.5. Fièvre à tique du Queensland :

Les premiers cas de cette rickettsiose ont été décrits dès 1946 parmi les troupes australiennes s'entraînant dans le nord du Queensland, la rickettsie responsable a été isolée chez 2 soldats parmi les 12 infectés [42]. L'agent causal a été désigné sous le nom de *R. australis* en 1950 [42]. Le principal vecteur de la maladie est représenté par les tiques *Ixodes holocyclus*.

Cette rickettsiose est décrite toute l'année avec un pic en septembre.

Après une période de fièvre céphalées et myalgies apparaît un rash maculopapuleux ou vésiculeux dans les 10 premiers jours. Une escarre d'inoculation est plus fréquemment retrouvée (65 % des cas), une lymphadénopathie régionale est également fréquente (71 % des cas) [42,69,81].

4.2.6. Fièvre à tique africaine :

Cette rickettsie a en effet été décrite deux fois. Dans les années 1930, Pijper a constaté en Afrique australe un équivalent aux rickettsioses à tiques déjà connues : la FBM et la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses ; cet auteur a évoqué la possibilité d'une 3^{ème} maladie distincte. Il basait cette possibilité sur le fait que la maladie était essentiellement rurale et semblait être contractée après piqûre par des tiques dans la brousse, que la forme clinique était plus bénigne et que fréquemment l'éruption manquait. Il a pu montrer grâce aux moyens de l'époque qu'un isolat obtenu d'un patient était distinct de celui de *R. conorii* et de *R. rickettsii*, par un système de vaccination croisée chez le cobaye [37,40,81]. Après son départ à la retraite ses travaux n'ont pas été poursuivis.

En 1990, le vétérinaire P. Kelly isole des souches de rickettsies de tiques *Amblyomma hebraeum* au Zimbabwe et démontre que ces souches sont distinctes de *R. conorii* mais identiques à des isolats obtenus de tiques éthiopiennes *Amblyomma variegatum* collectées

en 1972. La prévalence de cette rickettsie dans les tiques du Zimbabwe s'est avérée plus importante que *R. conorii*, en effet 65 % de ces tiques sont infectées par *Rickettsia africae* et aucune par *Rickettsia conorii* [40].

Les tiques du genre *Amblyomma* tolèrent une très large variété d'hôtes et sont beaucoup plus anthropophiles que les tiques du genre *Rhipicephalus*. L'hypothèse que cette nouvelle rickettsie qui a été dénommée *R. africae* était responsable de la majorité des rickettsioses éruptives au Zimbabwe a été émise [81].

Cette rickettsie a par la suite été isolée du sang de patients au Zimbabwe [40,81]. Plusieurs cas ont été également décrits chez des voyageurs au retour de ce pays [81] permettant une description de la maladie qui est en général moins sévère que la FBM.

La fièvre à tique africaine est très fréquente en Afrique sub-Saharienne, un taux d'attaque de 30 % a été rapporté parmi les militaires américains séjournant au Botswana [81].

Cette maladie est probablement extrêmement fréquente chez les autochtones car la séroprévalence est de 60 % en Afrique noire [40]. Des cas ont été trouvés dans pratiquement toutes les zones d'Afrique où l'on trouve une des deux espèces d'*Amblyomma* (*Amblyomma variegatum* ou *Amblyomma africanum*).

Dans un travail récent réalisé en Europe du Nord, il a été montré que c'est la première maladie infectieuse contractée lors des déplacements en Afrique rurale en particulier dans le cadre de Safaris en Afrique australe avec une incidence, proche du paludisme, entre 4 % et 5 % [40,88,110].

En dehors de l'Afrique, on trouve des cas aux Antilles, où du bétail a été importé du Sénégal au XIX^e siècle (en particulier en Guadeloupe). Ce bétail était parasité par des tiques, elles même infectées par *R. africae* et l'on a pu identifier en Guadeloupe et en Martinique *R. africae* dans les tiques et chez les patients [40,111,112,113]. Les *Amblyomma* étant susceptibles de parasiter les oiseaux, on constate qu'elles se déplacent d'île en île aux

Antilles et il est vraisemblable que dans un futur proche, elles atteindront le continent américain.

La période d'incubation varie de 5 à 7 jours et peut atteindre 10 jours [114]. Dans les grandes séries publiées [115] la fièvre est présente dans 88 % des cas et les signes généraux sont modérés. L'éruption est présente dans 46 % des cas (vésiculeuse dans 45 % des cas). L'escarre d'inoculation est présente dans 95 % des cas, les escarres multiples sont notés dans 54 % des cas et prédominent souvent au niveau des membres inférieurs 62 % des cas. Ceci est lié au fait que les tiques de l'espèce *Amblyomma* attaquent souvent en groupe et déterminent non seulement plusieurs escarres chez les patients, mais souvent il existe des cas groupés et plusieurs patients sont souvent infectés en même temps [116,117].

La tache noire est le plus souvent associée à une adénopathie satellite 43 % des cas.

A ce jour il n'y a pas eu de description de formes sévères ni de décès chez les malades infectés par *R. africae*.

Du point de vue sérologique il est utile de répéter les sérologies tardivement car les patients ont une ascension différée des anticorps. La séroconversion ayant lieu entre 25 et 28 jours après le début des symptômes, respectivement pour les IgM et les IgG avec un retard de 6 à 9 jours en comparaison avec ce qui est observé au cours de la fièvre boutonneuse méditerranéenne [118].

4.2.7. Fièvre boutonneuse japonaise ou fièvre boutonneuse

orientale :

Cette maladie a été décrite par Mahara au Japon, qui a été alerté par deux cas en 3 mois pendant l'été 1984 [81]. L'agent causal, caractérisé comme une nouvelle rickettsie pathogène du groupe boutonneux, a été isolé la première fois chez un patient à Shikoku en 1985 et a été appelé *R. japonica* [42]. Cette rickettsie a été détectée chez 6 espèces de tiques, parmi elles, *Haemaphysalis flava*, *Haemaphysalis longicornis*, *Dermacentor tiawanensis* et *Ixodes ovatus* sont celles qui piquent le plus l'homme au Japon [42,81]. Depuis 1984, approximativement 30 à 40 cas sont rapportés annuellement principalement dans le Sud-Ouest et le centre du Japon [42]. Le plus grand nombre de cas surviennent d'avril à octobre. La maladie associe une fièvre élevée (39 à 40 °C), des céphalées, une éruption maculopapuleuse survenant 2 à 3 jours après, localisée sur tout le corps y compris les paumes des mains et les plantes des pieds. Une escarre d'inoculation est observée dans la majorité des cas, 91 % des 34 malades diagnostiqués entre 1984 et 1997 au Japon avaient une tache noire [119]. Les cas graves sont caractérisés par la présence d'une encéphalite, coagulation intravasculaire disséminée et un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Sur une série de 28 malades hospitalisés entre 1993 et 2002, un total de 6 malades, soit 21 %, ont présenté des formes sévères et un décès a été rapporté [42].

4.2.8. Fièvre boutonneuse d'Astrakhan « Astrakhan spotted

fever »:

De nombreuses rickettsies sont présentes dans l'ex-URSS: le typhus des broussailles et le typhus sibérien à tiques dans l'est, la fièvre vésiculeuse en Ukraine et la FBM dans le Sud près de la mer noire [81].

Dans la région d'Astrakhan près de la mer Caspienne, une fièvre éruptive estivale a été observée depuis 1983. L'agent causal qui est un membre du complexe *R. conorii* a été isolé d'un patient en 1991 et de tiques de chien *Rhipicephalus pumilio* en 1994 [120].

La maladie survient en général durant les mois chauds de l'année (43 % des cas sont observés durant le mois d'août) [42]. La clinique est comparable à celle de la FBM. La fièvre est associée à un rash maculopapuleux dans 94 % des cas, cependant l'escarre d'inoculation est rare (20 % des cas) [42,121].

Au cours de l'été 2001, les troupes françaises des nations unies au Kosovo ont collecté des tiques sur des soldats asymptomatiques, ainsi que sur des chiens dans la région de Morina.

Par méthodes moléculaires la rickettsie responsable de la fièvre d'Astrakhan : *R. conorii* subsp. *caspia* a été isolée de 4 *Rh. sanguineus* (3 prélevées sur des chiens et 1 à partir du personnel militaire) [122]. Le sujet chez qui la tique positive a été prélevée, est resté asymptomatique.

La fièvre d'Astrakhan pourrait être une cause de fièvre éruptive au Kosovo et l'aire de distribution de cette rickettsie pourrait être plus large que la supposition initiale concernant Astrakhan uniquement.

Récemment un isolat rickettsien a été obtenu à partir d'une patiente au Tchad. Sur la base de caractéristiques moléculaires cet isolat a été considéré comme un variant de *R. conorii* subsp. *caspia* [123].

Il a été proposé récemment de considérer la rickettsie responsable de cette maladie comme une sous-espèce de *R. conorii* et le nom de *R. conorii ssp. caspia ssp. nov.* (souche = A-167) lui a été proposé [100].

4.2.9. La fièvre boutonneuse des îles Flinders:

Cette rickettsiose a été décrite en 1991 [42] par Stewart aux îles Flinders (entre l'Australie et la Tasmanie). Il a en effet rapporté 26 cas [42,81] d'une fièvre estivale, accompagnée de maux de tête, d'arthromyalgies le tout associé à un rash de type maculopapulaire le plus souvent et purpurique dans deux cas sévères associés à une thrombopénie. Une escarre était présente dans 25 % des cas et des adénopathies locorégionales dans 55 % des cas.

En 1992, des isolats sont obtenus à partir de deux patients. La rickettsie en cause a été caractérisée ultérieurement et le nom de *R. honei* lui a été attribué [124].

La maladie survient de manière prépondérante au printemps et en été avec un pic de fréquence aux mois de décembre et de janvier [81].

4.2.10. L'infection à « *Rickettsia mongolotimonae* ou *mongolitimonae* » :

En 1991, une rickettsie était isolée d'une tique *Hyalomma asiaticum* en Mongolie intérieure en Chine. Membre du groupe boutonneux elle était antigéniquement et génétiquement distincte des autres membres du groupe, mais proche de *R. sibirica* [81].

Curieusement un isolat identique a été obtenu du sang et de la peau d'une patiente hospitalisée à la Timone à Marseille en mars 1996 [40,42, 125], ce qui a valu à cette rickettsie le nom de *R. mongolotimonae* (ou *mongolitimonae*) avec sa double origine en

Mongolie et à la Timone. Sur la base de données biologiques, cet agent est actuellement appelé *R. sibirica* subsp. *mongolitimoniae*.

La patiente présentait une maladie d'intensité modérée avec quelques éléments éruptifs sur le corps et une escarre d'inoculation au niveau de l'aîne, dans une période inhabituelle pour une FBM.

L'enquête épidémiologique n'a révélé comme seul facteur de risque, que le ramassage de terre dans un jardin, lieu de passage d'oiseaux migrateurs.

Un deuxième cas a été rapporté en mai 1998 chez un malade HIV (+) qui avait pratiqué du jardinage dans une région rurale de Marseille [126].

Les deux cas ont été décrits au printemps et les deux patients avaient une histoire de contact possible avec des oiseaux migrateurs.

Les oiseaux peuvent transporter des tiques et les *Hyalomma* peuvent parasiter les oiseaux. L'hypothèse d'une piqûre de tiques d'oiseaux migrateurs collectées avec la terre a été émise.

Entre janvier 2000 et juin 2004, l'infection à *R. sibirica* subsp. *mongolitimoniae* a été diagnostiquée chez 7 autres patients au sud de la France [127] l'un d'eux au retour d'un voyage en Afrique du Nord (Algérie). Dans 3 cas, un tableau clinique très particulier a été observé, comportant une lésion d'inoculation sur le membre inférieur, une adénopathie inguinale et un trait de lymphangite reliant les deux et la maladie est nommée LAR pour «Lymphangitis Associated Rickettsiosis» [127].

La maladie a été également décrite en Grèce [42] et en Afrique du Sud [128], suggérant que cette rickettsiose soit plus répandue que ce qui a été supposé au départ.

Dans tous les cas une tache noire est présente, **dans un certain nombre de cas plusieurs**, car *Hyalomma* peut attaquer en groupe.

R. mongolitimoniae a été retrouvée chez des tiques *Hyalomma truncatum* prélevées sur du bétail en Afrique sub- Saharienne [129,130].

4.2.11. L'infection à *Rickettsia slovaca* ou escarre des forêts :

R. slovaca a été isolée en Slovaquie en 1968 d'une tique du genre *Dermacentor* (*Dermacentor marginatus*) [42,81]. Depuis elle a été isolée de la même tique en France, Arménie, Suisse et au Portugal [81].

En 1997, le premier cas d'infection documentée à *R. slovaca* a été rapporté chez une patiente piquée par *Dermacentor marginatus* en France [131]. Fièvre, asthénie majeure et arthralgies étaient les signes dominants tandis que l'escarre située sur le cuir chevelu était entourée d'un halo érythémateux, ce qui avait fait suspecter initialement une maladie de Lyme atypique. Cette patiente présentait aussi une adénopathie cervicale postérieure.

Une séroconversion à *R. slovaca* était mise en évidence chez la patiente et *R. slovaca* a été isolée de *Dermacentor marginatus* et de l'ADN de *R. slovaca* était détecté dans le fragment de biopsie cutanée de l'escarre du cuir chevelu. Le rôle de *R. slovaca*, comme agent d'infection humaine était établi.

Avant cette première description, *R. slovaca* a été considérée comme une rickettsie de pathogénicité inconnue associée aux tiques *Dermacentor marginatus* et *Dermacentor reticulatus*. Les tiques vectrices sont prévalentes en Europe et au centre de l'Asie (excepté pour *D. marginatus* qui n'a pas été identifiée en Europe du nord) [97].

Ces tiques piquent pendant les mois les plus froids et les cas observés, souvent des enfants, sont plus fréquents entre octobre et mai. Cette tique aime les poils longs et va très fréquemment piquer la tête au milieu des cheveux ; la tique qui vit dans les bois chasse en hauteur (0,8 à 1,20 m) et fréquemment tombe sur sa proie à partir de feuilles hauts placées, ce qui explique la fréquence avec laquelle elle pique les enfants sur la tête [40].

7 jours après la piqûre apparaît sur le cuir chevelu une lésion rouge ou noirâtre, associée à de la fièvre et des adénopathies qui sont douloureuses dans la moitié des cas et situées au niveau cervical. **Quelques formes éruptives peuvent survenir, mais assez rarement.**

L'évolution est souvent favorable avec cependant une alopecie résiduelle, définitive dans 10 à 20 % des cas et une asthénie persistante pendant plusieurs mois dans moins de 10 % des cas [40].

Actuellement la maladie est identifiée en France, en Hongrie où elle est connue sous le nom de 'TIBOLA' (tick- borne lymphadenopathy) [97] et en Espagne où elle est dénommée 'DEBONEL' (Dermacentor-borne necrosis-erythema-lymphadenopathy) [132].

La fréquence de la maladie n'est pas encore connue et en Espagne dans la région du Rioja, elle serait la première cause de maladies transmises par les tiques [40].

La sérologie est fréquemment négative dans cette infection locorégionale [133].

L'isolement récent de *R. slovaca* chez un patient a confirmé le rôle pathogène de cette rickettsie [134].

4.2.12. L'infection à *Rickettsia aeschlimannii* :

Cette rickettsie du groupe boutonneux a été isolée la première fois de tiques *Hyalomma marginatum marginatum* collectées au Maroc en 1997 [135].

Des organismes génétiquement similaires ont été isolés de tiques *Hyalomma marginatum rufipes* au Zimbabwe [136] et de tiques *Hyalomma marginatum marginatum* au Portugal.

R. aeschlimannii a été également isolée de tiques *Hyalomma marginatum rufipes* au Niger et au Mali [129,130].

Très récemment, *R. aeschlimannii* a été isolée en Espagne de *Hyalomma marginatum marginatum* et de 5 autres espèces de tiques qui peuvent piquer l'homme [137].

La prévalence de cette rickettsie chez les tiques en Espagne suggère que l'infection n'est pas seulement un risque pour les voyageurs en Afrique mais existe également au Sud de l'Europe où *H. marginatum marginatum* est prévalente.

R. aeschlimannii a été également isolée de tiques *Hyalomma* collectés en Corse [138].

Très récemment *R. aeschlimannii* a été isolée de tiques *Hyalomma marginatum* au nord de l'Algérie [139].

La pathogénicité de cette rickettsie chez l'homme a été démontrée chez un patient français après son retour d'un voyage au Maroc [140]; le patient présentait des symptômes similaires à ceux de la FBM, avec fièvre, escarre d'inoculation et rash maculopapulaire généralisé.

Un second cas a été par la suite documenté en Afrique du Sud [141] chez un homme piqué par une tique *Rhipicephalus appendiculatus*.

4.2.13. L'infection à *Rickettsia parkerii* :

Cette rickettsie a été précédemment isolée de tiques et supposée non pathogène pendant près de 65 ans. L'infection à *R. parkerii* a été décrite récemment chez un homme âgé de 40 ans vivant dans le secteur sud-est de Virginie aux USA et qui présentait de la fièvre, des maux de tête, des myalgies diffuses, des arthralgies, avec des escarres multiples sur les extrémités inférieures et un rash maculopapulaire disséminé atteignant paumes et plantes [142]. *R. parkeri* a été isolée sur culture cellulaire d'une biopsie d'escarre et identifiée par méthodes moléculaires.

Rickettsia parkeri serait présente en Amérique du Sud (Uruguay) [42].

4.2.14. L'infection à *Rickettsia massiliae*:

Rickettsia massiliae a été identifiée la première fois chez des tiques *Rhipicephalus sanguineus* à Marseille en 1992 [42].

En 1985, le diagnostic de FBM a été porté sérologiquement chez un homme âgé de 45 ans à Palerme en Italie. La rickettsie en cause, isolée à partir d'un prélèvement sanguin, a été cultivée mais n'a pas été identifiée et a été congelée. La caractérisation complète a été faite 20 ans après et a révélé que la rickettsie en question était *R. massiliae* [143].

Fièvre, escarre nécrotique, éruption maculopapulaire impliquant les paumes des mains et les plantes des pieds et une hépatomégalie discrète sont les symptômes actuellement décrits.

4.2.15. L'infection à *Rickettsia heilongjiangensis* :

Cette rickettsie doit son nom à la province de Heilongjiang en Chine où cette rickettsie a été isolée la première fois de tiques *Dermacentor silvarum* en 1982 [144].

Par la suite la responsabilité de cette rickettsie, dans des tableaux d'éruptions fébriles survenues entre mai et juillet 1992 chez des habitants de la même région après exposition à des piqûres de tiques, a été évoquée devant la présence d'anticorps dirigés contre cette souche [144].

Le rôle pathogène de cette rickettsie a été établi par biologie moléculaire sur des prélèvements réalisés chez 7 patients habitant la même région et ayant présenté des tableaux cliniques de fièvre boutonneuse entre mai et juin 1996.

Très récemment, 13 cas ont été diagnostiqués par sérologie et PCR dans l'est de la Russie. L'éruption était présente chez 12 malades, l'escarre chez 12 malades également et une adénopathie locale avec lymphangite chez 2 malades [145].

4.2.16. Typhus à tiques indien :

Le typhus à tiques indien est, comme son nom l'indique, prévalent en Inde.

La maladie a été reconnue cliniquement au début du siècle dernier, l'agent causal isolé de tiques *Rhipicephalus sanguineus* a été classé comme *R. conorii*.

Récemment il a été proposé de considérer la rickettsie en cause comme une sous-espèce de *R. conorii* désignée sous le nom de : *R. conorii* subsp. *indica* subsp. Nov [42].

Du point de vue clinique, le typhus à tiques indien diffère de la fièvre boutonneuse méditerranéenne par le fait que le rash soit fréquemment purpurique et que l'escarre d'inoculation soit rare [42].

En 2001 le premier cas de typhus à tique indien a été confirmé sérologiquement chez un voyageur [146] et récemment à Kerala (en Inde) 7 cas ont été confirmés sérologiquement [42].

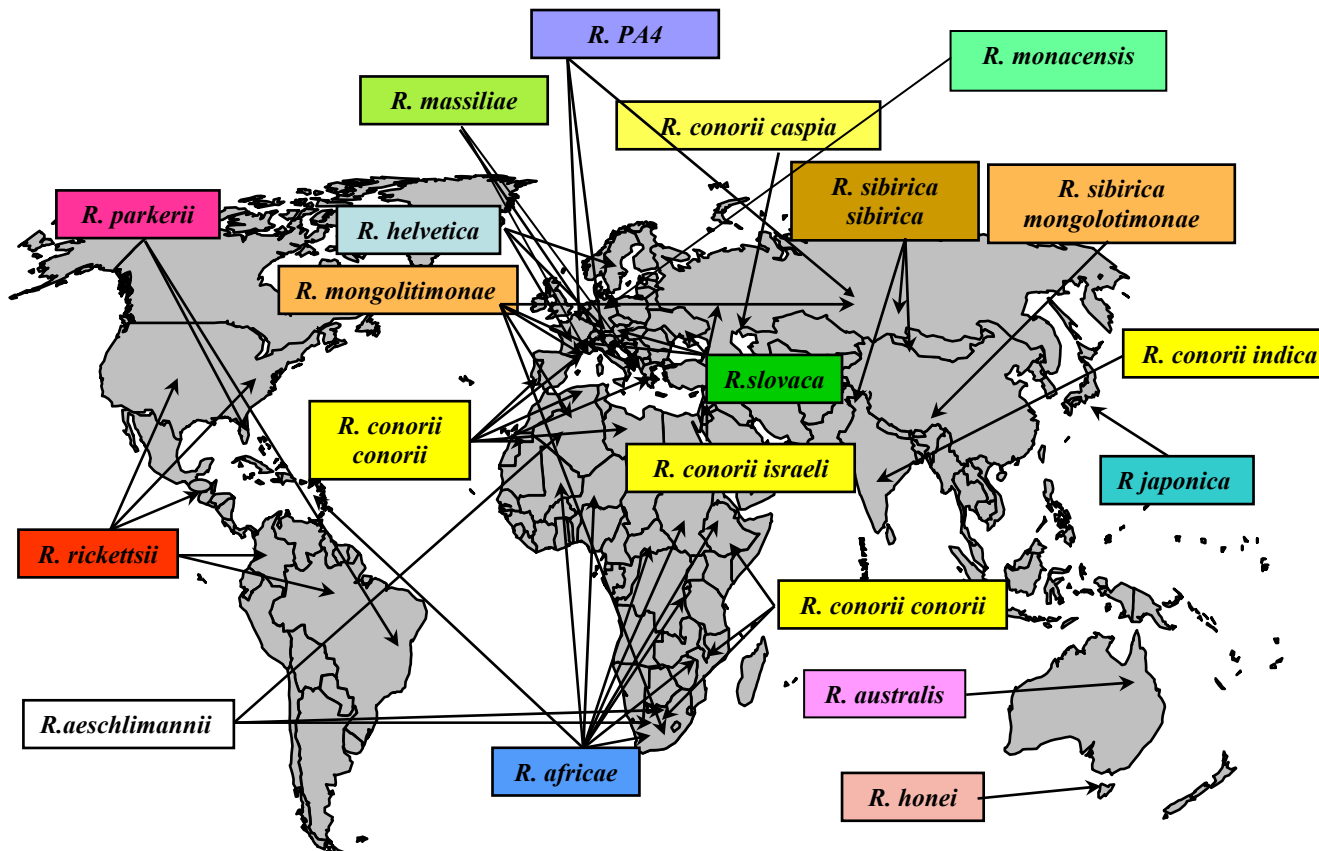
Tableau VIII: Fièvres boutonneuses [96]

Maladie	Organisme	Vecteur	Répartition géographique	Rash	Escarre	ADP régionale	Fièvre	Taux de mortalité	Année de Découverte du micro organisme
Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses	<i>R. rickettsii</i>	<i>D.andersonii</i> <i>D. variabilis</i> <i>Amblyomma cajennense</i> <i>Rh.sanguineus</i>	Amérique (Nord, Centre, Sud)	Oui, parfois purpurique	Très rare	Non	Oui	Elevé	1919
Fièvre boutonneuse méditerranéenne, typhus à tique du Kenya	<i>R. conorii</i>	<i>Rh. sanguineus</i>	Méditerranée, Afrique, Asie	Oui, papulaire parfois purpurique	Commun	Non	Oui	Modéré	1932
Typhus sibérien à tique	<i>R. sibirica</i>	<i>D. nuttalli</i>	Sibérie, Chine	Oui	Commun	Non	Oui	Bas	1946
Rickettsialpox	<i>R. akari</i>	<i>Liponyssoides sanguineus</i>	Mondiale	Oui, vésiculaire	Commun	Oui	Oui	Bas	1946
Typhus à tique du Queensland	<i>R. australis</i>	<i>Ixodes holocyclus</i>	Australie (Est)	Oui parfois vésiculaire	Commun	?	Oui	Modéré	1950
Fièvre boutonneuse d'Israël	<i>R.conorii</i> sérotype <i>israelensis</i>	<i>Rh. sanguineus</i>	Israël, Sud de l'Europe	Oui	Rare	Non	Oui	Bas	1974
Fièvre boutonneuse des Iles Flinders	<i>R. honei</i>	<i>Ixodes granulosis</i>	Iles Flinders, Est Australie, Thaïlande	Oui	Commun	Oui	Oui	Bas	1991

Tableau VIII (suite)

Fièvre d'Astrakhan	<i>R. conorii</i> sérotype <i>astrakhan</i>	<i>R. pusillus</i>	Mer caspienne, Balkans	Oui	Rare	Non	Oui	Bas	1991
Fièvre boutonneuse japonaise	<i>R. japonica</i>	<i>I. ricinus</i>	Japon (Chine ?)	Oui	Commun	Non	Oui	Bas	1992
Fièvre à tique africaine	<i>R. africae</i>	<i>A. hebraeum</i> <i>A. variegatum</i>	Afrique sub-saharienne, Indes occidentales	Oui (1/2 des cas), parfois vésiculaire	fréquemment multiple	Oui	Non	Bas	1992
Non nommée	<i>R. mongolotimonae</i>	Espèces <i>Hyalomma</i>	Mongolie, Afrique, Méditerranée	Oui	Commun	Oui	Oui	Bas	1996
TIBOLA	<i>R. slovac</i>	<i>Dermacentor marginatus</i> , <i>Dermacentor reticularis</i>	Europe, Pakistan	Très rare	Parfois érythémateux	Oui, douloureuse	Non	Bas	1997
Fièvre boutonneuse chinoise	<i>R. heilonjianghensis</i>		Chine	Oui	Commun	Non	Oui	?	1998
Non nommée	<i>R. helvetica</i>	<i>I. ricinus</i>	Europe, Asie	Non	Oui	Non	Non	Mort subite	2000
Fièvre boutonneuse à puces	<i>R. felis</i>	<i>Ctenocephalides felis</i>	Mondiale	Parfois	Parfois	Inconnu	Oui	Inconnu	2001
Non nommée	<i>R. aeschlimannii</i>	<i>Hyalomma marginatum</i>	Afrique	Oui	Oui	Oui	Oui	Inconnu	2002
Typhus à tiques indien	<i>R. conorii</i> sérotype <i>indica</i>	<i>Rhipicephalus</i>	Inde	Oui	Oui	Non	Oui	?	2002

Figure 3: Rickettsioses dues aux tiques [63]



4.3. Protection contre les morsures de tiques :

Afin d'éviter les morsures de tiques, il est conseillé d'éviter de se déplacer dans les lieux où celles-ci pullulent. A défaut un moyen simple de protection est représenté par le port de chemises à manches longues et de mettre le pantalon sous la chaussette.

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

- Application de topiques insectifuges ou repellents : N,N-diethyl-m-toluamide [39]
- L'utilisation de vêtements imprégnés d'insecticides en l'occurrence la perméthrine qui est le produit le mieux toléré. Ce moyen qui confère une protection avoisinant les 100%, protège également contre les piqûres de mites de puces et des moustiques. Cette méthode de lutte contre les piqûres de tiques est utilisée par l'armée des Etats-Unis et de nombreuses autres armées à travers le monde [39,147].

4.4. Comment dégager une tique fixée sur un homme?

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

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

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

L'efficacité de l'antibioprophylaxie après piqûre de tiques n'a pas été démontrée [39]. Le traitement antibiotique est envisagé en cas d'apparition de symptômes évocateurs.

5. Traitement:

Le traitement par antibiotique doit être administré tôt chez tout patient suspect de rickettsiose sans attendre une confirmation diagnostique.

➤ **Les moyens :**

▪ **Les cyclines :**

Leur efficacité est excellente en particulier la doxycycline à raison de 200mg/j [148].

Bien que les tétracyclines soient classiquement contre-indiquées chez l'enfant de moins de neuf ans, il est recommandé de traiter les jeunes patients suspects de rickettsiose par doxycycline, notamment en cas de fièvre pourprée des montagnes Rocheuses [149,150,151]. Le risque de dyschromie dentaire est négligeable si un traitement de courte durée est administré. Une étude récente a montré l'absence de dyschromie dentaire avec un traitement par minocycline [152].

▪ **Les phénicolés :**

Chloramphénicol : 50-75 mg/kg/j, alternative en cas d'hypersensibilité aux tétracyclines, cependant effets secondaires fréquents.

▪ **Les macrolides :**

La josamycine : 50 mg/kg/j, a été également employée notamment chez les femmes enceintes [148,153].

Les macrolides les plus récents l'azithromycine et la clarithromycine peuvent être aussi utilisés. Récemment ces deux drogues ont été comparées dans le traitement des enfants

atteints de fièvre boutonneuse méditerranéenne en Italie, chez tous les malades la fièvre a disparu en moins de 7 jours et les deux produits ont été bien tolérés [154,155].

▪ **Les fluoroquinolones :**

Certaines fluoroquinolones sont efficaces in vitro contre les rickettsioses du groupe boutonneux. Des essais cliniques ont été menés, notamment dans le traitement de la FBM et de la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses [148,156,157], une évaluation clinique plus approfondie reste cependant nécessaire.

L'ofloxacin : 200mg x 2/j, pefloxacin : 400 mg x 2/j et ciprofloxacine : 500 mg x 2/j) administrées pendant une durée de 7 à 10 jours représentent une bonne alternative aux cyclines dans le traitement des rickettsioses éruptives [97].

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 [158].

➤ **Modalités thérapeutiques :**

La durée du traitement antibiotique approprié pour les rickettsioses boutonneuses est généralement dictée par la réponse clinique plutôt que par un nombre de jours précis. Cependant dans la plupart de ces infections, le traitement devrait être poursuivi pendant 3 jours après la défervescence. Une dose simple de 200 mg de doxycycline s'est avérée suffisante pour la fièvre boutonneuse méditerranéenne [159].

Pour les patients présentant une forme grave telle que la fièvre boutonneuse méditerranéenne maligne, la doxycycline doit être administrée en intraveineux jusqu'à 24 heures après l'obtention de l'apyrexie. L'utilisation des corticoïdes pour les cas graves est controversée [160].

C- Les autres pathogènes transmis par le pou de corps:

1. La fièvre récurrente à poux :

➤ Historique :

Borrelia recurrentis est l'agent étiologique de la fièvre récurrente à poux ou fièvre récurrente cosmopolite. La maladie cause fréquemment un ictère et il est possible qu'elle ait été la cause de la peste jaune qui a ravagé l'Europe en 550 avant Jésus-Christ [18].

Rutty la distingue clairement du typhus en 1770 à Dublin [18].

Le terme « **relapsing fever** » ou **fièvre récurrente**, apparaîtra pendant l'épidémie écossaise de 1841-1848 sous la plume de Craigie et de Henderson.

Sur la base d'arguments épidémiologiques, Flügge en 1891 propose le pou comme vecteur possible. Ceci sera confirmé par les travaux de Mackie en Inde en 1907, Sergent et Foley à Alger en 1908 et Nicolle, Blaisot et Conseil à Tunis en 1912.

Le XXe siècle a vécu deux grandes pandémies [18] ayant accompagné chacune des guerres mondiales et ayant touché l'Europe, l'Afrique et le Moyen Orient.

Pendant la première guerre mondiale un demi million de personnes (1/6 de la population) a souffert de la fièvre récurrente en Serbie [18].

En Russie et en Europe de l'Est, 13 millions de cas ont été rapportés pendant les guerres civiles entre 1919 et 1923, avec 5 millions de décès.

Des centaines de milliers de cas ont été rapportés en Afrique Occidentale entre les deux guerres mondiales, où *B. recurrentis* a tué un grand nombre de personnes.

Pendant la deuxième guerre mondiale, 1 million de cas ont été observés en Afrique du nord (**Algérie**, Tunisie, Maroc et Libye) avec un taux de mortalité de 10% et une grande épidémie a été également rapportée en Egypte avec plus d'un million de cas [18].

Des épidémies régulières se sont manifestées en Extrême Orient, à la suite notamment de la guerre de Corée et du Vietnam.

Depuis aucune grande épidémie n'a été rapportée en dehors des foyers endémiques.

Pendant les dernières décennies plusieurs cas ont été rapportés principalement en Ethiopie avec environ 10 000 cas /an et dans les pays voisins également impliqués dans la guerre : le Soudan, l'Erythrée et la Somalie [161,162]. La maladie serait également persistante dans les Andes péruviennes et dans l'Himalaya.

Au cours des dernières années, *B. recurrentis* a été identifiée uniquement en Afrique.

L'Ethiopie et les pays qui l'entourent sont les derniers centres connus de la fièvre récurrente à poux.

Des anticorps dirigés contre *B. recurrentis* ont été détectés dans des communautés rurales indiennes [53] et chez les personnes sans abri à Marseille en 2002 [163].

➤ **Epidémiologie :**

▪ **Agent causal :**

C'est *B. recurrentis* qui est une espèce typique de *Borrelia*. Ce genre appartient à la famille des *Treponemataceae* qui comporte également les genres *Leptospira* et *Treponema*.

Les *Borrelia* sont des spirochètes, ce sont des bactéries extracellulaires, mobiles, hélicoïdales, possédant 8 à 30 flagelles.

▪ **Réservoir :**

L'homme est le seul hôte de *B. recurrentis*.

▪ **Agent vecteur et modes de transmission :**

Comme son nom l'indique, la bactérie cause la fièvre récurrente à poux. Ce caractère de rechute augmente la durée de bactériémie et favorise l'infestation des poux qui sont les vecteurs de la maladie.

Quand les poux se nourrissent sur un patient, *B. recurrentis* passe de l'intestin du pou à la cavité coelomique, et se multiplie dans l'hémolymphe. Les tissus du pou ne sont pas envahis et *B. recurrentis* n'est pas retrouvée dans la salive ou les fèces du pou [18].

Le pou reste infecté durant toute sa vie, mais ne peut pas transmettre les *Borreliae* à sa progéniture, vu que les spirochètes ne sont pas transmis par voie transovarienne.

Comme *B. recurrentis* ne peut pas être excrétée, la seule possibilité d'infection des êtres humains se produit après écrasement du pou infecté. La contamination de l'homme se fait au niveau d'excoriations cutanées (lésions de grattage) ou par voie conjonctivale lors de l'écrasement d'un pou libérant le liquide coelomique, riche en *Borrelia*.

Les piqûres et les déjections du pou ne sont pas contaminantes.

La bactérie est très contagieuse et elle est capable de traverser les muqueuses et la peau intacte [18].

➤ **Les manifestations cliniques :** [18,164]

La maladie est caractérisée par des rechutes, mais aucune infection chronique n'a été documentée.

Du point de vue pathogénique les phases fébriles de la maladie correspondent à une phase de dissémination bactériémique des *Borrelia*. Pendant les périodes de rémission, les borrelia sont séquestrées dans les organes profonds. Les rechutes fébriles sont liées à l'émergence de variants antigéniques échappant à l'action bactéricide des anticorps dirigés contre les *Borrelia* responsables des premières manifestations cliniques de la maladie.

Après une incubation de 2 à 8 jours le début est extrêmement brutal avec fièvre à 40-41 °C, frissons, algies diffuses, congestion de la face et injection conjonctivale.

La période d'état est caractérisée par la succession de phases fébriles et de phases d'apyrexie.

L'accès typique commence par un frisson suivi d'une poussée fébrile portant rapidement la température à 40 °C et parfois plus. La fièvre est habituellement rémittente, mais peut être intermittente ou évoluer en plateau. Dans presque tous les cas le malade se plaint de céphalées intenses, de douleurs des membres et des articulations ainsi que de douleurs abdominales.

Le malade peut présenter par ailleurs anorexie, nausées, vomissements, vertiges, asthénie. Une toux sèche est fréquemment présente et peut se compliquer d'hémoptysies. La pression artérielle est diminuée.

A l'examen, on remarque un patient hébété, parfois agité et délirant. La respiration est courte et superficielle, le pouls est rapide. Le subictère fréquent peut faire place plus tard à **un ictère franc qui représente un élément-clé du diagnostic.**

L'examen de la peau peut révéler **un rash maculopapuleux ou pétéchi**al, parfois des ecchymoses. D'autres manifestations hémorragiques sont possibles, particulièrement l'épistaxis. La palpation du foie et de la rate est souvent douloureuse et peut révéler une hépatosplénomégalie.

Ce premier accès se termine souvent en crise. La normalisation brutale de la température est précédée par une recrudescence des signes généraux.

Les caractéristiques cliniques de la fièvre récurrente sont un épisode fébrile initial, suivi d'un intervalle apyrétique de longueur variable, qui est suivi de rechute, avec reprise de la fièvre et des autres manifestations cliniques. Les périodes de rechute sont moins graves et plus courtes que le premier épisode fébrile. Parfois, aucune rechute n'est observée. La durée du premier épisode fébrile est en moyenne de 5,5 jours. La durée des intervalles inter critiques est en moyenne de 9,25 jours (entre 3 à 27 jours). La plupart des patients présentent une seule rechute, bien que quelques-uns présentent deux. La durée moyenne des rechutes est de 1,9 jours.

Les femmes enceintes qui développent la fièvre récurrente à poux pendant la grossesse présentent une incidence élevée d'avortements et d'accouchements prématurés.

Evolution :

En l'absence de traitement antibiotique, il existe des formes avec hépatonéphrite grave, responsables d'une létalité non négligeable.

Les complications oculaires (iritis, iridocyclite, névrite optique) sont fréquentes.

Les autres complications (myélite, myocardite, rupture de rate) sont rares.

Sans traitement, le taux de létalité varie de 10 à 40 % ; l'antibiothérapie le diminue de 2 à 4 %.

➤ **Diagnostic :** [18]

Les données de laboratoire montrent habituellement une hyperleucocytose avec polynucléose et anémie. Les enzymes hépatiques sont fréquemment élevées. La créatinine et l'urée sérique sont souvent élevées. Les hémorragies sont associées aux anomalies de la coagulation, comportant thrombocytopénie, allongement du temps de prothrombine, et diminution des facteurs de la coagulation.

Le diagnostic de la fièvre récurrente à poux est principalement basé sur la mise en évidence de spirochètes dans le sang. Les frottis sanguins du patient sont examinés au microscope à fond noir. La coloration de Giemsa est le plus généralement employée pour la détection des spirochètes. Cette coloration peut être facilement remplacée par la coloration de Diff-Quick, qui est la plus utile sur le terrain. La détection des spirochètes dans le sang du patient fait le diagnostic de borréliose, bien que son absence au microscope n'exclue pas le diagnostic.

La culture de *B. recurrentis* a récemment été réalisée en milieu axénique [165].

La PCR suivie par le séquençage peut être utile pour le diagnostic.

Pendant longtemps, aucune procédure spécifique ou standardisée n'a été développée pour le sérodiagnostic de la fièvre récurrente, parce que les spirochètes présentent une grande hétérogénéité antigénique.

Récemment, la sérologie de la fièvre récurrente à poux a pu être réalisée par immunofluorescence indirecte et Western blot. La positivité est attestée sur une réaction avec les protéines GIpQ (glycerophosphodiester phosphodiesterase) et la protéine de 22-kDa [166].

➤ **Traitement :** [18]

La fièvre récurrente à poux a été traitée avec succès par chloramphénicol, pénicilline, tétracycline et érythromycine. Quand les différentes antibiothérapies sont comparées, les plus efficaces sont les tétracyclines par voie orale (une dose unique de 0,5 g) ou intraveineuse.

Un avantage accessoire des tétracyclines est leur activité contre le typhus dans les régions où il se superpose à la fièvre récurrente à poux. Certains auteurs préconisent une durée de traitement de 5 à 10 jours.

Une dose orale unique de 0,5 g d'érythromycine est une thérapie également efficace chez les femmes enceintes.

L'antibiothérapie peut induire une réaction de Jarisch-Herxheimer, observée au début du traitement et qui correspond à une exagération de la crise observée chez les patients non traités.

La pénicilline est moins fréquemment associée à la réaction de Jarisch-Herxheimer (de 1 à 40 %) mais elle est moins efficace, étant suivi par des rechutes dans 2 à 45 % de cas.

Quelques auteurs suggèrent de commencer la thérapie avec la pénicilline et de poursuivre par une tétracycline.

➤ **Prophylaxie :**

La fièvre récurrente à poux a été longtemps une maladie quarantenaire, soumise à une réglementation internationale très stricte. Sa rareté et l'efficacité des antibiotiques ne justifient plus de telles mesures. Les malades doivent cependant être isolés, traités et surtout épouillés.

Aucune vaccination n'est disponible.

2. L'infection à *Bartonella quintana* (*B. quintana*):

➤ Historique:

Bartonella quintana (ex *R. quintana*) était connue depuis 1918 comme l'agent de la fièvre des tranchées, maladie transmise par le pou et ayant affecté plus de 1 million d'individus pendant la première guerre mondiale [18,167].

Le nom de “ fièvre des tranchées ” a été donné à la maladie par les médecins de l'armée anglaise. Elle a été décrite comme son nom l'indique, lors des guerres des tranchées en 1915.

La maladie est caractérisée par une fièvre avec rechute 5 jours plus tard et des douleurs sévères et persistantes des jambes.

Elle a été d'abord décrite chez les troupes alliées et allemandes pendant la première guerre mondiale. La maladie a été probablement importée du front de l'Est par les soldats allemands en 1914 et les troupes britanniques seraient responsables de sa diffusion à la Mésopotamie.

Après la première guerre mondiale, l'incidence de la fièvre des tranchées a nettement diminué.

Pendant la deuxième guerre mondiale, la maladie a réémergé, et de grandes épidémies ont été à nouveau rapportées.

Le microorganisme en cause a été initialement appelé *Rickettsia quintana*, du fait de sa ressemblance avec les rickettsies. Plusieurs autres noms ont été donnés par d'autres auteurs, dont *R. weigli*, *R. da Rochalimae*, ou *R. pediculi*, ce qui a été à l'origine d'une certaine confusion. *R. quintana* qui a fait l'objet d'un reclassement taxonomique est appelée actuellement *B. quintana*.

Parrot a diagnostiqué un cas de la fièvre des tranchées en Algérie en 1945 [168], et la maladie a été également rapportée en Egypte, et à Addis-Abeba [18]. La fièvre des tranchées a été également reconnue dans l'est Asiatique, avec des cas rapportés au Japon et en Chine et au Mexique [18]. Des cas de la maladie ont également été rapportés au Pérou [53] et au Burundi [11].

D'autres études ont montré une réémergence des infections à *B. quintana* parmi la population des personnes sans abri dans les villes industrialisées d'Europe et aux Etats-Unis [169,170,171,172,173,174].

Les facteurs prédisposant pour les infections dues à *B. quintana* incluent la pauvreté et l'alcoolisme chronique [175].

B. quintana agent étiologique de la fièvre des tranchées est également responsable de l'angiomatose bacillaire, de septicémies, d'endocardites et d'adénopathies chroniques.

➤ **Epidémiologie :**

▪ **Agent causal :**

L'agent causal est *Bartonella quintana* (*B. quintana*). Le genre *Bartonella* est classé dans le groupe alpha des *Proteobacteria* [176].

Les bactéries sont de courts bacilles Gram négatif qui ressemblent étroitement aux espèces du genre *Rickettsia* dans leur morphologie et leurs propriétés de coloration.

Les bactéries du genre *Bartonella* sont considérées comme des micro-organismes intracellulaires facultatifs. In vivo, *B. quintana* peut être observée dans les érythrocytes de patients bactériémiques [177]. Ces bactéries possèdent également un tropisme pour les cellules endothéliales, qui semble corrélé à leur capacité d'induire des lésions angioprolifératives.

- **Le réservoir :**

L'homme est le seul réservoir connu de *B. quintana*.

B. quintana est phylogénétiquement située dans un groupe de bactéries qui sont extrêmement bien adaptées aux mammifères.

Les espèces du genre *Bartonella* constituent un groupe unique de bactéries qui causent **une bactériémie chronique, le plus souvent asymptomatique**

L'association entre *B. quintana* et l'homme est moins bien comprise. Bien que les bactéries soient habituellement présentes dans le sang du patient pendant les périodes fébriles de la maladie l'infection peut persister longtemps après la disparition de tous les signes cliniques. Les auteurs ont décrit des patients complètement asymptomatiques ayant une bactériémie chronique [174]. Il est important de noter que la bactériémie persistante pourrait faciliter la diffusion de la fièvre des tranchées par un vecteur arthropode.

- **Le vecteur :**

Jusqu'à présent, le pou de corps humain est le seul vecteur clairement prouvé de

B. quintana. Des tentatives d'induire la maladie chez les animaux de laboratoire par inoculation de *B. quintana* n'ont été possibles que chez les primates [18].

B. quintana se multiplie dans les intestins du pou, où elle est facilement identifiée par la coloration des sections de l'intestin.

L'infection des êtres humains se fait probablement par les déjections des poux infectés,

B. quintana survit très bien dans les fèces des poux, et **peut rester infectieuse pendant plus d'une année** [18].

A côté des désordres socio économiques et politiques à l'origine des conditions favorables au développement des ectoparasites vecteurs, les facteurs prédisposant pour les infections dues à *B. quintana* incluent également la pauvreté et l'alcoolisme chronique.

➤ **La physiopathologie :**

Les lésions caractéristiques de l'angiomatose bacillaire induite par *B. quintana* sont constituées par des tumeurs vasculaires. Les cellules endothéliales prolifèrent et peuvent obturer la lumière vasculaire. Les interactions entre les membres du genre *Bartonella* et les cellules eucaryotes ont été étudiées depuis longtemps. Des travaux récents ont confirmé ces résultats [178]; *B. quintana* est phagocytée par les cellules endothéliales *in vitro*, et est présente à l'intérieur des cellules dans des vacuoles intracytoplasmiques où elle forme des morulae. L'association des espèces de *Bartonella* avec une néo-vascularisation et la régression des lésions quand des agents antimicrobiens sont administrés, suggèrent que les microorganismes eux-mêmes stimulent l'angiogénèse. En fait l'inoculation de *B. quintana* dans une culture de cellules endothéliales augmente la durée de vie de cette culture, stimule la multiplication cellulaire et induit des modifications morphologiques cellulaires analogues à celles observées en présence de facteurs angiogéniques.

Bien que quelques mécanismes physiopathologiques, pour l'induction des lésions de l'angiomatose bacillaire par *B. quintana*, aient été proposés ; des lésions angioprolifératives n'ont pas été rapportées chez les patients atteints de la fièvre des tranchées ou chez ceux présentant une endocardite à *B. quintana* [18] .

➤ **Manifestations cliniques :**

▪ **La fièvre des tranchées :**

L'incubation est de 15 à 25 jours et les manifestations cliniques vont de l'infection asymptomatique à un tableau sévère sans toutefois mettre en jeu habituellement le pronostic vital [81].

Le début est en général aigu avec fièvre accompagnée de céphalées et de douleurs pré tibiales souvent intenses très évocatrices d'où le nom de "fièvre tibialgique de Volhynie" et quelquefois de myalgies et d'arthralgies. La fièvre évolue par récurrences de 5 jours (fièvre quintane), la durée des accès étant variable. Chaque nouvelle crise est classiquement moins sévère que la précédente. L'examen clinique révèle une langue saburrale, une hyperhémie conjonctivale, quelquefois une splénomégalie, un rash est parfois noté. Les crises se répètent pendant 4 à 6 semaines au total, mais bien que parfois très invalidantes elles évoluent habituellement vers la guérison spontanée [81].

Dans quelques cas ont été rapportées des formes chroniques se manifestant par une asthénie importante associée à des épisodes subfébriles répétés [81].

- **Bactériémies :**

L'existence d'une bactériémie prolongée à *B. quintana* est la manifestation essentielle de la fièvre des tranchées. Des cas de bactériémies persistantes à *B. quintana* ont été décrits aux Etats-Unis et en France dans des villes modernes au sein de populations défavorisées (sans domicile fixe, alcooliques chroniques) [171,172,173,174,175]. Le terme de fièvre des tranchées « urbaine » a été proposé. L'étude de Spach et al. rapporte en 1995 dix cas de bactériémie à *B. quintana* à Seattle [175]. Les seuls signes cliniques retrouvés étaient la fièvre et l'amaigrissement.

- **Endocardites :**

Le premier cas d'endocardite à *B. quintana* a été rapporté en 1993 chez un homosexuel infecté par le VIH [179]. En 1995, Drancourt et al. rapportent plusieurs cas d'endocardites à *B. quintana* chez des "SDF", non infectés par le VIH [180]. Le diagnostic a été établi par examen anatomopathologique des valves cardiaques atteintes (la plupart des patients ont nécessité un remplacement valvulaire) : mise en évidence de la bactérie par immunohistochimie et amplification moléculaire. La bactérie a été également isolée du

sang de ces patients. La recherche d'anticorps sériques spécifiques dirigés contre les antigènes de *B. quintana* était positive dans la totalité des cas. En 1996 Raoult et al. ont rapporté 5 cas supplémentaires d'endocardite à *B. quintana* [181] et ont trouvé que ces endocardites surviennent sur des valves natives et se caractérisent par des lésions valvulaires extensives qui nécessitent souvent le recours à la chirurgie de remplacement valvulaire. Ils ont noté que l'endocardite à *B. quintana* s'observe généralement chez des sujets de faible niveau socioéconomique, sans valvulopathie préexistante. Cette étude a montré également la grande prévalence des endocardites à *Bartonella*, qui représente jusqu'à 3 % de toutes les endocardites, soit la deuxième cause d'endocardite à hémocultures négatives après *Coxiella burnetii*.

En 2001, Fournier et al. [182] ont décrit 48 cas d'endocardites à *Bartonella*, 38 parmi elles étaient dues à *B. quintana*. Les patients concernés n'avaient pas d'antécédents connus de maladie cardiaque, mais étaient le plus souvent des personnes sans abri et/ou alcooliques infestées par des poux de corps.

▪ **L'angiomatose bacillaire :**

L'angiomatose bacillaire est une affection caractérisée par une prolifération endothéliale et vasculaire généralement cutanée mais pouvant s'étendre à d'autres organes. Elle survient principalement sur terrain immunodéprimé, le plus souvent chez les sujets infectés par la VIH, plus rarement chez des patients présentant d'autres causes d'immunodépression. Exceptionnellement, la maladie a été décrite sur terrain immunocompétent [81].

Les lésions cutanées, isolées ou plus souvent multiples à type de papules ou de nodules peuvent être superficielles, dermiques ou sous-cutanées. Les lésions superficielles peuvent être rouges, pourpres ou incolores ; celles profondes peuvent être mobiles ou au contraire

fixées aux plans profonds. Une caractéristique spécifique est que les lésions saignent abondamment en cas de blessure [18,81].

Il existe fréquemment une adénopathie régionale dans le territoire de drainage lymphatique des lésions cutanées. **Le principal diagnostic différentiel est le sarcome de Kaposi.**

Toutes les muqueuses peuvent être intéressées par ces lésions. Les localisations viscérales sont principalement hépatiques, spléniques, gastro-intestinales ganglionnaires, médullaires ou cérébrales. Les formes viscérales profondes sans atteinte cutanée concomitante sont fréquentes.

Mohle-Boetani et al. ont proposé de considérer l'angiomatose bacillaire comme une infection opportuniste au cours du sida [183].

Les patients présentant une angiomatose bacillaire à *B. quintana* sont des sujets sans abri, alcooliques ayant des poux de corps.

➤ **Diagnostic :**

▪ **L'isolement de *B. quintana*:**

Les trois méthodes les plus largement utilisées pour l'isolement de *B. quintana* sont la culture du sang en milieu liquide, en gélose, ou en culture cellulaire [18].

Une combinaison de deux méthodes peut être utile pour optimiser le rendement des espèces de *Bartonella*. Sur gélose au sang, les espèces de *Bartonella* sont mieux cultivées dans une atmosphère humide et riche avec 5% de CO₂. L'isolement primaire en gélose au sang à partir du sang des patients infectés peut nécessiter jusqu'à **45 jours d'incubation** avant que les colonies ne deviennent apparentes [18].

La culture cellulaire de *B. quintana* a été décrite [178]. In vitro, *B. quintana* peut être cultivée sur cellules endothéliales humaines [184]. Ces systèmes cellulaires permettant un isolement plus rapide que la culture en gélose, en moyenne 10 à 15 jours.

▪ **La sérologie :**

Le diagnostic sérologique de la fièvre des tranchées a été à l'origine basé sur l'hémagglutination passive.

Actuellement, le diagnostic des infections dues aux espèces *Bartonella* se fonde sur les techniques d'immunofluorescence et d'ELISA. Cependant, chez la plupart des patients infectés par le VIH, une réponse immune significative n'est pas obtenue.

En revanche, chez les patients atteints d'endocardite induite par *Bartonella*, des niveaux très élevés d'anticorps ($\geq 1:800$) ont été détectés [180,185].

Bactériémie ou fièvre des tranchées chez les sans abri sont habituellement associées à un titre bas d'anticorps (1:100 à 1:400) [18]. L'angiomatose bacillaire n'est associée à aucune réponse anticorps [18].

Actuellement, **un titre d'IgG supérieur à 1 :100 est considéré comme positif** [81,186].

La spécificité des tests sérologiques pour le diagnostic des infections à *Bartonella* a été remise en cause. Il existe en effet de nombreuses réactions croisées entre les espèces *Bartonella*, pour lesquelles l'adsorption croisée permet parfois de préciser l'espèce en cause. D'autre part **il existe des réactions croisées entre les espèces *Bartonella* et *Coxiella burnetii* [187] et les espèces appartenant au genre *Chlamydia* [188]**; ces réactions croisées doivent être prise en compte dans le diagnostic étiologique des endocardites à hémocultures négatives, pour lesquelles ces différents genres bactériens sont agents étiologiques potentiels.

Le Western blot et l'adsorption croisée sont également des outils très précieux pour le diagnostic des endocardites infectieuses à *Bartonella* [189].

- **Autres moyens diagnostiques :**

Les techniques d'amplification génique (PCR) peuvent être utiles, en particulier chez les patients immunodéprimés, cependant ce sont des techniques invasives.

L'immunohistochimie peut être une aide précieuse au diagnostic.

- **Traitement :**

La persistance et les rechutes associées aux infections à *Bartonella quintana* sont le principal défi thérapeutique présenté par ces maladies. Ces infections comportent une phase intra érythrocytaire qui fournit une niche protectrice à la bactérie [177].

Le traitement des infections à *Bartonella* devrait être adapté à chaque situation clinique et à la forme de la maladie (aiguë ou chronique).

Bien qu'il soit difficile de proposer un traitement antibiotique standardisé du fait de la diversité des infections à *Bartonella* et des terrains sur lesquels elles surviennent, deux éléments semblent importants : d'une part l'emploi d'un aminoside, seul antibiotique à posséder une activité bactéricide ; d'autre part une durée d'administration prolongée, afin de prévenir le risque de récurrences.

Pour les infections sévères, il est important d'utiliser deux antibiotiques ayant une bonne efficacité *in vivo*, dont la gentamicine.

- Les patients ayant une bactériémie aiguë ou chronique à *B. quintana* doivent être traités avec de la gentamicine (3 mg/kg du poids corporel en IV, une fois par jour) pendant les 14 premiers jours associée à de la doxycycline (200 mg par jour par voie orale) pendant 28 jours [190,191]. La doxycycline peut être administrée en une seule prise ou en 2 prises de 100 mg espacées de 12 heures.
- L'endocardite doit être traitée pendant au moins 6 semaines avec une combinaison d'antibiotiques:

- Pour les patients suspects d'endocardite à *Bartonella* avec hémoculture négative, il est recommandé d'utiliser un aminoside, de préférence la gentamicine (3 mg/kg/j en IV), pendant les deux premières semaines associée à une β -lactamine, de préférence la ceftriaxone (2 g/j en IV ou en IM), avec ou sans doxycycline (100 mg 2 fois /j, par voie orale ou intra veineuse) pendant 6 semaines [191].
- Pour les endocardites documentées (cultures positives): doxycycline 100 mg 2 fois /j par voie orale pour une durée de 6 semaines associée à de la gentamycine 3 mg/kg/j en IV pour une durée de 14 jours [190,191]. En cas d'insuffisance rénale, la rifampicine pourrait être une alternative [191].

Il faut souligner la fréquente nécessité d'un remplacement valvulaire dans les endocardites à *Bartonella*, qui s'accompagnent souvent de lésions valvulaires étendues.

- Le traitement de choix de l'angiomatose bacillaire est l'érythromycine per os (500 mg 4 fois par jour) pendant 3 mois [190,191]. La voie intraveineuse doit être utilisée en cas de maladie sévère.

En cas d'intolérance à l'érythromycine, la doxycycline pourrait être utilisée (100 mg per os ou IV, 2 fois par jour) pour une durée de 3 mois [191].

La rifampicine administrée par voie orale à la dose de 300 mg/j en 2 prises, peut être associé soit à l'érythromycine ou à la doxycycline dans les formes sévères [191].

En cas de rechute, une seconde cure d'antibiotiques (érythromycine ou doxycycline) avec les mêmes modalités de prescription est indiquée durant toute la durée de l'immunodépression [191].

➤ **Prévention :**

La prévention des infections à *Bartonella quintana* repose sur la lutte contre l'infestation par le pou de corps. Le changement régulier des vêtements suffit en règle en l'absence

d'endémie d'infestation par les poux. Dans les pays où l'infestation par les poux est commune, notamment dans les pays en voie de développement ou en guerre; le traitement des sujets exposés, des vêtements et de la literie par un insecticide (poudre de perméthrine à 1 %) peut être nécessaire [190].

IV. Matériels et méthodes :

1. Cadre de l'étude :

Les données climatiques et géographiques de la région de Batna constituent des éléments favorables au développement du typhus exanthématique qui a déjà marqué l'histoire de sa population.

La wilaya de Batna se trouve localisée dans la partie orientale de l'Algérie entre les "4° et 7° " de longitude Est et "35° et 36° " de latitude Nord.

D'une superficie de **12.038,76 km²**, le territoire de la wilaya de Batna s'inscrit presque entièrement dans l'ensemble physique constitué par la jonction de deux Atlas, Tellien et Saharien (voir figure 4), ce qui représente la particularité physique principale de la wilaya et détermine de ce fait les caractères du climat et des conditions de vie humaine.

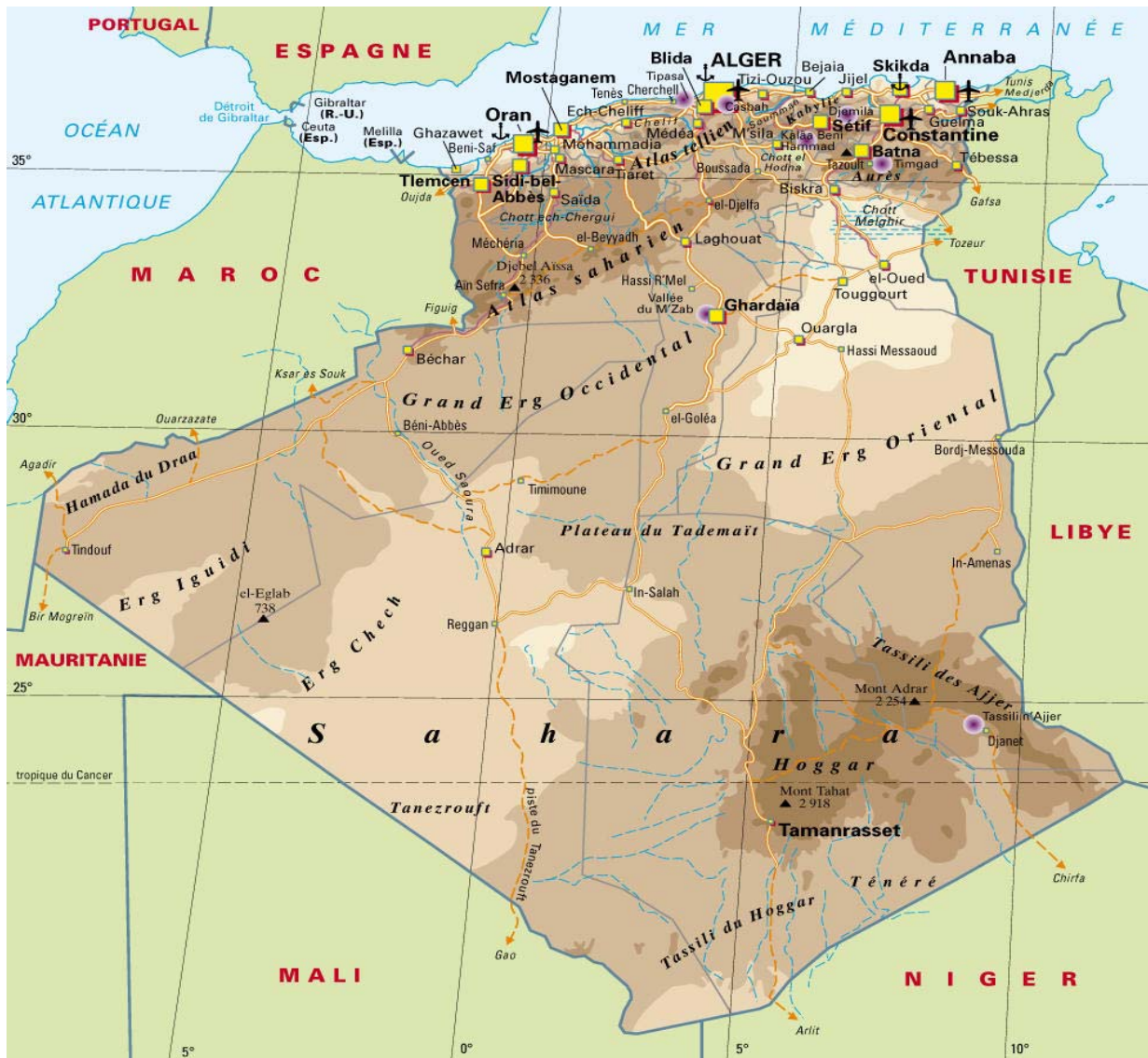


Figure 4: Carte d'Algérie (sgo12.free.fr).

Administrativement la wilaya est composée de 21 Dairates et 61 communes, elle est limitée au Nord par les wilaya d'Oum El Bouaghi, Mila et de Sétif, à l'Est par la wilaya de Khenchela, au Sud par la wilaya de Biskra et à l'Ouest par la wilaya de M'sila (voir figure N° 5).

Capitale des Aurès, chef lieu de la wilaya, la ville de Batna est située à 425 km au Sud-est de la capitale Alger (voir figure 6) et culmine à 980 mètres d'altitude. Elle compte 300.012 habitants (source: fiche wilaya 2007, Direction de la Planification et de l'Aménagement du Territoire) ce qui en fait la 6^{ème} plus grande agglomération du pays. La population totale de la wilaya est estimée selon la même source à 1 162 856 habitants.

Le climat de la ville de Batna est celui d'une région semi-aride. La température moyenne est de 4° C en janvier et de 35° C en juillet. Durant l'hiver la température descend en dessous de zéro la nuit avec souvent des gelées. Durant l'été la température peut atteindre les 45° C à l'ombre. La pluviométrie moyenne est de 210 mm par an.



Figure 6: situation de Batna par rapport à la capitale Alger (mcanopolis.wordpress.com).

2. Type d'enquête:

C'est une enquête prospective à choix raisonné qui a été menée de janvier 2000 à septembre 2006.

Les populations étudiées ont été choisies, d'une part en fonction de l'existence d'un symptôme clinique assez évocateur dont l'existence reste capitale pour le diagnostic, c'est l'exanthème fébrile. D'autre part ce choix a été fonction de certains critères (détaillés dans le chapitre suivant) déterminant les possibilités d'émergence ou de réémergence de la maladie.

3. Populations étudiées :

3.1. Les adultes hospitalisés pour exanthème fébrile d'étiologie

indéterminée :

Le choix de cet aspect clinique du typhus exanthématique est lié au fait que dans la pratique clinique locale, les exanthèmes fébriles non rattachés à une étiologie précise sont souvent synonymes de viroses ou à un degré moindre de fièvre boutonneuse méditerranéenne lorsqu' existe un chancre d'inoculation.

L'exanthème, présent dans 20 à 40 % des cas, constitue un élément clinique capital d'orientation au diagnostic ; qui a valu son nom à la maladie.

Tout sujet adulte hospitalisé au service des maladies infectieuses de Batna pour exanthème fébrile d'étiologie indéterminée a fait l'objet de l'enquête. **108 malades** ont été prélevés.

3.2. Les nomades :

Ce choix est lié au mode de vie précaire et à la promiscuité dans laquelle vivent les nomades, conditions favorables à la pullulation des poux de corps et par conséquent à l'émergence de la maladie.

12 familles ont donné leur accord pour le prélèvement sanguin, avec un total de **73 personnes** (adultes et enfants).

Les prélèvements ont été effectués au cours des mois de juillet et août 2002.

10 familles sont originaires de la wilaya de Biskra, 1 famille de la wilaya d'El Oued et une famille de la commune de Barika.

2 familles ont été prélevées à la commune d'El Madher, 4 à Chémora et 6 à Timgad.

3.3. Les malades hospitalisés en psychiatrie :

Ce choix n'est pas lié à la spécialité médicale elle-même, mais au fait que certains de ces malades ont vécu dans un environnement caractérisé par de mauvaises conditions d'hygiène individuelle.

45 malades hospitalisés au service des maladies psychiatriques d'El Madher ont fait l'objet de l'étude.

3.4. Les sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans :

Ces personnes qui auraient vécu dans la région au cours de l'importante épidémie de typhus exanthématique de 1941-1943, constitueraient un réservoir potentiel de *R. prowazekii* susceptible de résurgence sous forme de la maladie de Brill-Zinsser.

102 personnes hospitalisées au service des maladies infectieuses de Batna, toute pathologie confondue en dehors des éruptions fébriles, ont été retenues.

3.5. Les enfants hospitalisés en pédiatrie:

Il s'agit d'enfants hospitalisés au service de pédiatrie du centre hospitalier et universitaire de Batna, toute pathologie confondue, en dehors des éruptions fébriles et dont l'âge était compris entre 2 et 14 ans. Leur nombre est de **101**.

4. Méthodes d'étude :

4.1. Recueil des données :

- Les éruptions fébriles : les renseignements relatifs à l'état civil, aux données épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives, sont recueillis sur un formulaire standardisé [voir formulaire standardisé en annexe N° 1]. Deux prélèvements de sérum espacés de 10 à 15 jours sont prévus pour chaque malade.
- Pour les autres populations : une fiche d'identification comportant l'âge, le sexe et l'adresse, est remplie pour chaque malade qui bénéficie d'un prélèvement sanguin.

4.2. Les prélèvements de sérum:

- Pour chaque prélèvement : 10 cc de sang sont prélevés sur tube sec. Après centrifugation les prélèvements sont congelés à - 20 °C.
- Tous les sérums ont été analysés par immunofluorescence indirecte (**IFI**): technique sérologique de référence pour le diagnostic des rickettsioses. Celle-ci est complétée à la demande par une adsorption croisée et/ou un Western blot pour les exanthèmes fébriles.

- L'analyse des sérums a été effectuée au centre français de référence pour les Rickettsies du Pr. D. Raoult à Marseille.

4.3. Techniques sérologiques utilisées :

4.3.1. L'immunofluorescence indirecte (IFI) :

Tous les sérums ont été testés par immunofluorescence indirecte selon les procédures d'analyses concernant les techniques de sérologie quantitative du groupe *Rickettsia* du « Guide De Bonne Exécution des Analyses de biologie médicale » (GBEA) [192]:

Après décongélation et mise à température ambiante et dilution au 1/2 dans du PBS (phosphate- buffered saline) stérile, les antigènes sont déposés sur une lame de verre (dégraissée dans l'alcool méthylique pendant 2 heures minimum) avec une plume différente pour chaque antigène.

Les antigènes sont toujours déposés dans la même position de haut en bas.

Les lames sont ensuite fixées pendant 10 mn dans l'acétone.

Les sérums à analyser sont décomplémentés pendant 30 mn à 56° C puis dilués en cascade dans le PBS lait jusqu'à 2048 pour les immunoglobulines G (IgG) et 1024 pour les immunoglobulines M (IgM).

Une fois la lame sèche, les sérums qui ont été dilués en cascade sont déposés sur les antigènes ; si pas de reprise d'un sérum antérieur du malade, une lame est utilisée par malade ; la première rangée sert aux IgG, la deuxième aux IgM. Si reprise d'un sérum antérieur du malade, deux lames sont utilisées par malade (une pour les IgG, une pour les IgM) ; la première rangée servira au sérum antérieur et la deuxième pour le sérum du jour.

Un témoin positif, constitué par un sérum positif connu titré en IgG et IgM, est pris pour chaque lame.

L'ensemble est laissé en incubation pendant 30 mn à 37° C en atmosphère humide.

La lame est ensuite rincée deux fois (10 mn chacune) dans une solution de tampon phosphaté (PSB) additionné de 2 % de Tween et une fois dans de l'eau distillée (pendant 5 mn), puis séchée à l'étuve.

Les globulines fluorescentes sont ensuite déposées sur la lame qui est de nouveau incubée à 37° C pendant 30 mn en atmosphère humide.

Après rinçage, comme dans l'étape précédente, la lame est montée avec une lamelle en appliquant du fluorep, l'observation au microscope à fluorescence peut commencer.

Le résultat quantitatif est donné par la dernière dilution de sérum pour laquelle on observe une fluorescence du micro-organisme.

L'interprétation des résultats sérologiques peut être gênée par les réactions croisées qui existent entre les membres du groupe boutonneux pourpré: " spotted fever group " (SFG) et entre les membres du SFG et du groupe typhus: " typhus group " (TG).

a- Les exanthèmes fébriles :

Tous les sérums des malades présentant une éruption fébrile ont été testés vis-à-vis des antigènes de *R. prowazekii* et de 7 rickettsies appartenant au groupe boutonneux pourpré:

R. conorii conorii, *R. felis*, *R. africae*, *R. aeschlimannii*, *R. massiliae*,
R. sibirica mongolitimonae, *R. conorii israelensis*.

Certains sérums ont été testés en plus vis-à-vis d'autres rickettsies du SFG il s'agit de :
R. slovaca, *R. helvetica*, *R. akari* et vis à vis de l'autre membre du groupe typhus: *R. typhi*.

Seuils de positivité :

Actuellement à l'Unité des Rickettsies de Marseille, les seuils de positivité retenus sont [97]:

- Pour la fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM): **un titre d'IgG \geq 1/128 et/ou un titre d'IgM \geq 1/ 64**

- Pour les autres rickettsioses : **un titre d'IgG \geq 1/64 et/ou un titre IgM \geq 1/32**

b- Les autres populations:

- Chaque malade a bénéficié d'un prélèvement de sérum qui a été analysé en **IFI** vis-à-vis des antigènes de *R. prowazekii* et ont été considérés comme positifs les sérums avec des titres d'anticorps de type **IgG** $\geq 1/64$ [194].
- D'autre part les sérums de ces populations ont été analysés également par **IFI** vis-à-vis des antigènes de deux autres pathogènes transmis par les poux de corps :
 - *Bartonella quintana* : titre d'IgG $\geq 1/100$ (seuil retenu pour la fièvre des tranchées) [53,81,186].
 - *Borrelia recurrentis* : **seuil de positivité, titres d'IgG $\geq 1/128$** [166].

4.3.2. L'adsorption croisée [80]:

On utilise en général 2 antigènes parfois plus si nécessaires. L'un des 2 antigènes (A) correspond à l'étiologie la plus vraisemblable dans la zone géographique concernée compte tenu du tableau clinique. **L'adsorption croisée doit être réservée aux sérums ayant des titres d'anticorps $> 1/64$.**

L'adsorption croisée consiste à tester 3 échantillons du sérum avant manipulation, puis après avoir fait réagir le sérum avec l'antigène A, ou l'antigène B.

Le sérum adsorbé est ensuite testé en immunofluorescence indirecte et Western blot contre les antigènes A et B.

Le sérum non adsorbé montre des anticorps contre A et B. Le sérum adsorbé ne doit plus présenter de réaction contre l'antigène avec lequel il a été adsorbé.

En revanche, si l'adsorption avec l'un des 2 antigènes enlève à la fois les anticorps contre les antigènes homologues et hétérologues (ex : après adsorption par A, il ne reste d'anticorps ni contre A ni contre B, alors que l'adsorption par B laisse des anticorps

contre A) on peut affirmer avec certitude qu'il existe une réaction spécifique contre l'antigène A.

4.3.3. Le Western blot [80,93]:

Des isolats d'antigènes de rickettsies sont mis en suspension dans de l'eau distillée et ajustés à une concentration de 2 mg de protéines /ml. 20 microlitres de la préparation obtenue sont ensuite mis en électrophorèse à 100 V pendant 2 heures à travers un gel séparateur contenant 12 % de polyacramide grâce à un appareil Mini-Protean II cell (Bio-Rad, Marnes la Coquette, France).

Un mélange de masse moléculaire standard (Kaleidoscope ; Bio-Rad) est utilisé pour estimer la masse moléculaire des antigènes séparés. Les antigènes obtenus sont transférés sur des pores de membrane de nitrocellulose de 0,45 µm de diamètre (Bio-Rad) puis mis en électrophorèse à 100V pendant 1 heure à 4 °C. Les blots ainsi obtenus sont gardés, avec 5 % de poudre de lait écrémé, toute la nuit à 4 °C dans du Tris-buffered saline (TBS) puis lavés à l'eau distillée. Les échantillons de sérums, dilués à 1:200 dans du TBS avec 3 % de poudre de lait écrémé, sont appliqués sur les blots pendant 1 heure à température ambiante. Après 3 lavages, de 10 mn chacun, dans du TBS avec 3 % de poudre de lait écrémé, les blots sont incubés pendant une heure avec des anticorps de chèvre de type IgG conjugués à la peroxydase (Southern Biotechnology Associate, Birmingham, Al, USA) et dilués à 1:750 dans du TBS avec 3 % de poudre de lait écrémé. Les blots sont lavés 3 fois dans du TBS et les bandes conjuguées sont lues après incubation de 15 minutes dans une solution composée de 0,015 % de 4 chloro-1-naphtol (Sigma, Lyon, France) et 0,015 % de peroxyde d'hydrogène dans du TBS avec 16,7 % de méthanol.

Le Western blot peut être réalisé avant ou après adsorption croisée.

4.4. Les biopsies cutanées :

Une biopsie cutanée du chancre et/ou des éléments éruptifs a été réalisée chez 11 malades.

Ces biopsies ont été analysées, au sein du même laboratoire de référence, par Polymerase Chain Reaction (PCR), culture et immunohistochimie.

4.5. L'analyse des poux :

Des poux de corps prélevés sur des malades de psychiatrie, ont été également acheminés au laboratoire de référence dans des boîtes en plastique. Les différents pathogènes susceptibles d'être transmis par ces arthropodes: *Rickettsia prowazekii*, *Bartonella quintana* et *Borrelia recurrentis*, ont été recherchés par PCR [193].

4.6. Techniques statistiques employées :

- Statistique descriptive : calcul des taux, des ratios, des moyennes.
- Statistique analytique : test de comparaison, le Chi carré « χ^2 » (logiciel Epi info version 3.4, 2007)

V. Résultats :

1. Étude descriptive :

1.1. Répartition des populations :

5 populations ont été étudiées avec un total de **429 sujets**, il s'agit des adultes hospitalisés pour un exanthème fébrile d'étiologie indéterminée, des nomades, des malades hospitalisés en psychiatrie, des sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans et des enfants hospitalisés en pédiatrie (voir tableau IX).

Tableau IX : Répartition des populations étudiées (n = 429)

Population	Nombre	%
Adultes hospitalisés pour exanthème fébrile d'étiologie indéterminée	108	25,18
Nomades	73	17,01
Malades hospitalisés en psychiatrie	45	10,49
Sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans	102	23,78
Enfants hospitalisés en pédiatrie	101	23,54
Total	429	100

1.2. Le sexe :

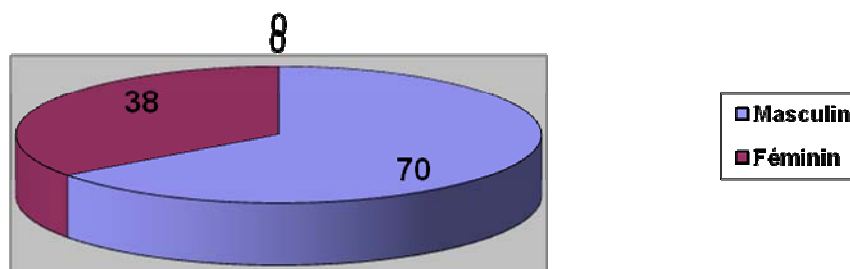
1.2.1. Les adultes hospitalisés pour exanthème fébrile d'étiologie indéterminée :

Les malades se répartissent en **70 hommes** et **38 femmes** (voir tableau X et figure 7) avec un **sex-ratio =1,84**

Tableau X : Répartition des adultes hospitalisés pour exanthème fébrile d'étiologie indéterminée en fonction du sexe (n =108)

Sexe	Nombre	%
Masculin	70	64,82
Féminin	38	35,18
Total	108	100

Figure 7: Répartition en fonction du sexe des adultes hospitalisés pour exanthème fébrile d'étiologie indéterminée (n = 108)



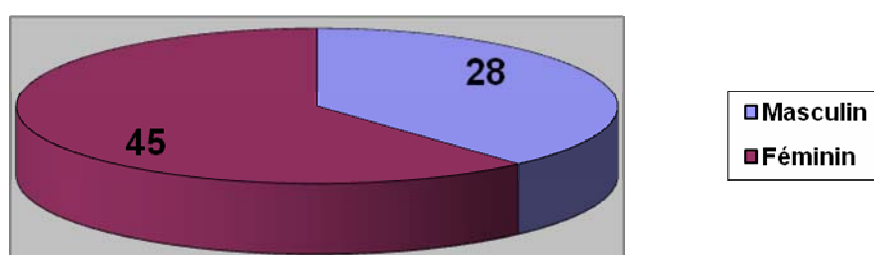
1.2.2. Les nomades :

28 hommes et 45 femmes (voir tableau XI et figure 8), **sex-ratio = 0,62**

**Tableau XI: Répartition des nomades en fonction du sexe
(n = 73)**

Sexe	Nombre	%
Masculin	28	38,36
Féminin	45	61,64
Total	73	100

**Figure 8: Répartition des nomades en fonction
du sexe (n = 73)**



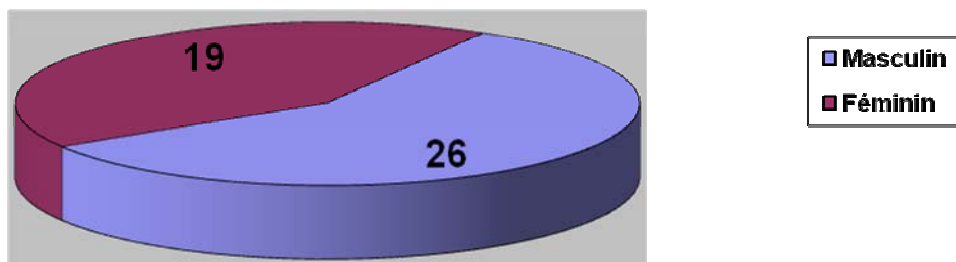
1.2.3. Les malades hospitalisés en psychiatrie:

26 hommes et 19 femmes (voir tableau XII et figure 9); **sex-ratio = 1,36**

Tableau XII: Répartition des malades hospitalisés en psychiatrie en fonction du sexe (n = 45)

Sexe	Nombre	%
Masculin	26	57,78
Féminin	19	42,22
Total	45	100

Figure 9: Répartition des malades hospitalisés en psychiatrie en fonction du sexe (n = 45)



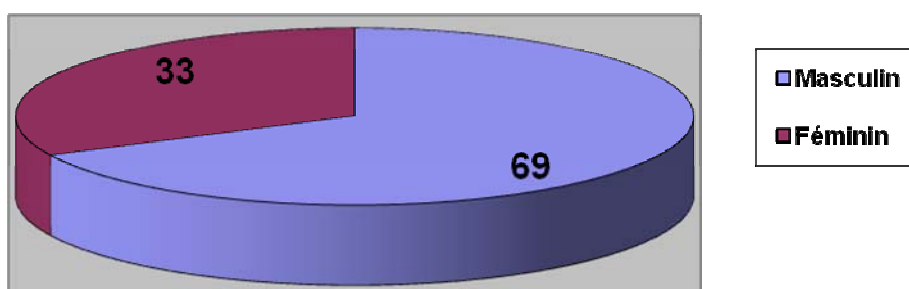
1.2.4. Les sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans:

Les sujets âgés se répartissent en **69 hommes** et **33 femmes** (voir tableau XIII et figure 10), avec un **sex-ratio = 2,09**

Tableau XIII: Répartition des sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans en fonction du sexe (n = 102)

Sexe	Nombre	%
Masculin	69	67,65
Féminin	33	32,35
Total	102	100

Figure 10 : Répartition des sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans en fonction du sexe (n = 102)



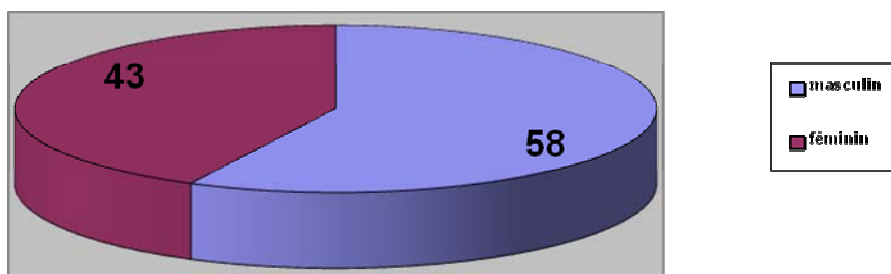
1.2.5. Les enfants hospitalisés en pédiatrie :

Les enfants se répartissent en **58** garçons et **43** filles (voir tableau XIV et figure 11), avec un sex-ratio = **1,34**

Tableau XIV : Répartition des enfants hospitalisés en pédiatrie en fonction du sexe (n = 101)

Sexe	Nombre	%
Masculin	58	57,43
Féminin	43	42,57
Total	101	100

Figure 11: Répartition des enfants hospitalisés en pédiatrie en fonction du sexe (n = 101)



1.3. L'âge :

Ce paramètre est pris en considération pour les malades présentant un exanthème fébrile, les nomades et les malades de psychiatrie. Le paramètre âge étant défini pour les deux autres populations (sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans et enfants).

Les adultes hospitalisés pour exanthème fébrile d'étiologie

indéterminée :

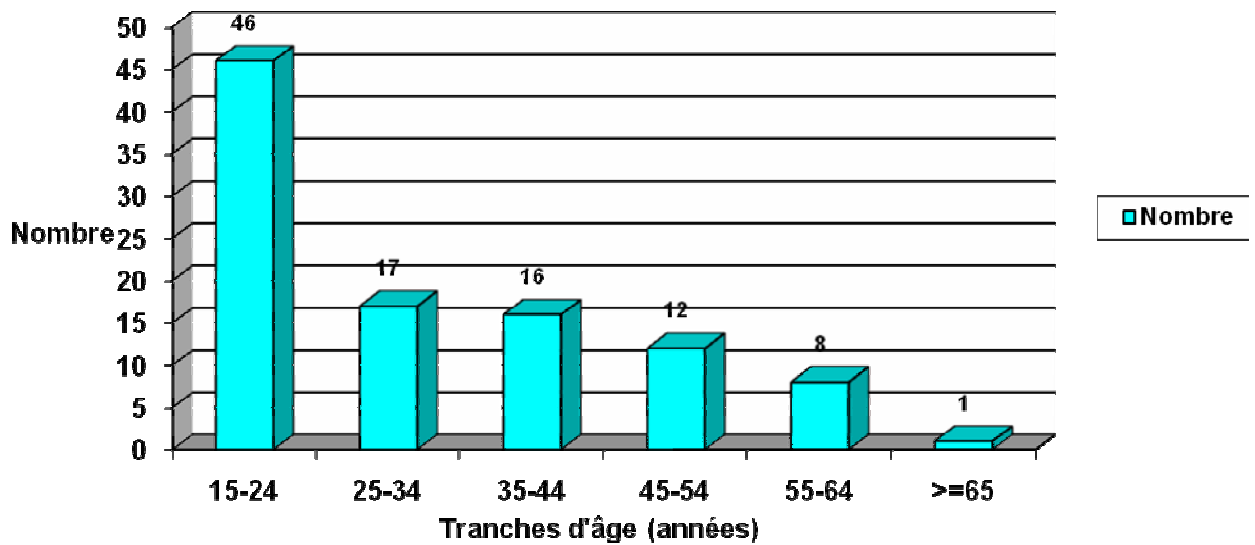
Le service des maladies infectieuses de Batna prend en charge les malades d'âge égal ou supérieur à 15 ans.

L'âge des malades prélevés varie entre **15 et 82** ans avec une moyenne d'âge de **31,73 ans** (voir tableau XV et figure 12). L'âge n'a pu être précisé chez 8 malades.

Tableau XV: Répartition des adultes hospitalisés pour exanthème fébrile d'étiologie indéterminée en fonction de l'âge (n = 100)

Tranche d'âge (années)	Nombre	%
15 - 24	46	46
25 - 34	17	17
35 - 44	16	16
45 - 54	12	12
55 - 64	8	8
≥ 65	1	1
Total	100	100

Figure 12 : Répartition des adultes hospitalisés pour exanthème fébrile d'étiologie indéterminée en fonction de l'âge (n = 100)



46 % des malades présentant un exanthème fébrile ont moins de 25 ans.

1.3.2. Les nomades :

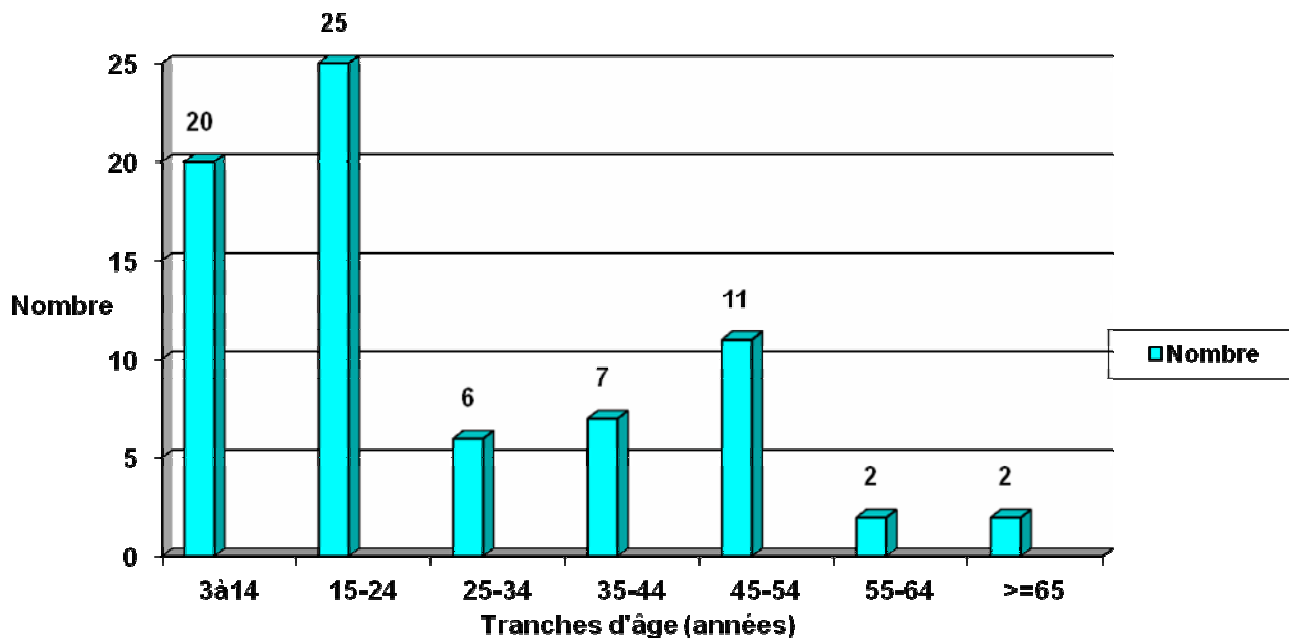
73 nomades sont prélevés, leur âge varie entre **3 et 80 ans** (voir tableau XVI et figure

13). Moyenne d'âge : **49,17 ans**

Tableau XVI: Répartition des nomades en fonction de l'âge (n = 73)

Tranche d'âge (années)	Nombre	%
3 - 14	20	27,40
15 - 24	25	34,24
25 - 34	6	8,22
35 - 44	7	9,59
45 - 54	11	15,07
55 - 64	2	2,74
≥ 65	2	2,74
Total	73	100

Figure 13: Répartition des nomades en fonction de l'âge (n = 73)



La majorité des nomades prélevés sont jeunes, plus de la moitié d'entre eux soit **61,64 %** ont moins de 25 ans.

1.3.3. Les malades hospitalisés en psychiatrie :

Le nombre total des malades prélevés est de 45, leur âge varie entre **13 et 70 ans** (voir tableau XVII et figure 14), la moyenne d'âge est de **36,28 ans**.

Tableau XVII: Répartition des malades hospitalisés en psychiatrie en fonction de l'âge (n = 45)

Tranches d'âge (années)	Nombre	%
13 - 24	4	8,89
25 - 34	19	42,22
35 - 44	9	20
45 - 54	9	20
55 - 64	1	2,22
≥ 65	3	6,67
Total	45	100

Figure 14: Répartition des malades hospitalisés en psychiatrie en fonction de l'âge (n = 45)

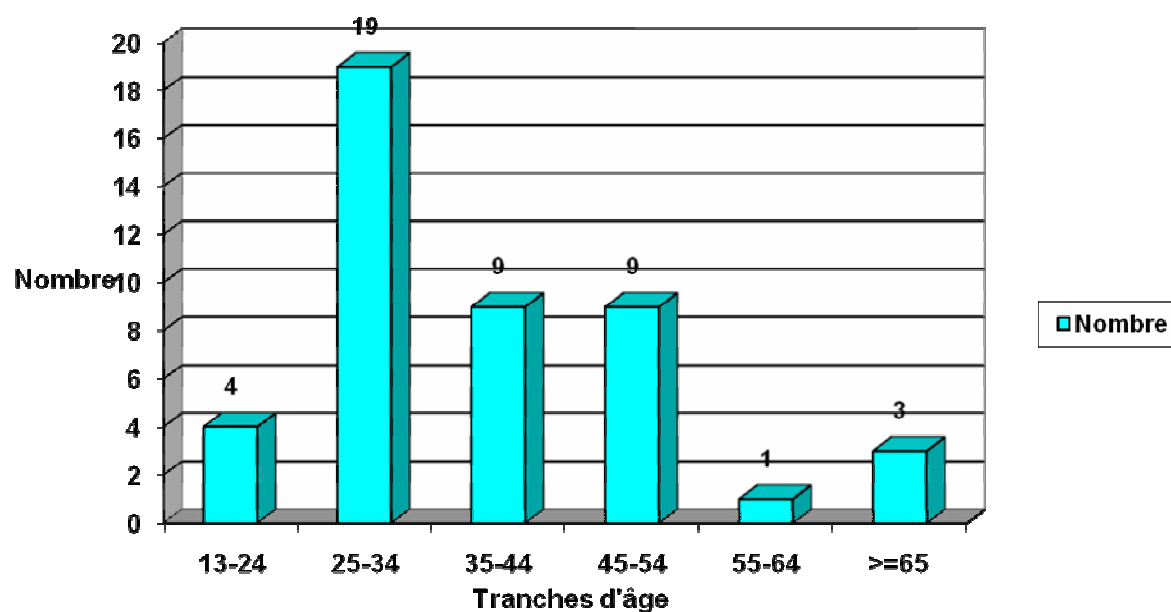


Tableau XVIII: Répartition des populations étudiées en fonction du nombre, du sex- ratio et de la moyenne d'âge

Population	Nombre	Sex-ratio	Moyenne d'âge
Adultes hospitalisés pour exanthème fébrile d'étiologie indéterminée	108	1,84	31,73
Nomades	73	0,62	49,17
Malades hospitalisés en psychiatrie	45	1,36	36,28
Sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans	102	2,09	
Enfants hospitalisés en pédiatrie	101	1,34	

1.4. Répartition mensuelle :

Ce paramètre a été étudié chez les malades hospitalisés pour exanthème fébrile (voir tableau XIX et figure 15), la période de survenue de ce dernier pouvant orienter le diagnostic.

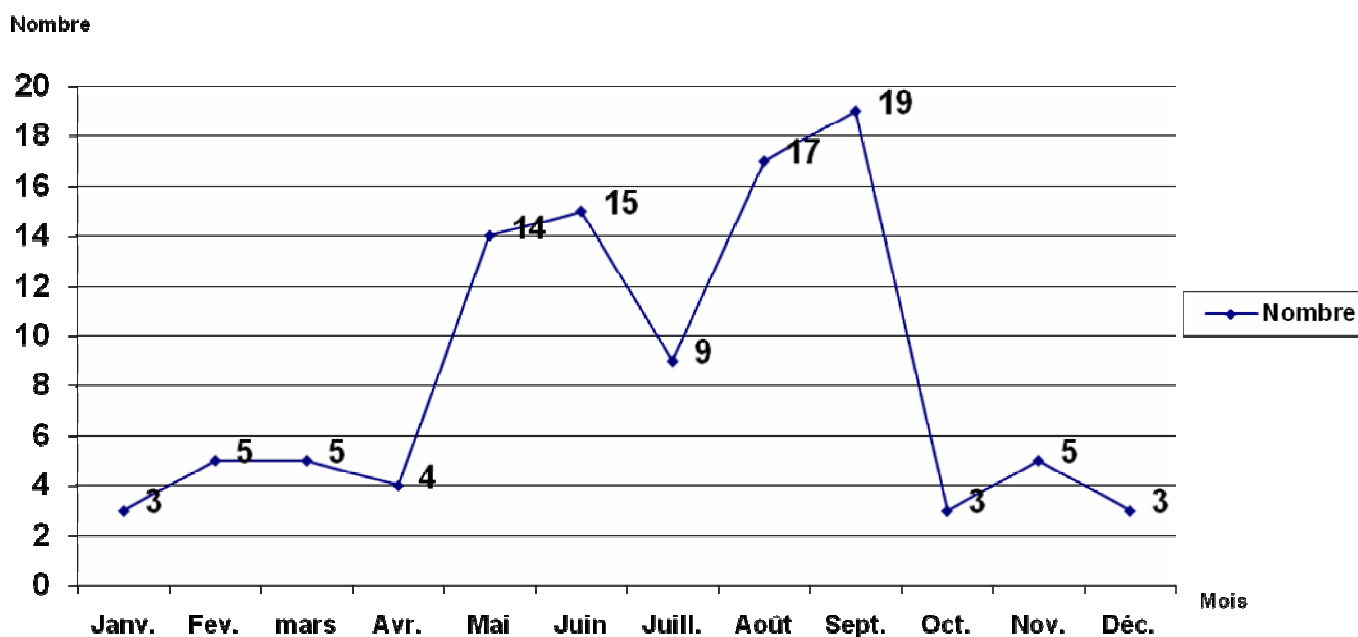
Les autres populations ont fait l'objet d'enquêtes menées durant des périodes limitées afin de rechercher des cicatrices sérologiques de typhus exanthématique ; la répartition mensuelle ne présentant pas un intérêt particulier.

Tableau XIX: Répartition mensuelle des exanthèmes fébriles (n = 102)

	Janv.	Fév.	Mars	Avril	Mai	Juin	Juill.	Août	Sept.	oct.	Nov.	Déc.	Total
n	3	5	5	4	14	15	9	17	19	3	5	3	102
%	2,94	4,90	4,90	3,92	13,73	14,71	8,82	16,67	18,63	2,94	4,90	2,94	100

La date de survenue de l'exanthème n'a pas été précisée chez 6 malades.

Figure 15: Répartition mensuelle des exanthèmes fébriles (n = 102)



Les malades présentant un exanthème fébrile ont été hospitalisés durant tous les mois de l'année, **72,54 %** d'entre eux ont été hospitalisés entre mai et septembre.

2. Résultats sérologiques :

2.1. *Rickettsia prowazekii* :

2.1.1. Les adultes hospitalisés pour exanthème fébrile d'étiologie

indéterminée :

- **108** malades présentant un exanthème fébrile ont été prélevés au cours de l'étude, **65** d'entre eux ont bénéficié de deux prélèvements de sérum. Au total 173 sérums ont été analysés.
 - 48 sérums (30 malades) sont positifs en IFI vis-à-vis des antigènes testés (les réactions positives sont notées contre 2 à 9 antigènes testés).
 - Parmi les sérums positifs en IFI, 15 ont réagi vis-à-vis de *R. prowazekii* correspondant à **9 malades**. Les titres d'anticorps de ces malades varient entre 1/32 à 1/512 pour les IgM et 1/64 à 1/2048 pour les IgG.
 - Parmi les 9 malades positifs en IFI pour *R. prowazekii* 6 ont bénéficié de deux prélèvements de sérums dont l'analyse montre (voir tableau XX):
 - * Titres d'anticorps stables : 2 malades
 - * Ascension du titre des anticorps de type IgM: 3 malades
 - * Ascension du titre des anticorps de type IgM et IgG : 1 malade
 - 7 malades parmi les 9 positifs en IFI pour *R. prowazekii* ont bénéficié d'une confirmation diagnostique par adsorption croisée et/ou Western blot (voir tableau XX).
- Le diagnostic de typhus exanthématique a été confirmé chez une malade [195], [voir annexe N° 3]. Pour les 6 autres malades, le diagnostic de fièvre boutonneuse méditerranéenne a été confirmé chez 3 malades [Voir observations N°1,2,3 en annexe N°4], celui d'une infection à *Rickettsia felis* chez 2 malades [voir observations en annexe

N° 5] et le diagnostic d'infection à *Rickettsia typhi* (typhus endémique) a été confirmé chez 1 malade [voir observation N°1 en annexe N°6].

Tableau XX : Répartition des malades (exanthèmes fébriles) positifs en IFI pour *R. Prowazekii* en fonction du titre d'anticorps, du sexe, de l'âge et de la date de survenue (n = 9)

Sexe	Age (années)	Titres d'anticorps		Mois	Total
		Sérum 1 IgG/IgM	Sérum 2 IgG/IgM		
Masculin	24 * +	0 / 32	0 / 256	Juillet	6
	46 * ‡	0 / 16	0 / 512	Juillet	
	64 * +	64 / 0	2048 / 512	Juin	
	36 * ‡	512 / 128		Septembre	
	22	0 / 32		Décembre	
	43 * ‡	0 / 128		Septembre	
Féminin	64 * \$	2048 / 512	2048 / 512	Juillet	3
	35	128 / 0	128 / 0	Mai	
	54* &	0 / 64	0 / 256	Février	
Total					9

* Malades ayant bénéficié d'une adsorption croisée et/ou Western blot

\$ Typhus exanthématique

‡ Fièvre boutonneuse méditerranéenne

+ Infection à *R. felis*

& Infection à *R. typhi*

2.1.2. Les autres populations :

2.1.2.1. Les nomades :

- Sur les 73 nomades prélevés, 7 ont des taux d'IgG significatifs en IFI vis-à-vis de *R. prowazekii* (voir tableau XXI), soit **9,58 %**, il s'agit de 5 femmes et de 2 hommes avec un sex-ratio spécifique égal à **0,4**.

- 4 nomades sur les 7 positifs ont moins de 25 ans (voir tableau XXII).

- 5 sujets ont des titres d'anticorps IgG à 1/128 : il s'agit de 3 femmes âgées respectivement de 40 ans, 48 ans et 55 ans et de 2 sujets de sexe masculin âgés de 12 ans et 18 ans.

Le nomade âgé de 18 ans a un titre d'anticorps de type IgM à 1/64.

- 2 nomades ont des titres d'anticorps IgG à 1/256 : il s'agit de 2 jeunes filles âgées respectivement de 15 ans et 23 ans.

- Les cas familiaux ont été retrouvés deux fois : les nomades âgés de 55 ans, 12 ans et 18 ans appartiennent à la même famille et celles âgées de 48 ans et 15 ans appartiennent à une autre famille.

Tableau XXI: Répartition en fonction du sexe et de l'âge des nomades avec sérologie positive en IFI pour *R. prowazekii*

	Titre IgG = 1/128		Titre IgG = 1/256		Total
	Nombre	Age (années)	Nombre	Age (années)	
Masculin	1 1	12 * 18 * &	0		2
Féminin	1 1 1	40 48 ** 55 *	1 1	15 ** 23	5
Total	5		2		7

* Sujets appartenant à une même famille

** Sujets appartenant à une autre famille

&: nomade présentant des titres d'anticorps de type IgM à 1/64

Tableau XXII : Taux spécifiques d'infection à *R. prowazekii* selon l'âge chez les nomades

Tranches d'âge (années)	Nombre	Nombre de sujets positifs	Taux (%)
3 - 14	20	1	5 %
15 - 24	25	3	12 %
25 - 34	6	0	0 %
35 - 44	7	1	14,28 %
45 - 54	11	1	9,09 %
55 - 64	2	1	50 %
≥ 65	2	0	0
Total	73	7	9,58

La tranche d'âge la plus touchée est celle des 55-64 ans avec un taux de 50 %.

2.1.2.2. Les malades hospitalisés en psychiatrie :

3 malades ont des titres d'IgG significatifs en IFI vis-à-vis de *R. prowazekii* (voir tableau XXIII et XXIV), soit **6,66 %**.

Il s'agit de 2 hommes et d'une femme, sex-ratio spécifique égal à **2**.

- Titres d'anticorps IgG à 1/128 : 2 hommes (31 ans et 63 ans)

- Titres d'anticorps IgG à 1/1024 : une femme âgée de 70 ans.

Tableau XXIII: Répartition en fonction de l'âge, du sexe et du titre d'anticorps des malades hospitalisés en psychiatrie avec sérologie positive en IFI pour *R. prowazekii*

	Titre IgG = 1/128		Titre IgG = 1/1024		Total
	Nombre	Age (années)	Nombre	Age (années)	
Masculin	1 1	31 63	0		2
Féminin	0		1	70	1
Total	2		1		3

Tableau XXIV : Taux spécifiques d'infection à *R. prowazekii* selon l'âge chez les malades hospitalisés en psychiatrie

Tranches d'âge (années)	Nombre	Nombre de sujets positifs	Taux (%)
13 - 24	4	0	0
25 - 34	19	1	5,26
35 - 44	9	0	0
45 - 54	9	0	0
55 - 64	1	1	100
≥ 65	3	1	33,33

Total	45	3	6,66
--------------	-----------	----------	-------------

2.1.2.3. Les sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans:

16 malades ont des marqueurs sérologiques vis-à-vis de *R. prowazekii* soit **15,68 %**.

Il s'agit de 14 hommes et de 2 femmes (voir tableau XXV), sex-ratio spécifique = 7.

- 8 malades ont des titres d'anticorps IgG à 1/64 (6 hommes et 2 femmes)
- 6 malades ont des titres d'anticorps IgG à 1/128 (6 hommes)
- 1 malade de sexe masculin a un titre d'anticorps IgG à 1/256
- 1 malade de sexe masculin a un titre d'anticorps IgG à 1/512.

Tableau XXV : Répartition en fonction du sexe et du titre d'anticorps des malades d'âge égal ou supérieur à 60 ans, positifs en IFI pour *R. prowazekii*

	Nombre (IgG=1/64)	Nombre (IgG=1/128)	Nombre (IgG=1/256)	Nombre (IgG =1/ 512)	Total
Masculin	6	6	1	1	14
Féminin	2	0	0	0	2
Total	8	6	1	1	16

2.1.2.4. Les enfants hospitalisés en pédiatrie :

Aucune sérologie positive n'a été constatée.

Tableau XXVI: Taux de positivité en IFI vis-à-vis de *R. prowazekii* chez les nomades, les malades hospitalisés en psychiatrie, les sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans et les enfants hospitalisés en pédiatrie (n = 321)

Population	Nombre	Sérologie positive	
		n	(%)
Nomades	73	7	(9,58)
Malades hospitalisés en psychiatrie	45	3	(6,66)
Sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans	102	16	(15,68)
Enfants hospitalisés en pédiatrie	101	0	0
Total	321	26	(8,09)

Le taux de positivité vis-à-vis de *R. prowazekii* chez les populations à risque de l'étude est de **8,09 %**.

2.1.2.5. Analyse statistique des résultats positifs en fonction de l'âge:

L'analyse statistique en fonction de l'âge chez les populations ayant des marqueurs pour *R. prowazekii* (n = 220): nomades, malades de psychiatrie, sujets âgés, montre que les sujets d'âge égal ou supérieur à 55 ans sont les plus touchés avec un taux à 17,27 % (voir tableau XXVII).

La différence est statistiquement significative ($P = 0,012$; $\chi^2 = 6,28$).

Tableau XXVII: Répartition en fonction de l'âge des sujets positifs pour

***R. prowazekii* (n = 220)**

Tranches d'âge (années)	Nombre de sujets	Sujets positifs	Taux (%)
< 55	110	7	6,36
≥ 55	110	19	17,27
Total	220	26	11,81

2.2. Les autres rickettsioses éruptives :

48 sérums (correspondant à 30 malades parmi les 108 présentant un exanthème fébrile) sont positifs en IFI vis-à-vis des antigènes testés.

Tous les sérums ont présenté des réactions croisées avec au moins 2 antigènes et au plus 9 antigènes (voir tableau XXVIII).

- 26 sérums sont positifs pour *R. conorii conorii* correspondant à 18 malades, les titres d'anticorps variaient entre 1/64 à 1/1024 pour les IgM et 1/128 à 1/2048 pour les IgG.
- 25 sérums sont positifs pour *R. aeschlimannii* : correspondant à 19 malades, les titres d'anticorps variaient entre 1/32 à 1/1024 pour les IgM et 1/64 à 1/2048 pour les IgG.
- 20 sérums sont positifs pour *R. felis* correspondant à 17 malades, les titres d'anticorps variaient entre 1/64 à 1/512 pour les IgM et 1/64 à 1/2048 pour les IgG.
- 31 sérums sont positifs pour *R. africae* correspondant à 23 malades (IgM : 1/32 à 1/1024 et IgG : 1/64 à 1/2048).
- 29 sérums sont positifs pour *R. sibirica mongolitimonae* correspondant à 21 malades (IgM : 1/32 à 1/1024 et IgG : 1/64 à 1/2048).
- 26 sérums sont positifs pour *R. massiliae* correspondant à 19 malades (IgM : 1/32 à 1/1024 et IgG : 1/64 à 1/2048)
- 16 sérums sont positifs pour *R. conorii israelensis* correspondant à 12 malades (IgM : 1/32 à 1/512 et IgG : 1/64 à 1/2048)

Tableau XXVIII: Taux de positivité vis-à-vis des différents antigènes testés en IFI

Rickettsie	Nombre de sérums positifs	Malades positifs nombre (%)
<i>R. prowazekii</i>	15	9 (8,33)
<i>R. conorii conorii</i>	26	18 (16,66)
<i>R. aeschlimannii</i>	25	19 (17,60)
<i>R. felis</i>	20	17 (15,74)
<i>R. africae</i>	31	23 (21,29)
<i>R. sibirica mongolitimonae</i>	29	21 (19,44)
<i>R. massiliae</i>	26	19 (17,59)
<i>R. conorii israelensis</i>	16	12 (11,11)

- En plus des 7 malades positifs en IFI pour *R. prowazekii*, 9 autres malades positifs en IFI vis-à-vis des antigènes testés ont bénéficié d'une confirmation diagnostique par adsorption croisée et/ ou Western blot..

- Au total **16 malades sur les 30 positifs en IFI** ont bénéficié d'une adsorption croisée et/ou d'un Western blot (voir tableau XXIX) et les résultats sont les suivants :

- Typhus exanthématique : 1 malade (voir annexe N°3)
- Fièvre boutonneuse méditerranéenne: 5 malades (voir observations en annexe N°4)
- Infection à *R. felis* : 2 malades (voir observations en annexe N°5)
- Infection à *R. typhi*: 4 malades (voir observations en annexe N°6)

- Infection à *R. aeschlimannii* : 3 malades (voir observations en annexe N°7)
- Pour un malade le diagnostic est resté indéterminé.

Tableau XXIX : Résultats après adsorption croisée et/ou Western blot (n = 108)

Rickettsie	Nombre de malades positifs	% (n = 108)
<i>R. prowazekii</i>	1	0,92
<i>R. conorii conorii</i>	5	4,63
<i>R. felis</i>	2	1,85
<i>R. aeschlimannii</i>	3	2,77
Total	11	10,18

Pour *R. typhi*:

Les sérums de 64 malades ont été testés vis-à-vis de cette rickettsie, 7 malades sont positifs en IFI. Après Western blot le diagnostic de typhus endémique est confirmé chez 4 malades (6,25%).

2.3. Les autres pathogènes transmis par le pou de corps :

2.3.1. *Bartonella quintana* :

2.3.1.1. Les nomades :

Parmi les 73 nomades prélevés, 7 nomades soit **9,58 %** sont positifs vis-à-vis de *B. quintana*, il s'agit de 5 femmes et de 2 hommes (voir tableau XXX):

- 6 nomades ont des titres d'anticorps IgG à 1/100 (5 sujets de sexe féminin dont une femme âgée de 48 ans qui a également des marqueurs pour *R. prowazekii*, et un sujet de sexe masculin).
- Un nomade a un titre d'anticorps IgG à 1/200 et est également positif pour *R. prowazekii* il s'agit du nomade âgé de 12 ans.
- Les cas familiaux sont retrouvés 2 fois.

Tableau XXX : Répartition en fonction de l'âge et du sexe des nomades avec sérologie positive pour *B. quintana* (n = 73)

	Titre IgG= 1/100		Titre IgG = 1/200		Total
	Nombre	Age (années)	Nombre	Age (années)	
Masculin	1	18	1	\$ 12	2
Féminin	1 1 1 1 1	48 ** \$ 50 ** 14 □ 3 □ 4	0		5
Total	6		1		7

- ** Sujets appartenant à une même famille
- Sujets appartenant à une autre famille
- \$ Malades positifs pour *R. prowazekii*.

2.3.1.2. Les malades hospitalisés en psychiatrie :

Parmi les 45 malades prélevés en psychiatrie, 6 malades soit **13,33 %** ont des titres d'anticorps significatifs vis à vis de *B. quintana*, il s'agit de 5 hommes et d'une femme (voir tableau XXXI).

- Titre d'anticorps IgG à 1/100 : 1 homme âgé de 65 ans et une femme âgée de 53 ans
- Titre d'anticorps IgG à 1/200 : 3 hommes âgés respectivement de 25 ans, 31 ans (positif pour *R. prowazekii*) et 63 ans (positif pour *R. prowazekii*).
- Titre d'anticorps IgG à 1/400 : 1 homme âgé de 35 ans.

Tableau XXXI: Répartition en fonction de l'âge et du sexe des malades hospitalisés en psychiatrie avec sérologie positive pour *B. quintana* (n = 45)

	Titre d'IgG = 1/100		Titre d'IgG = 1/200		Titre d'IgG = 1/400		Total
	Nombre	Age (années)	Nombre	Age (années)	Nombre	Age (années)	
Masculin	1	65	1 1 1	25 31 \$ 63 \$	1	35	5
Féminin	1	53					1
Total	2		3		1		6

\$ Malades positifs pour *R. prowazekii*.

2.3.1.3. Les sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans:

Parmi les 94 sujets âgés testés vis-à-vis de *Bartonella quintana*, 5 sont positifs soit **5,31 %**. Il s'agit de 3 femmes et de 2 hommes qui avaient tous des titres à **1/100**.

2.3.1.4. Les enfants hospitalisés en pédiatrie :

Aucun enfant n'a de marqueurs pour *B. quintana*.

Tableau XXXII: Taux de positivité vis-à-vis de *B. quintana* chez les nomades, les malades hospitalisés en psychiatrie, les sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans et les enfants hospitalisés en pédiatrie (n = 313)

Population	Nombre	Sérologie positive	
		n	%
Nomades	73	7	(9,58)
Malades hospitalisés en psychiatrie	45	6	(13,33)
Sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans	94	5	(5,31)
Enfants hospitalisés en pédiatrie	101	0	(0)
Total	313	18	(5,75)

2.3.2. *Borrelia recurrentis* :

2.3.2.1. Les nomades :

Sur les 73 nomades prélevés, 2 nomades de sexe féminin ont des titres d'anticorps de type IgG à 1/128: une jeune fille âgée de 17 ans et une femme âgée de 40 ans (également positive pour *R. prowazekii*) qui est la mère des nomades âgées de 14 et 3 ans positives pour *B. quintana*.

2.3.2.2. Les malades hospitalisés en psychiatrie :

Une malade a un titre d'anticorps à 1/256, elle est âgée de 26 ans et est négative pour les autres pathogènes (*Rickettsia prowazekii* et *Bartonella quintana*).

2.3.2.3. Les malades d'âge égal ou supérieur à 60 ans :

Aucun malade, parmi les 94 testés vis-à-vis de *B. recurrentis*, n'est positif.

2.3.2.4. Les enfants hospitalisés en pédiatrie :

Les sérums des enfants n'ont pas été testés contre *B. recurrentis*.

Tableau XXXIII: Taux de positivité vis-à-vis de *B. recurrentis* chez les nomades, les malades hospitalisés en psychiatrie et les sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans (n = 212)

Population	Nombre	Sérologie positive n (%)
Nomades	73	2 (2,73)
Malades hospitalisés en psychiatrie	45	1 (2,22)
Sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans	94	0 (0)
Total	212	3 (1,41)

3. L'analyse des biopsies cutanées :

Des biopsies cutanées de l'escarre et/ou des éléments éruptifs ont été réalisées chez 11 malades et sont toutes négatives.

4. Analyse des poux :

33 poux de corps ont été prélevés sur des malades de psychiatrie.

Les poux prélevés ont été envoyés dans des boîtes en plastique au laboratoire français de référence pour les Rickettsies, l'analyse par PCR à la recherche des pathogènes transmis

par le pou de corps: *R. prowazekii*, *Bartonella quintana*, *Borrelia recurrentis*, était négative [193].

VI. Discussion :

La revue de la littérature scientifique récente montre que les enquêtes menées sur le typhus exanthématique ont concerné des population variées : prisonniers [9,10], populations en période de guerre [8,11,12], malades présentant une fièvre aiguë [48], malades de psychiatrie [7] et populations de régions montagneuses [53].

Les exanthèmes fébriles d'étiologie indéterminée survenus en dehors d'un contexte épidémique de typhus exanthématique et les nomades sont les populations cibles qui ont fait la particularité de cette étude.

1. Les limites de l'étude :

▪ Les exanthèmes fébriles :

- L'enquête concernant la responsabilité de *R. prowazekii* dans l'étiologie des exanthèmes fébriles a été menée sur une période de 6 ans et 9 mois. 108 malades ont été prélevés.

Les malades atteints d'exanthème fébrile consultent rarement pour ce symptôme en absence de signes de gravité et plusieurs d'entre eux consultent auprès de médecins de ville. Ainsi, le nombre de malades prélevés ne reflète certainement pas le nombre réel de malades atteints d'exanthèmes fébriles au cours de cette période.

- Parmi les 108 malades présentant un exanthème fébrile, 65 seulement soit **60,18 %** ont bénéficié de deux prélèvements de sérums.

Les tableaux cliniques observés étaient en général bénins et la période d'hospitalisation excédait rarement 8 jours. Le deuxième prélèvement de sérum, devant être effectué 10 à 15 jours après le 1^{er} prélèvement, a été la plupart du temps prévu lors du contrôle médical. Ceci n'a été possible que pour certains malades revus en consultation externe.

Il est important de rappeler l'intérêt de disposer de 2 prélèvements de sérum, une séroconversion ou une augmentation significative (x 4) du titre des anticorps sont témoins d'une rickettsiose évolutive.

- 11 malades seulement ont fait l'objet d'une biopsie de l'escarre et/ou des éléments éruptifs.

Il est admis actuellement que les biopsies cutanées, notamment la biopsie de l'escarre quand elle existe, représentent le meilleur prélèvement diagnostique car permettant, grâce à la PCR [131,141], à la culture et à l'immunohistochimie [196], l'identification de la rickettsie en cause.

L'objectif principal de cette étude est sérologique, les biopsies cutanées n'ont pas été réalisées de façon systématique.

- **Les autres populations :**

- Les habitants des régions montagneuses qui représentent une population de choix sont d'accès difficile. Ces populations méritent certainement qu'on s'y intéresse dans le cadre d'un système d'épidémiologie-surveillance plus élargi sous la responsabilité des autorités sanitaires locales.
- L'absence du consentement des autorités responsables de quelques institutions a empêché le prélèvement de certaines populations.

Le prélèvement des sujets âgés de l'hospice des vieillards n'était de ce fait pas possible et l'alternative a été de prélever les sujets âgés hospitalisés aux services des maladies infectieuses de Batna, qui étaient plus accessibles.

Les prisonniers qui constituent une population à risque bien connue [9,10], la maladie étant dénommée également typhus des prisons ou " jail fever ", n'ont pu être prélevés pour les mêmes raisons.

- Les nomades:

Après l'obtention des résultats sérologiques, il s'est avéré difficile de disposer de renseignements précis concernant le recensement et les déplacements de cette population et ce malgré plusieurs efforts effectués auprès des services concernés (santé, wilaya, gendarmerie).

▪ **L'analyse des sérums :**

La principale difficulté rencontrée au cours de l'étude reste le délai trop long entre le recueil des prélèvements et l'obtention des résultats d'analyse des sérums. Les lots de sérums congelés étaient ainsi stockés dans l'attente d'un départ sur Marseille afin de pouvoir les acheminer vers le laboratoire de référence. Ceci a eu pour conséquence un retard dans la réalisation des enquêtes épidémiologiques notamment lorsqu'il s'agissait de tableaux cliniques peu évocateurs. C'est ainsi que le sérum de la malade atteinte de typhus exanthématique n'a été analysé qu'une année plus tard. Par conséquent l'enquête épidémiologique menée avec un recul d'une année a été infructueuse. La malade ayant été perdue de vue, aucun renseignement complémentaire n'a pu être obtenu.

Le même problème a été rencontré avec les nomades et les malades de psychiatrie chez lesquels les résultats obtenus une année plus tard, ont révélé des marqueurs sérologiques à des taux significatifs chez certains d'entre eux.

Il est à noter que les prélèvements sanguins sur papier buvard restent utiles devant des tableaux très suspects et surtout en période d'épidémie, car permettant de réaliser des sérologies à grande échelle pour des échantillons de terrain [77].

2. Les résultats :

2.1. *Rickettsia prowazekii* :

2.1.1. Les adultes hospitalisés pour exanthème fébrile d'étiologie indéterminée :

Près de la moitié des malades (**46 %**) ont moins de 25 ans (voir tableau XV).

Les malades ont été hospitalisés durant tous les mois de l'année et **72,54 %** parmi eux ont été hospitalisés entre mai et septembre (voir tableau XIX, figure 15).

Il est connu que le typhus exanthématique survient habituellement au cours de l'hiver alors que sa résurgence ou maladie de Brill-Zinsser n'a pas de saison.

Un fait intéressant a été relevé cependant au cours des études qui ont concerné le typhus exanthématique en Algérie où il a été constaté que la maladie se manifestait avec une fréquence nettement plus importante au printemps et en début d'été entre mai et juin [15,31].

Parmi les 108 malades prélevés pour exanthème fébrile, 9 sont positifs pour *R. prowazekii* en IFI soit 8,33 % (voir tableau N° XXVIII).

Après adsorption croisée et Western blot le diagnostic de typhus exanthématique a été confirmé chez une malade soit **0,92 %**.

La malade concernée [195] (voir annexe N°3) âgée de 64 ans a été hospitalisée au cours du mois de juillet 2000 pour un exanthème fébrile fait d'éléments maculopapulaires épargnant le visage, la paume des mains et la plante des pieds ; dont l'évolution a été rapidement et spontanément favorable. Les titres d'anticorps en IFI pour *R. prowazekii* étaient respectivement de 1/2048 et 1/512 pour les IgG et les IgM et pour *R. typhi*: IgG = 1/1024 et IgM = 1/256; sur les deux prélèvements de sérum, espacés de 10 jours, dont a bénéficié la malade. L'adsorption croisée et le western blot, techniques utiles pour différencier les deux pathogènes [80], ont confirmé le diagnostic de typhus exanthématique.

La bénignité du tableau clinique et l'absence de poux de corps chez la malade, étaient en faveur d'une résurgence de typhus épidémique sous forme de la maladie de Brill-Zinsser; cependant il n'a pas été possible de déterminer exactement si la malade souffrait d'une primo-infection ou d'une résurgence de typhus exanthématique. Il est à signaler que ni l'adsorption croisée ni le Western blot ne permettent de différencier les deux formes cliniques de typhus. La présence d'anticorps de classe IgM ne témoignant pas obligatoirement d'une primo-infection [79].

Mais qu'il s'agisse d'une forme primaire ou d'une résurgence, la confirmation diagnostique du typhus exanthématique chez cette malade témoigne que la maladie existe toujours en Algérie même s'il n'y a pas eu de cas notifiés depuis 1976 [33].

R. prowazekii possédant le potentiel épidémique le plus important de toutes les rickettsioses, les médecins ainsi que les autorités sanitaires responsables doivent être avertis de ce risque; surtout lorsque les conditions favorables sont réunies (exode rural massif, catastrophes naturelles, surpopulation carcérale, détérioration des conditions

d'hygiène,...). L'explosion épidémique au Burundi en 1997 en est l'illustration [8,9,10,11].

En Algérie: le typhus exanthématique a occasionné une grande épidémie durant les années 1941-1942-1943 [31], la plus importante après celle décrite en 1868. Le nombre des personnes atteintes étant estimé à plus de 300 000. Après cette dernière grande épidémie, l'endémie typhique s'est manifestée dans le pays par quelques cas sporadiques et il est certain que les cas de typhus ne sont pas tous déclarés d'où la difficulté d'établir avec précision la morbidité de l'affection dans le pays. Cette sous déclaration étant liée d'une part à l'inexpérience des praticiens vis-à-vis de cette maladie qui a tendance à être oubliée, et d'autre part au manque de moyens de laboratoire spécifiques au diagnostic.

Dans le monde: après les grandes épidémies survenues au cours des deux guerres mondiales, la maladie avait tendance à disparaître. Quelques épidémies et des cas sporadiques ont cependant été rapportées en Afrique et en Amérique [19,20,21,48,49,50,51,52].

Les perturbations sociales observées dans les suites de la chute du communisme en 1989 ont été associées à des épidémies de typhus en Russie [7] et la guerre civile au Burundi a été à l'origine de la plus grande épidémie décrite depuis la deuxième guerre mondiale [8,11].

a- **Ethiopie:** Perine et al. [48] ont décrit les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs observés chez 60 malades atteints de typhus épidémique, hospitalisés à l'hôpital St. Paul's à Addis-Abeba entre avril 1972 et décembre 1974.

b- Tunisie : 8 cas de typhus exanthématique ont été rapportés par Ernez et al. [52] au cours d'une étude menée entre 1984 et 1991. La confirmation de ces cas a été sérologique par IFI chez 7 malades; pour le 8^{ème} malade le diagnostic a été clinique devant l'association d'une fièvre éruptive à une obnubilation et la présence de poux de corps.

c- Burundi :

- une épidémie de typhus épidémique a été suspectée dans une prison à N'Gosi [10] entre décembre 1995 et janvier 1996. Les prisonniers qui étaient infestés par des poux ont présenté des tableaux de fièvre aigue associant à des degrés variables troubles neurologiques, exanthème et signes pulmonaires. 9 malades ont bénéficié de prélèvements de sérum dont l'analyse en micro immunofluorescence a montré la présence d'anticorps spécifiques pour *R. prowazekii* et la certitude diagnostique a été apportée par amplification génique (PCR) réalisée sur les poux prélevés sur des malades.

- En février 1997 [11]: 102 réfugiés présentant des signes évocateurs de typhus exanthématique ont été prélevés. Pour un seuil de positivité en IFI à 1/128 pour les IgG et 1/64 pour les IgM, vis-à-vis de *R. prowazekii*, 75 % des sujets prélevés avaient des titres d'anticorps significatifs. Parmi les 102 réfugiés prélevés 16 étaient infestés par un ou plusieurs poux dont l'analyse par PCR a mis en évidence de l'ADN de *R. prowazekii*.

d- Marseille : en octobre 1998 [34] un homme âgé de 65 ans d'origine algérienne, est hospitalisé après son retour d'un séjour à M'sila (158 km à l'ouest de Batna) pour suspicion de fièvre typhoïde. L'évolution sous ceftriaxone a été marquée par une altération de l'état de conscience avec apparition d'une détresse respiratoire et de signes

de coagulation intravasculaire disséminée. Les examens sérologiques, la culture et la PCR réalisées sur des prélèvements sanguins, ont permis de confirmer le diagnostic de typhus exanthématique. L'évolution a été favorable sous doxycycline par voie veineuse.

2.1.2. Les autres populations :

Les populations à risque de l'étude sont composées de 321 sujets et 26 parmi eux ont des marqueurs pour *R. prowazekii* ; le taux d'infection global étant estimé à **8,09 %** (voir tableau XXVI).

- Parmi les populations étudiées, les sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans ont enregistré un taux de positivité estimé à **15,68 %** ; une prédominance masculine est notée (voir tableau XXV), avec un sex-ratio spécifique égal à 7.
- En 1968 MR. Daoud rapporte dans sa thèse sur le typhus exanthématique [35] une nette prédominance de la maladie dans la tranche d'âge des 10-30 ans.
- La même constatation est faite par A. Ghassan dans sa thèse en 1970 [15], où il rapporte que 70 % des 55 malades atteints de typhus épidémique étaient âgés de 10 à 30 ans.

Ces résultats sont en faveur de la nette prédominance des marqueurs de la maladie chez les sujets âgés de cette étude (ceux-ci devant faire partie de la tranche d'âge des 10 -30 ans au cours des 2 études sus-citées)

- Au Mexique Alcantara et al. constatent, au cours d'une étude menée en 2003 [194] sur le typhus exanthématique à Mexico, une nette prédominance des marqueurs chez les sujets âgés, avec un taux de 48 % chez les sujets d'âge ≥ 65 ans.
- En Corée du Sud : Jang W J et al. publient en 2005 [197] les résultats d'une enquête séro-épidémiologique portant sur les rickettsioses du groupe boutonneux et du groupe typhus. L'enquête a été menée entre décembre 1992 et novembre 1993 chez des patients présentant une fièvre aiguë. Les auteurs concluent à une prévalence de

28,29 % pour *R. prowazekii* pour un seuil de positivité à 1/40 en IFI. Ils constatent que 6 patients sur les 7 ayant des titres d'anticorps de type IgG à 1/5120 ; sont âgés de plus de 50 ans.

- Le taux de positivité de **9,58 %** enregistré chez les nomades avec des cas familiaux (voir tableau XXI) est en rapport avec le mode de vie précaire des nomades, lié à leur déplacement permanent à la recherche de pâturages pour les animaux. Ce mode de vie est à l'origine d'un manque d'hygiène notamment vestimentaire qui les expose à une infestation inévitable par les poux de corps. Il en résulte un risque accru de transmission des pathogènes humains dont ces ectoparasites sont vecteurs.

Le risque de dissémination du typhus exanthématique par ce réservoir potentiel, représenté par les nomades, avait déjà alerté les autorités sanitaires algériennes au début des années soixante. C'est ainsi que furent établis, dans le but d'une désinsectisation systématique et continue de cette population, deux barrages sur les axes du nomadisme, l'un entre Aflou et Laghouat et l'autre près d'El Kantara (60 km au Sud de Batna) [15]. Cependant à partir de 1964, les nomades sahariens voulant échapper à la désinsectisation vinrent à contourner ces barrages en empruntant des voies secondaires ; c'est ainsi qu'entre 1964 et 1967 il a été constaté une remontée du typhus plus au Nord pendant la période de transhumance, en suivant les voies principales du nomadisme [15] (cette hypothèse explique le fait apparemment paradoxal de la prédominance estivale de la maladie).

Le rôle que pouvait jouer cette population dans la dissémination de la maladie était évident, incitant les autorités responsables à adopter une autre stratégie de surveillance consistant en la création d'équipes sanitaires mobiles. Ces équipes avaient pour mission de contrôler les caravanes afin de dépister et de traiter les malades et de procéder à une désinsectisation des nomades et de leurs bagages. Cependant un relâchement dans ces

mesures de surveillance a été noté, en rapport certainement avec l'absence de notification de cas de la maladie à partir de 1976 [33].

La tranche d'âge la plus touchée chez la population nomade de cette étude est celle des 55-64 ans avec un taux à 50 % (voir tableau XXII).

4 nomades sur les 7 positifs sont âgés de moins de 25 ans (voir tableau XXI et XXII), le plus jeune est âgé de 12 ans. Un nomade âgé de 18 ans a des marqueurs sérologiques témoignant d'une infection évolutive avec un titre d'anticorps anti *R. prowazekii* de type d'IgM à 1/64 et IgG à 1/128. Le diagnostic de typhus exanthématique reste probable chez ce jeune nomade vu le contexte épidémiologique; cependant la confirmation diagnostique n'a pas été possible.

Toutes ces données sont en faveur d'une circulation récente de *R. prowazekii* chez la population jeune des nomades. Le typhus exanthématique ne concerne pas uniquement les sujets âgés, la population jeune en est également victime. Cependant aucun enfant parmi les 101 prélevés en pédiatrie n'a de marqueurs pour *R. prowazekii*. Les enfants de nomades sont plus exposés au risque d'infestation par les poux de corps.

- Parmi les malades prélevés en psychiatrie **6,66 %** ont des titres d'anticorps significatifs vis-à-vis de *R. prowazekii*.

Les malades de psychiatrie peuvent constituer une population à risque d'infestation par les poux de corps et par conséquent de contamination par les pathogènes que peuvent véhiculer ces vecteurs. Une épidémie de typhus exanthématique avec 29 cas identifiés, a été rapportée en Russie en 1997 dans un établissement psychiatrique près de Moscou [7].

Au cours de cette étude, les poux envoyés à l'Unité des Rickettsies de Marseille [193] ont été prélevés sur des malades de psychiatrie.

Ceci n'est pas lié à la pathologie elle-même, mais au fait que certains malades souffrent d'un manque d'hygiène notamment vestimentaire.

Une malade âgée de 70 ans a un titre d'anticorps de type IgG à 1/1024 (voir tableau N° XXIII). Ce taux d'anticorps élevé pourrait témoigner d'une infection récente à *R. prowazekii* chez cette malade, sous forme de maladie de Brill-Zinsser probable, vu l'âge.

L'analyse par PCR des poux prélevés chez les malades de psychiatrie était négative pour *R. prowazekii* (de même que pour *Bartonella quintana* et *Borrelia recurrentis*) [193]. Signalons que les prélèvements des poux et des sérums, chez cette population, n'ont pas été réalisés au cours de la même période.

Des enquêtes concernant la prévalence du typhus exanthématique chez des populations à risque ont été menées dans certains pays :

- En 1999 : Raoult et al. rapportent, au cours d'une enquête menée au Pérou [53] chez 194 volontaires originaires de 4 villages de la province de Calca (vallée de l'Urubamba), un taux de séropositivité pour *R. prowazekii* à **20 %**, pour un seuil de positivité en IFI correspondant à un titre d'anticorps de type IgG $\geq 1/128$.

Après analyse des données cliniques et biologiques, une corrélation nette a été notée entre les taux d'anticorps retrouvés et l'infestation par les poux dont le taux augmentait avec l'altitude.

- Au Mexique en 2002, une enquête a été menée par Alcantara et al. [194] afin d'évaluer le risque de transmission du typhus exanthématique dans l'état de Mexico, où la maladie était appelée par les indigènes *cocolixtle* et *matlazahuatl*, le pou de corps étant connu sous le nom de *mazahua*. L'analyse sérologique a concerné 393 résidents de régions d'endémie typhique. L'analyse sérologique était basée sur l'IFI et le seuil de positivité retenu était un titre d'anticorps de type **IgG \geq 64**. La séropositivité a été estimée à **18,8 %** et les auteurs ont constaté que le taux de positivité augmentait avec l'âge (1-14 ans : 0 %, 15-24 ans : 14 %, 25-44 ans : 17 %, 45-64 ans : 24 %, et \geq 65 ans : 48 %).

- À Marseille : en 2005 Brouqui et al. publient les résultats d'une enquête menée sur une période de 4 ans (2000 à 2003) chez 930 "SDF" [163]. Cette étude avait pour but de déterminer la prévalence chez cette population, aussi bien des ectoparasites que des maladies qu'ils peuvent transmettre à l'homme.

Parmi les 930 sujets prélevés 22 % étaient infestés de poux et la séroprévalence retrouvée pour le typhus exanthématique était de **0,75 %**.

Le typhus devrait être actuellement considéré comme une menace sérieuse, même dans les pays développés quand les poux de corps sont prévalents, puisqu'il a le potentiel épidémique le plus sérieux de toutes les rickettsioses. Récemment un cas de typhus épidémique autochtone a été rapporté par Brouqui et al. chez " un Sans domicile Fixe " à Marseille [198].

R. prowazekii est actuellement considérée par le « Center of Diseases Control » aux USA comme un agent de bioterrorisme potentiel catégorie B [3,69,199]. La bactérie a d'ailleurs été expérimentée dans cet usage par les japonais en Mandchourie pendant la dernière guerre mondiale et a été largement testée en URSS [69].

2.2. Les autres rickettsioses éruptives :

A- Les résultats en IFI:

Tous les sérums prélevés chez les malades présentant un exanthème fébrile ont été également testés en IFI vis-à-vis des antigènes de 7 rickettsies du groupe boutonneux, il s'agit de : *R. conorii conorii*, *R. aeschlimanii*, *R. felis*, *R. sibirica mongolitimonae*, *R. africae*, *R. massiliae* et *R. conorii israelensis*.

Pour les seuils de positivité utilisés actuellement à l'Unité des Rickettsies de Marseille [97], à savoir un taux d'IgG $\geq 1/128$ et/ou un taux d'IgM $\geq 1/64$ pour les cas suspects de FBM et un taux d'IgG $\geq 1/64$ et/ou un taux d'IgM $\geq 1/32$ pour les autres rickettsioses ; les taux de positivité sont compris entre 11,11% et 21,29% pour les différents antigènes testés (voir tableau XXVIII).

Rappelons que près de la moitié des malades (**46 %**) ont moins de 25 ans (voir tableau XV), que les exanthèmes fébriles ont été observés durant tous les mois de l'année et que **72,54 %** des malades ont été hospitalisés entre mai et septembre (voir tableau XIX, figure 15).

Il est évident que les aspects épidémiologiques et l'incidence saisonnière des rickettsioses sont déterminés par l'écologie et l'activité de leurs vecteurs. C'est ainsi que la fièvre boutonneuse méditerranéenne, le typhus murin et la fièvre d'Astrakhan s'observent en période estivale et les cas rapportés d'infection à *R. sibirica mongolitimonae* ont été

décrits au printemps. Pour les autres rickettsioses émergentes les données sont encore incomplètes.

Les rickettsioses constituent actuellement un domaine en plein essor qui suscite l'intérêt de nombreux scientifiques. Plusieurs études, dont la plupart séro-épidémiologiques, ont été menées à travers le monde afin de déterminer la prévalence de ces maladies chez certaines populations.

- **En Algérie** : le domaine de la rickettsiologie a été longtemps restreint au typhus exanthématique, qui a marqué l'histoire du pays en de nombreux événements [15,29,30,31,32,35] et à la fièvre boutonneuse méditerranéenne qui reste une pathologie bien connue, les premiers cas de la maladie ayant été rapportés à partir de 1927 [102].
Des cas de la maladie sont régulièrement notifiés surtout dans la région Nord-Ouest du pays. Très récemment Mouffok rapporte dans sa thèse 277 cas recensés entre 2004 et 2005 à Oran [102].

- Pour les autres pays de l'Afrique du Nord un certain nombre d'études ont été menées dans ce domaine :
 - **La Tunisie** est l'un des pays qui a manifesté un intérêt particulier aux rickettsioses:
 - En 1995 Letaïef et al. [200] rapportent les résultats d'une enquête séro-épidémiologique menée chez 500 donneurs de sang du centre de la Tunisie. La méthode utilisée était l'IFI et le seuil de positivité retenu était un titre d'anticorps $\geq 1/32$. La prévalence pour *R. conorii* était de 9 % (dont 8 % positifs au Western blot) et 3,6 % pour *R. typhi*.

- En 1997 : l'équipe de Letaïef [201] rapporte les résultats d'une autre enquête séro-épidémiologique menée chez 300 malades fébriles hospitalisés dans un service de médecine et maladies infectieuses. La technique sérologique utilisée était l'IFI et le seuil de positivité retenu était celui de **1/64**. La séroprévalence de la FBM était de 22,6 % et celle du typhus était de 15,6 %.

Les cas de typhus diagnostiqués étaient survenus de façon sporadique et les tableaux cliniques étaient relativement bénins faisant évoquer la possibilité diagnostique de typhus murin ; tout en sachant que l'IFI ne permet pas dans la majorité des cas de distinguer les deux formes de typhus à cause des réactions croisées qui existent entre *R. typhi* et *R. prowazekii*.

- **Au Maroc** : en 1995 Meskini et al. [202] au cours d'une enquête menée chez 300 donneurs de sang de Casablanca retrouvent en IFI et pour un seuil de positivité $\geq 1/32$ une prévalence à 7 % pour *R. conorii* et 1,7 % pour *R. typhi*.

Au Western blot la séroprévalence pour *R. conorii* était de 6 %.

D'autre part et au cours de la même étude 126 sérums de laboratoires privés de Fez ont été également testés en IFI et les résultats ont été de 5,6 % pour *R. conorii* et 4 % pour *R. typhi*.

- **En Mauritanie** : en 1998 Niang et al. [203] ont réalisé une étude de séroprévalence en IFI sur 118 prélèvements de sérum provenant de donneurs de sang et de malades. Pour un seuil de positivité $\geq 1/50$, les prévalences retrouvées ont été de 13,5 % pour *R. conorii*, 19,6 % pour *R. africae* et 1,7 % pour *R. typhi*.

- **En Egypte** : une enquête menée par Botros et al. en 1989 [204] avait retrouvé une

séroprévalence variant, en fonction du lieu de résidence et de la profession des sujets prélevés, entre 0 % à 1 % pour *R. conorii* et 0,7 % à 19 % pour *R. typhi*.

- Pour les autres pays africains plusieurs enquêtes ont été également réalisées parmi celles-ci :
 - En 1995 une enquête de séroprévalence, basée sur l'IFI, a été menée par l'équipe du Pr. Raoult dans 7 pays africains [205] et a conclu que la séroprévalence de *R. conorii* dans les pays nord-Africains était similaire à celle retrouvée dans les pays du Sud de l'Europe. Une grande prévalence de *R. africae* a été retrouvée dans les pays de l'Afrique Sub-Saharienne ; alors que *R. typhi* était prévalente dans les régions côtières.
 - **En Tanzanie:** en 1997 Anstey et al. [206] rapportent les résultats d'une enquête séro-épidémiologique sur les rickettsioses. L'enquête réalisée en IFI a concerné 150 femmes gestantes de Dar Es Salam. Les résultats obtenus sont: une prévalence de 28 % pour *R. typhi*, 25,3 % pour les rickettsioses du SFG et 4,7 % pour *Coxiella burnetii*.
 - **En Zambie :** en 1999 Okabayashi et al. [207] rapportent les résultats d'une enquête de séroprévalence, en IFI, réalisée chez 377 personnes et concluent à une prévalence de 16,7 % pour *R. conorii*, 5 % pour *R. typhi* et 8,2 % pour *Coxiella burnetii*.
 - En 2006 : Parola dans une revue sur les rickettsioses en Afrique Sub-Saharienne [208] rapporte la présence de 7 rickettsies transmises par les tiques dans cette région

d'Afrique ; il s'agit de: *R. conorii conorii*, *R. conorii caspia* (responsable de la fièvre d'Astrakhan), *R. africae*, *R. aeschlimannii*, *R. sibirica mongolotimonae*, *R. massiliae* et *R. rhipicephali*.

R. felis, rickettsie appartenant au groupe boutonneux et transmise par les puces, a été isolée de puces en Ethiopie.

Pour les rickettsies du groupe typhus, il note que *R. typhi* existe également dans cette région avec prédominance au niveau des régions côtières à côté de la grande prévalence de *R. prowazekii* qui a touché des dizaines de milliers de personnes.

➤ **En Europe** : plusieurs études concernant les rickettsioses ont été menées :

▪ **En Espagne** :

- en 1990 une enquête de séroprévalence concernant *R. conorii*, *Coxiella burnetii* phase II et *R. typhi* a été réalisée par Ruiz-Beltran et al. [209], chez 400 habitants de la province de Salamanque. L'enquête a été réalisée en IFI et le seuil de positivité retenu était un titre d'anticorps $\geq 1/40$. les prévalence retrouvées sont: 73,5 % pour *R. conorii*, 2,5 % pour *R. typhi* et 50,2 pour *Coxiella burnetii*.

- En 2006 Bernabeu Wittel et al. [210] rapportent les résultats d'une enquête séro-épidémiologique menée en 2002 chez 504 sujets du sud de l'Espagne. La technique sérologique utilisée était l'IFI et les résultats obtenus sont:

R. felis : 6,5 %, *R. typhi* : 3,8 % et *R. conorii* : 8,7 %.

- En 2006, Nogueras et al. [211] rapportent une prévalence de 8,8 % pour *R. typhi* et 3,2 % pour *R. felis* en Catalogne au nord-est de l'Espagne.

▪ **En Italie :**

- En 2000, Aquilini et al. [104] rapportent les résultats d'une enquête séro-épidémiologique menée chez des forestiers de Toscane et retrouvent pour un seuil de positivité $\geq 1/50$ les prévalences suivantes : *R. conorii*: 2,4 %, *R. slovaca* 3,4 %, *R. helvetica* 1,0 %, *R. mongolotimonae* 3,0 % et *R. massiliae* 2,8 %.
 - Dans un travail récent concernant l'état actuel des connaissances sur les rickettsioses en Italie, Ciceroni et al. [212] mentionnent que la majorité des cas de rickettsioses rapportés en Italie sont des cas de FBM. Ils signalent que 4604 cas cliniques de rickettsioses ont été rapportés entre 1998 et 2002 avec 33 décès durant la période comprise entre 1998 et 2001.
 - Concernant le groupe typhus, les auteurs signalent que depuis 1950 des cas sporadiques de typhus murin sont rapportés alors qu'aucun cas de typhus épidémique n'a été observé.
- En 2004 : 3 cas de formes bénignes de rickettsioses ont été rapportées et attribuées à *R. helvetica*.
- En 2007 une étude sur les rickettsioses en Europe du Sud et de l'Est a été réalisée par Brouqui et al. [97]. Les auteurs rapportent l'existence de 7 rickettsioses transmises par les tiques dans cette région d'Europe; il s'agit de la FBM due à *R. conorii conorii*, et de 6 rickettsioses causées par des espèces ou sous-espèces émergentes: *R. conorii israelensis*, *R. conorii caspia*, *R. aeschlimannii*, *R. Slovaca*, *R. sibirica mongolotimonae* et *R. massiliae*. L'infection à *R. akari* et l'infection à *R. felis* sont

d'autres rickettsioses également observées dans cette région à côté des cas importés de fièvre à tique africaine due à *R. africae*.

- **En Russie :** Dans une étude récente sur les rickettsioses observées dans ce pays, Tarasevich et Medianikov [213] mentionnent que le typhus épidémique et la maladie de Brill –Zinsser possèdent une prévalence historique en Russie et existent actuellement sous forme de cas sporadiques. La dernière épidémie décrite est celle observée en 1997 dans un hôpital psychiatrique avec 29 cas identifiés [7]. La morbidité du typhus épidémique durant la dernière décade a varié entre 0 et 0,01/1000 habitants.

Pour les autres rickettsioses décrites dans cette région le typhus à tiques de Sibérie est observé dans une grande partie du pays avec une augmentation du nombre de cas déclarés (2500 à 4000 cas déclarés officiellement /an). Les auteurs rapportent également l'existence de la fièvre boutonneuse d'Astrakhan et de l'infection à *Rickettsia heilongjiangensis* en Russie.

- **En Asie :** quelques enquêtes séro-épidémiologiques concernant les rickettsioses ont également été réalisées sur ce continent :
 - **Aux Philippines :** Camer et al. [214] rapportent en 2003 les résultats d'une enquête séro-épidémiologique en IFI ayant concerné 157 sérums de malades fébriles. Les résultats étaient une prévalence à 1,3 % pour *R. japonica* et 2,5 % pour *R. typhi*.
 - **En Corée du Sud :** Jang et al. [197] rapportent en 2005 les résultats d'une enquête séro-épidémiologique réalisée en IFI sur 3362 sérums prélevés entre décembre 1992 et novembre 1993 chez des malades présentant une fièvre aiguë.

Pour un seuil de positivité à **1/40** les prévalences étaient les suivantes :

Groupe boutonneux : *R. conorii* : 14,34 %, *R. sibirica* 8 %, *R. akari* : 16,24%.

Groupe typhus : *R. typhi* : 32,60 %, *R. prowazekii* : 28,29 %.

- **Au Laos** : Phongmany et al. [215] rapportent dans une étude publiée en 2006 que les rickettsioses sont la cause de fièvre chez 115 malades (27 %) parmi les 427 hospitalisés entre novembre 2001 et octobre 2003 à Vientiane au Laos. Les rickettsies responsables sont: *O. tsutsugamushi* 14,8 %, *R. typhi* : 9,6 % ; les membres du (SFG) étaient responsables de 2,6% (8 *R. helvetica*, 1 *R. felis*, 1 *R. conorii subsp indica*, 1 *R. "AT 1"*)

Il ressort de cette revue de la littérature que plusieurs études concernant les rickettsioses, dont la plupart séro-épidémiologiques, ont été réalisées à travers le monde. Il est cependant difficile de pouvoir comparer les résultats obtenus, à cause des différences qui existent dans le choix des populations étudiées d'une part et d'autre part des cut-off (valeur seuil) retenus pour chaque enquête ainsi que des antigènes testés, ceux-ci étant souvent choisis en fonction de la région géographique.

B- Les résultats après Western blot et/ou adsorption croisée:

L'adsorption croisée et/ou le Western blot sont réalisés chez 16 malades positifs en IFI.

La confirmation diagnostique a pu être obtenue pour 15 malades:

- Typhus exanthématique: 1 malade (voir annexe N° 3)
- Infection à *R. conorii conorii*: 5 malades (voir observations en annexe N° 4)
- Infection à *R. felis* : 2 malades (voir observations en annexe N° 5)
- Infection à *R. typhi* : 4 malades (voir observations en annexe N° 6)
- Infection à *R. aeschlimannii*: 3 malades (voir observations en annexe N° 7)

Pour un malade le diagnostic est resté indéterminé.

- **La fièvre boutonneuse méditerranéenne:** Le diagnostic de FBM est confirmé par adsorption croisée et/ou Western blot chez 5 malades parmi les **108** présentant un exanthème fébrile. Le taux d'infection par *R. conorii conorii* dans cette étude est de **4,63%**.

Il s'agit de sujets de sexe masculin (voir observations en annexe N° 4) dont l'âge est compris entre 35 et 46 ans (moyenne d'âge = 40,6 ans). La maladie est survenue en période estivale chez tous les malades. Les formes observées sont des formes communes. Le chancre d'inoculation unique est retrouvé chez 2 malades. Une conjonctivite est notée chez 2 malades, elle est bilatérale chez l'un d'eux.

La splénomégalie est retrouvée chez 2 malades et elle est associée à une hépatomégalie chez l'un des deux malades.

Du point de vue biologique : une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie sont retrouvées chez 3 malades dont 1 malade avec des oedèmes des membres inférieurs.

Une cytolyse est notée chez 3 malades, une thrombopénie chez un malade, une anémie hypochrome microcytaire chez un malade et une hyponatrémie chez un malade.

L'évolution est favorable chez tous les malades. 4 malades ont bénéficié d'un traitement à base de doxycycline à raison de 200 mg/j pour une durée de 7 jours.

Un malade a évolué spontanément vers la guérison.

La fièvre boutonneuse méditerranéenne est endémique en Algérie. Dans un travail récent réalisé par Mouffok à Oran en 2004 [102], sur 63 sérums positifs en IFI, 54 ont réagi vis à vis de *R.conorii conorii* après adsorption croisée et Western blot et en 2005 le même

auteur rapporte que parmi les 164 sérums positifs en IFI, 162 ont réagi en faveur de *R. conorii conorii*.

D'après les renseignements recueillis auprès de l'institut national de santé publique (INSP) grâce aux relevés épidémiologiques mensuels (REM) il apparaît que la FBM est présente surtout dans le littoral algérien et à un degré moindre dans les régions intérieures et les hauts plateaux [23,24,25,216,217,218].

Au cours des dernières années, d'authentiques tableaux de FBM avec escarres multiples ont été rapportés. *Rhipicephalus sanguineus* la tique vectrice de *R. conorii conorii* est très peu anthropophile et la probabilité d'être piqué par plusieurs tiques reste rare. Cependant récemment à Marseille 22 *Rhipicephalus sanguineus*, dont 1 adulte et 21 nymphes ont été retrouvés sur un "SDF" [101] et durant l'été 2004 le diagnostic de FBM a été posé par culture chez deux malades présentant 2 escarres [97]. En Algérie Mouffok [102] rapporte 20 formes de FBM avec escarres multiples (l'escarre était double chez 14 malades et triple chez 6 malades).

S'agit-il de souches différentes ou d'un changement du comportement de *Rh. sanguineus*, les études menées dans ce domaine permettront certainement d'apporter des réponses satisfaisantes dans un avenir proche.

➤ **Le typhus endémique:**

Rickettsia typhi, anciennement dénommée *Rickettsia mooseri* est l'agent causal du typhus endémique appelé également typhus murin qui a été confondu avec le typhus exanthématique jusqu'en 1926. La létalité de cette rickettsiose est moindre par rapport à celle du typhus exanthématique et est de l'ordre de 2 à 3 % en absence d'antibiotiques.

La maladie qui a une répartition mondiale a souvent été associée avec les ports où les contacts homme rats sont fréquents, la puce du rat *Xenopsylla cheopsis* étant le principal vecteur de la maladie. Cette rickettsiose est vraisemblablement endémique dans les pays où les contacts avec les muridés sont fréquents comme en Afrique [86] et en Asie [87].

Les zones d'endémie reconnues actuellement sont le Texas [219], la Grèce [220], l'Espagne [210,211], l'Indonésie [87] et l'Afrique du Nord [89,90,91,221], mais sa fréquence est vraisemblablement sous-estimée.

Les cas de typhus murin apparaissent le plus souvent l'été et la diversité des signes cliniques fait que le diagnostic est rarement évoqué en première intention.

Dans cette étude, le diagnostic de typhus endémique est confirmé après Western blot chez 4 malades parmi les 64 testés contre les antigènes de *R. typhi*.

Il s'agit de 2 sujets de sexe masculin, âgés respectivement de 17 ans et 23 ans, et de 2 sujets de sexe féminin dont une âgée de 54 ans et l'autre âgée de 15 ans.

3 malades sont hospitalisés pour exanthème fébrile survenu en période printano estivale. La malade âgée de 15 ans d'origine rurale rapporte la notion de contact avec des chiens infestés par des tiques.

L'éruption est maculopapuleuse chez 2 malades et varicelliforme chez 1 malade (voir observation N° 2 en annexe N° 6) qui est militaire de contingent et qui a rapporté l'existence de cas similaires dans la caserne.

Dans un cas le motif d'hospitalisation est une pneumopathie interstitielle survenue en hiver chez une femme de ménage âgée de 54 ans (voir observation N° 1 en annexe N°6),chez qui une discrète éruption maculopapuleuse siégeant au niveau des membres inférieurs est mise en évidence lors de l'examen physique.

L'escarre d'inoculation est absente chez tous les malades.

Du point de vue biologique, l'hyper leucocytose est notée chez un malade, et une anémie hypochrome microcytaire est retrouvée chez un autre malade. Le taux de LDH est augmenté chez un malade.

2 malades ont bénéficié d'un traitement à base de doxycycline pour une durée de 7 jours. Le malade qui a présenté une éruption varicelliforme a été traité par de l'oxacilline. La malade hospitalisée pour pneumopathie interstitielle a reçu de l'amoxicilline associée à de la roxithromycine. L'évolution est favorable chez tous les malades.

Ces observations représentent les premiers cas, confirmés en Western blot, d'infection à *R. typhi* décrits dans une région intérieure de l'est algérien. Mouffok a rapporté dans sa thèse [102] 3 cas à Oran.

L'atteinte pulmonaire, qui a motivé l'hospitalisation chez une malade de cette étude, est rapportée par quelques auteurs. Au cours d'une étude prospective sur le typhus endémique, menée en Grèce sur une période de 5 ans (1993-1997) et ayant concerné 83 malades; Gikas et al. [220] notent que 28% des malades ont présenté une toux non productive et les complications pulmonaires ont été observées dans 4,8% des cas. En 2005 en Tunisie Letaïef et al. [221] rapportent 7 cas de typhus endémique dont 4 avec atteinte pulmonaire.

Des études séro-épidémiologiques et des cas d'infection à *R. typhi* ont été rapportés en Afrique du Nord :

- **En Tunisie :**

- En 1995 Letaïef [200] rapporte une séroprévalence de 3,6 % chez les donneurs de sang et en 1997 [201] le même auteur rapporte une séroprévalence de 15,6 % chez les malades fébriles. En 2005 sept cas de typhus endémique confirmés sérologiquement par IFI ont

été rapportés par Letaïef et al. [221]. Ces cas sont survenus l'été chez des ruraux âgés de 18 à 80 ans chez qui l'escarre d'inoculation était absente, 4 malades ont présenté une atteinte pulmonaire.

- En 2006 Kaabia et al. [90] rapportent, au cours d'une étude menée chez 47 malades suivis pour fièvre aiguë d'étiologie indéterminée, que l'infection à *R. typhi* est une cause commune de fièvre aiguë survenant au cours de la période estivale au centre de la Tunisie.

- En 2007 Toumi et al. [91] rapportent un cas de méningite révélant une infection à *R. typhi* dont la confirmation a été sérologique.

- **Au Maroc :** en 1995 Meskini et al. [202] retrouvent une séroprévalence de 1,7 % pour *R. typhi* chez des donneurs de sang à Casa Blanca, et rapportent que 4 % des sérums de laboratoires privés de Fez sont positifs en IFI vis-à-vis de cette rickettsie.
- **En Mauritanie :** en 1998 Niang [203] retrouve une séroprévalence de 1,7 % pour *R. typhi* chez les donneurs de sang et les malades.
- **En Egypte :** Botros rapporte en 1989 [204] une séroprévalence variant, en fonction du lieu de résidence et de la profession des sujets prélevés, entre 0,7 à 19 %.

➤ **L'infection à *Rickettsia aeschlimannii* :** ce pathogène émergent a été isolé la Première fois de tiques *Hyalomma marginatum marginatum* en 1997 au Maroc [135]. Après ce premier isolement *R. aeschlimannii* a été retrouvée chez des tiques *H. marginatum rufipes* au Niger et au Mali [129,130] et a été identifiée également chez des Tiques *H. marginatum marginatum* en Espagne [137], en Croatie et en Grèce [42]. En Corse des tiques *H. marginatum rufipes* collectées à partir d'oiseaux migrateurs venant d'Afrique se sont révélées porteuses de ce pathogène [138].

Le premier cas d'infection humaine à *R. aeschlimannii* a été rapporté la première fois en 2002 chez un français à son retour du Maroc [140], un deuxième cas a été rapporté en

2002 chez un patient en Afrique du Sud, le diagnostic ayant été confirmé par PCR réalisée sur biopsie cutanée de l'escarre ainsi que sur la tique *Rhipicephalus appendiculatus* prélevée sur ce malade [141].

Dans cette étude le taux d'infection par *R. aeschlimannii*, après adsorption croisée et/ou western blot, est estimé à **2,77%**.

Il s'agit de 3 malades (2 hommes et une femme), hospitalisés en période estivo-automnale (voir observations en annexe N° 7) pour exanthème maculopapuleux diffus épargnant le visage. La notion de contact avec des chiens infestés par des tiques est rapportée par 2 malades dont l'examen physique met en évidence une escarre d'inoculation qui est double chez l'un d'eux. Un syndrome hémorragique minime est objectivé chez 2 malades.

Biologiquement : une cytolyse associée à une hyponatrémie avec hypokaliémie et insuffisance rénale, sont retrouvées chez le malades qui a présenté 2 escarres. L'évolution est favorable sous doxycycline chez 2 malades. Le 3^{ème} malade a évolué spontanément vers la guérison.

C'est la première fois qu'une infection humaine à *R. aeschlimannii* a été documentée en Algérie. Bitam et al. [139] ont démontré dans un travail récent la présence de *R. aeschlimannii*, par analyse PCR, chez des tiques *Hyalomma marginatum* collectées au nord du pays entre mai 2001 et novembre 2003.

Du point de vue clinique le premier cas d'infection humaine à *R. aeschlimannii* faisait état d'une éruption fébrile associée à une tache noire [140]. *R. aeschlimannii* représente ainsi une autre cause de rickettsioses éruptives comportant une escarre d'inoculation.

Il est actuellement reconnu que plusieurs rickettsioses à tiques sont à l'origine de tableaux cliniques comportant une ou plusieurs escarres associées à un exanthème.

Dans notre pays l'association d'un exanthème fébrile à une tache noire reste souvent synonyme de fièvre boutonnière méditerranéenne (FBM), l'attention des praticiens doit

être attirée à ce sujet afin de pouvoir réaliser les examens nécessaires à une confirmation diagnostique notamment prélèvements de sérum et biopsies cutanées. La démarche thérapeutique reste identique à celle de la FBM.

Par ailleurs la curiosité des praticiens doit être éveillée devant la constatation d'aspects cliniques inhabituels tel que la multiplicité des escarres, (voir observation N°1 en annexe N° 7). *Hyalomma marginatum*, l'une des tiques pouvant héberger *R. aeschlimanii*, possède une grande affinité pour l'homme expliquant la possibilité de lésions d'inoculation multiples.

➤ **L'infection à *Rickettsia felis*** : cette rickettsie dont la pathogénicité a été suspectée la première fois en 1970 en Californie et qui a pu être cultivée récemment à 28°C [97,223], est responsable du pseudo typhus de Californie ou fièvre boutonneuse à puces.

La maladie est ubiquitaire et a été décrite en Europe, en Amérique en Asie et au Maghreb. Plus d'une vingtaine de cas d'infection à *R. felis* ont été rapportés dans le monde, le diagnostic ayant été confirmé par sérologie et/ou PCR.

Les cas confirmés sérologiquement :

- France : 2 cas rapportés par Raoult D et al. en 2001 [222]
- En Thaïlande un cas rapporté par Parola et al. en 2003 [223]
- Iles Canari : 5 cas rapportés par Perz-Arellano et al. en 2005 [224]
- Tunisie : 8 cas rapportés par Znazen et al. en 2006 [93].

Les cas confirmés par PCR ont été décrits :

- Mexico : 3 cas rapportés par Zavala-Velazquez JE et al. en 2000 [225]
- Brésil : 1 cas rapportés par Raoult D et al. en 2001 [222]
- Allemagne : Richter J et al. rapportent 1 cas 2002 [226]

- Espagne : 2 cas familiaux rapportés par Oteo JA et al. en 2006 [227]
- Mexico: 1 nouveau cas rapporté par Zavala-Velasquez et al. en 2006 [228]

A travers les cas rapportés dans la littérature, il ressort que les symptômes cliniques habituellement observés sont exanthème et/ou escarre. Ainsi *R. felis* est une autre cause de rickettsioses éruptives pouvant s'associer à une tache noire, ce qui est bien illustré chez un des deux malades de cette étude (voir observation N°1 en annexe N° 5).

Le diagnostic d'infection à *R. felis* est confirmé après adsorption croisée et Western blot chez 2 malades de cette étude (voir observations en annexe N° 5), le taux d'infection par ce pathogènes est estimé à 1,85 %. Les malades concernés sont hospitalisés en période estivale. L'exanthème est associé à un chancre d'inoculation chez un malade et une conjonctivite bilatérale est retrouvée chez le deuxième malade chez qui l'évolution est marquée par la survenue d'une myocardite.

Du point de vue biologique une hypo albuminémie est notée chez un malade. Une hypo natrémie, une augmentation du taux des CPK (créatines phosphokinases) et de la LDH (lactico-déshydrogénase), une leucopénie ainsi qu'une légère cytolysse sont retrouvées chez le malade qui a développé une myocardite.

L'évolution est favorable sous doxycycline chez les deux malades.

La description de ces deux cas plaide en faveur de l'existence de l'infection humaine à *R. felis* en Algérie. Une étude récente réalisée par Bitam et al. [92] a permis l'isolement de *R. felis* de tiques, *Ctenocephalides canis* et *Archeopsylla erinacei*, collectées dans la région d'Oran entre juillet et septembre 2003.

➤ **L'infection à *Rickettsia sibirica mongolitimonae*** : cette rickettsie a été isolée la première fois en 1991 d'une tique *Hyalomma asiaticum* en Mongolie intérieure en Chine [229]. Par la suite la bactérie a été isolée de tiques *Hyalomma truncatum* prélevées sur du bétail en Afrique sub- Saharienne [129,130]. Le premier cas d'infection humaine à *R. mongolitimonae* a été décrit à Marseille en 1996 [125] chez une malade hospitalisée à la Timone ce qui a valu à cette rickettsie le nom de *R. mongolotimonae* (ou *mongolitimonae*) avec sa double origine en Mongolie et à la Timone. Le 2^{ème} cas de la maladie a été rapporté également à Marseille chez un patient HIV (+) en 1998 [126]. Un cas d'infection humaine a été rapporté en Afrique du Sud [128] et 7 cas confirmés (par culture de prélèvements de biopsies d'escarres: 3 malades, PCR (sang et escarres) et sérologie: 4 malades), ont été rapportés en France entre 2000 et 2004 [127]; dont 1 provenant d'Algérie. Il s'agit d'une femme qui a présenté de la fièvre associée à deux escarres d'inoculation à son retour d'un voyage au Sud de l'Algérie. La patiente a rapporté la notion de contact avec des chameaux infestés par des tiques lors de son séjour. L'infection humaine à *R. sibirica mongolitimonae* existerait en Algérie, il faut savoir y songer notamment devant un tableau clinique particulier fait d'une éruption fébrile associée à un chancre d'inoculation (parfois plusieurs), relié à une adénopathie par un trait de lymphangite ; d'où la dénomination de la maladie LAR (Lymphangitis Associated Rickettsiosis) [127].

Dans cette étude 19,44 % des malades sont positifs en IFI pour *R. sibirica mongolitimonae*, cependant aucun cas n'a été confirmé sérologiquement, laissant supposer qu'il devait s'agir probablement de réactions croisées.

➤ Pour les autres rickettsies dont les antigènes ont été testés, les taux de positivité en IFI étaient les suivants: *R. africae* : 21,29 %, *R. massiliae* : 17,55 % et *R. conorii israelensis* : 11,11 %.

Quelques sérums sont repris pour confirmation sérologique mais sont négatifs.

- L'infection à *R. africae* n'a pas été décrite en Afrique du Nord, la maladie est fréquente en Afrique sub-Saharienne et est décrite là où on peut trouver l'une des deux variétés d'*Amblyomma* (*A. variegatum* ou *A. africanum*).
- *R. massiliae* : le premier cas d'infection à *R. massiliae* a été observé en 1985 à Palerme en Italie et a été considéré comme fièvre boutonneuse méditerranéenne. La confirmation diagnostique impliquant *R. massiliae* comme agent causal n'a été obtenue que 20 ans plus tard. *R. massiliae* a été isolée de tiques *Rhipicephalus* à Marseille, en Grèce [230], au Portugal [231], en Suisse [232] et au Mali [130]. Récemment cette rickettsie a pu être identifiée par PCR chez des tiques *Rhipicephalus turanicus* collectées au Nord de l'Algérie par Bitam et al [139]. L'infection humaine à *R. massiliae* doit certainement exister sous nos climats, il faut savoir y songer et essayer de la confirmer.
- A ce jour l'infection à *R. conorii israelensis* n'a pas été rapportée en Afrique ; les cas décrits l'ont été en Israël [233] et au Portugal [108].

Les taux de positivité, retrouvés dans cette étude, concernant ces rickettsies; pourraient témoigner de réactions croisées avec les autres membres du groupe boutonneux. D'autres études restent cependant nécessaires.

2.3. Les autres pathogènes transmis par le pou de corps :

2.3.1. *Bartonella quintana* :

Les marqueurs sérologiques pour *B. quintana* ont été retrouvés à des taux variables chez les populations de l'étude (voir tableau N° XXXII). Deux nomades ainsi que 2 malades de psychiatrie ont également des marqueurs sérologiques pour *R. prowazekii*, ceci est lié à la possibilité de contamination du même pou par plusieurs bactéries. Ce phénomène a été décrit pour *B. quintana* et *R. prowazekii* dans les colonies de poux de laboratoire [18] et dans la nature [11].

- Au Pérou en 1999 [53]: Raoult note que **12 %** des villageois prélevés, dans la vallée de l'Urubamba, étaient positifs vis-à-vis de *B. quintana* pour un seuil de positivité correspondant à un titre d'anticorps $\geq 1/100$. Sur les 30 sujets ayant des titres d'anticorps variant entre 50 et 200 pour *B. quintana*, 13 étaient également positifs pour *R. prowazekii*.
- Au Burundi en 1997 [11]: **13 %** des 102 réfugiés prélevés avaient une évidence sérologique d'infection à *B. quintana* pour un seuil de positivité à 1/128 dont 11 avec des titres d'anticorps significatifs vis-à-vis de *R. prowazekii*.

B. quintana a d'abord été identifiée comme agent responsable de la fièvre des tranchées qui a sévit sur un mode épidémique au cours des deux guerres mondiales et on a estimé à plus d'un million le nombre de sujets touchés au cours de la première guerre mondiale [18,167]. En Algérie le premier cas de fièvre des tranchées a été décrit par Parrot en 1945 [168].

Après la 2^{ème} guerre mondiale, cette maladie semblait disparue; des cas sporadiques étaient décrits chez des populations vivant dans des conditions défavorisées en Afrique, en Europe, en Chine et au Japon [18].

Actuellement on parle de véritable réémergence de la maladie notamment chez les sujets “sans domicile fixe” (SDF) [171,172,173,174]. Des taux élevés d'anticorps vis-à-vis de *Bartonella quintana* ont été retrouvés chez 30 % des SDF à Marseille [174], 54 % des SDF à Paris [234] et 20 % des SDF à Seattle [235].

En 2005 Brouqui et al. rapportent les résultats d'une enquête menée sur une période de 4 ans chez 930 “SDF” à Marseille [163], 5,3 % de ces sujets avaient une hémoculture positive à *B. quintana*.

En Algérie aucune étude concernant la prévalence de *B. quintana* chez les populations à risque d'infestation par les poux de corps n'a été réalisée.

Des études concernant l'infection par *B. quintana* ont été menées en Algérie et en Tunisie afin d'évaluer la responsabilité de ce pathogène dans l'étiologie des endocardites à "hémocultures négatives".

En Algérie en 2005: Benslimani [236] rapporte que 13 % des endocardites de sa série sont causées par *B. quintana*.

En Tunisie en 2005: Znazen et al. [237] rapportent que sur 40 sérums de patients présentant une endocardite, 12 sont dues à *B. quintana* ceci après analyse en IFI (seuil de positivité : $\text{IgG} \geq 1:800$), confirmée par adsorption croisée et Western blot.

2.3.2. *Borrelia recurrentis* :

- Parmi les 73 nomades prélevés 2 nomades de sexe féminin, soit **2,73 %** ont des titres d'anticorps significatifs. Une jeune fille âgée de 17 ans et une femme âgée de 40 ans positive également pour *R. prowazekii* et dont les deux filles sont positives pour *B. quintana*.
- Une malade de psychiatrie a un titre d'anticorps à 256, elle est âgée de 26 ans et n'a pas de marqueurs pour *R. prowazekii* et *Bartonella quintana*.
- Aucun sujet âgé parmi les 94 testés vis-à-vis de *B. recurrentis* n'est positif.
- Les sérums prélevés chez les enfants n'ont pas été testés contre l'agent de la fièvre récurrente à poux.

De nombreuses épidémies de fièvre récurrente à poux ont été décrites sur le continent africain durant tout le XX^{ème} siècle [18]. Pendant la deuxième guerre mondiale, 1 million de cas ont été observés en Afrique du nord (**Algérie**, Tunisie, Maroc et Libye) avec un taux de mortalité de 10 % et une grande épidémie a été également rapportée en Egypte avec plus d'un million de cas. Depuis la 2^{ème} guerre mondiale il n'y a pas eu d'épidémies décrites en dehors des régions d'endémie. Les cas rapportés sont décrits en Ethiopie et dans les pays voisins, Soudan, Erythrée et Somalie [161,162,164].

- Au Pérou Raoult et al. [53] constatent que **1,03 %** des villageois, prélevés dans le cadre d'une enquête de séroprévalence, avaient des marqueurs pour *B. recurrentis* en IFI.

- En 2005 Brouqui et al. [163] retrouvent au cours de l'enquête menée auprès de 930 SDF de Marseille une séroprévalence de **1,61 %** pour la fièvre récurrente à poux, les résultats obtenus en IFI ayant été confirmés en Western blot ; une augmentation significative du taux d'anticorps anti- *B. recurrentis* a été constatée en 2002.

Rappelons qu'en matière de diagnostic sérologique, pendant longtemps, aucune procédure spécifique ou standardisée n'a été développée pour le sérodiagnostic de la fièvre récurrente à poux à cause de la grande hétérogénéité antigénique de cette bactérie. Cependant récemment, la sérologie de la fièvre récurrente à poux a pu être réalisée par immunofluorescence indirecte, western blot et ELISA.

Porcella et al. [166] étudiant l'apport du sérodiagnostic pour la fièvre récurrente à poux constatent que les réactions croisées en IFI entre les espèces du genre *Borrelia* sont observées pour les sérums précoces et que ces réactions diminuent avec le temps. Ils constatent par ailleurs que l'IFI et l'ELISA sont peu spécifiques pour les borrelioses et que le Western blot avec analyse de la réaction avec la glycérophosphodiester phosphodiesterase (GlpQ) augmente la spécificité des tests sérologiques pour la fièvre récurrente à poux.

Les sérums de cette étude sont testés en IFI et les résultats obtenus nécessitent une confirmation diagnostique en Western blot.

2.4. Résumé des résultats :

- Cette étude sérologique, prospective, à choix raisonné, qui a été menée sur une période de 6 ans et 9 mois, a permis de confirmer la responsabilité de *R. prowazekii* dans l'étiologie d'un exanthème fébrile, parmi les 108 malades prélevés au cours de cette période, soit **0,92 %**.
- Des réservoirs potentiels de typhus exanthématique ont pu être identifiés chez les populations choisies:
 - **9,58 %** des nomades prélevés ont des marqueurs sérologiques pour le typhus exanthématique. Deux cas familiaux sont notés et 4 nomades positifs sont âgés de moins de 25 ans, le plus jeune est âgé de 12 ans. Une forme évolutive, de typhus exanthématique probable, est diagnostiquée chez un nomade âgé de 18 ans.
 - Parmi les 45 malades prélevés en psychiatrie, **6,66 %** ont des titres d'anticorps significatifs pour *R. prowazekii*, dont une malade avec des titres IgG à 1/1024.
 - Parmi les 102 sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans, **15,68 %** ont des marqueurs pour *R. prowazekii*.

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les taux de positivité obtenus pour les 3 populations suscitées ($P = 0,2278$).

L'analyse statistique, des résultats positifs, selon l'âge montre que les sujets d'âge égal ou supérieur à 55 ans sont les plus touchés ($P = 0,012$)

- Aucun résultat positif n'est obtenu chez les 101 enfants prélevés en pédiatrie. Ceci contraste avec les résultats obtenus chez les nomades dont le mode de vie précaire expose à l'infestation par les poux de corps et par conséquent à la transmission de la maladie.

- D'autre part cette étude a révélé la responsabilité de certaines rickettsioses anciennes et surtout émergentes et non connues en Algérie, dans l'étiologie des exanthèmes fébriles. Le diagnostic de fièvre boutonneuse méditerranéenne est confirmé chez 5 malades parmi les 108 ayant présenté un exanthème fébrile soit **4,63 %**, le diagnostic de typhus endémique est confirmé chez 4 malades; *R. aeschlimannii*, rickettsie émergente, est responsable d'exanthème fébrile chez 3 malades soit **2,77 %** et *R. felis* un autre pathogène émergent est incriminé chez 2 malades soit **1,85 %**.
Ces deux dernières rickettsioses sont décrites pour la première fois en Algérie dans ce travail.

- Des marqueurs sérologiques de *B. quintana* pour les seuils de positivité retenus pour la fièvre des tranchées, sont retrouvés chez **9,58 %** des nomades prélevés, **13,33 %** des malades hospitalisés en psychiatrie et **5,31 %** des sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans. 2 nomades ainsi que 2 malades de psychiatrie ont également des marqueurs sérologiques pour *R. prowazekii*.
- *B. recurrentis* : des titres d'anticorps significatifs vis-à-vis de l'agent étiologique de la fièvre récurrente à poux sont retrouvés en IFI chez **2,73 %** des nomades et **2,22 %** des malades hospitalisés en psychiatrie.

Une confirmation en Western blot reste cependant nécessaire.

VII. Conclusion:

L'histoire du typhus exanthématique s'est toujours superposée à l'histoire sombre de l'humanité, la maladie ayant profondément marqué les périodes de guerre, de disette et des catastrophes naturelles dont l'homme a été victime.

Après les quelques années d'accalmie trompeuse qui ont succédé à la deuxième guerre mondiale; la maladie a connu un regain d'intérêt après l'énorme épidémie qui a frappé le peuple burundais en 1997 dans les suites de la guerre civile qui a touché ce pays.

L'incidence du typhus exanthématique reste ainsi un indicateur de folies humaines comme l'écrivirent Taylor et coll. en 1957 [12] : “ The incidence of typhus may serve as an indicator for man's follies”.

En Algérie, la maladie qui a profondément marqué la mémoire collective et l'histoire du pays avait tendance à être oubliée et aucun cas n'a été déclaré par l'Institut National de Santé Publique (INSP) depuis l'année 1976 [33]. Cependant les perturbations sociopolitiques et économiques et l'exode rural qu'a connus le pays durant la décennie 1990-2000, ont constitué des éléments favorables à la réémergence du typhus exanthématique.

Ce travail, en s'intéressant à un symptôme capital au diagnostic de la maladie qui est l'exanthème, a permis de confirmer la présence du typhus exanthématique sous forme de cas sporadiques en Algérie.

Signalons qu'un autre cas de typhus exanthématique non rapporté dans ce travail, car ne répondant pas aux critères d'inclusion, a été également confirmé par (Western blot) chez un éleveur de bovins et de caprins. Le malade concerné a été hospitalisé au service des

maladies infectieuses de Batna pour fièvre prolongée (voir observation en annexe N° 8) au cours de la période de ce travail.

Cette étude a permis également d'identifier des réservoirs potentiels de la maladie représentés par les nomades, les malades de psychiatrie et les sujets âgés.

La communauté médicale et les autorités sanitaires devraient rester vigilants vis-à-vis du problème du typhus exanthématique dont le risque menace toujours le pays.

La maladie oubliée ou méconnue par de nombreux praticiens devrait être reconsidérée dans les programmes d'enseignement médical.

Des mesures particulières d'épidémiologie devraient s'adresser à la population nomade qui reste pourvoyeuse de la maladie. La création d'équipes sanitaires mobiles, qui procéderont à l'information médicale, à la désinsectisation et au contrôle médical de cette population, reste souhaitable. Les autorités responsables devraient procéder à un recensement permanent et à un suivi régulier des déplacements de cette population afin de permettre la réalisation des enquêtes épidémiologiques.

Les malades de psychiatrie devraient faire l'objet d'une attention particulière aussi bien avant leur hospitalisation qu'au cours de celle-ci. L'abandon familial et social de ces malades les expose à un manque d'hygiène inévitable aussi bien corporel que vestimentaire avec pour conséquence l'émergence des maladies transmises par les poux de corps. En milieu hospitalier ces malades devraient bénéficier d'une hygiène individuelle adéquate au niveau des structures les prenant en charge: douches et changement régulier des vêtements devant être la règle.

Les sujets d'âge égal ou supérieur à 55 ans ont enregistré le taux de positivité le plus élevé pour *R. prowazekii* dans cette étude. Les praticiens devraient être avertis du risque de résurgence du typhus exanthématique chez cette tranche de la population sous forme de la maladie de Brill-Zinsser dont l'expression clinique reste assez polymorphe. Au cours d'une étude menée chez 25 malades hospitalisés à Zagreb (Croatie) pour maladie de Brill-Zinsser [238], les auteurs rapportent plusieurs manifestations cliniques allant du rash (68 %) à la méningite aseptique (84 %).

Les sérums prélevés au cours de cette étude ont été analysés en immunofluorescence (IFI) au laboratoire français de référence pour les Rickettsies du Pr. D Raoult à Marseille. La confirmation sérologique basée sur l'adsorption croisée et le Western blot a été également réalisée au sein du même laboratoire. En Algérie seule l'IFI est réalisée à l'institut Pasteur d'Alger. L'importance des réactions croisées en IFI entre les membres du groupe boutonneux pourpré (SFG) et entre les membres du SFG et du groupe typhus impose souvent le recours à une confirmation diagnostique.

Les techniques de confirmation ont permis d'affirmer le diagnostic de typhus exanthématique chez une malade, celui de fièvre boutonneuse méditerranéenne chez 5 malades, celui de typhus endémique chez 4 malades et de décrire pour la première fois des rickettsioses émergentes et non connues en Algérie.

Au vu de ces résultats, il paraît nécessaire de disposer de ces techniques au niveau d'un centre national de référence. Ceci permettra d'enrichir les connaissances sur les rickettsioses en Algérie dont le domaine doit certainement être aussi riche et varié que la diversité et la richesse des biotopes existants dans notre pays.

La création d'un réseau national de surveillance des rickettsioses, auquel devront adhérer des infectiologues, des épidémiologistes, des microbiologistes et des entomologistes ; permettra certainement d'apporter des renseignements nouveaux concernant ces pathogènes qui n'ont pas encore livré tous leurs mystères. Des programmes de formation et d'information devraient être envisagés dans ce sens.

Au terme de ce travail deux mentions méritent d'être faites :

- 1- Au début du XXI^e siècle, il paraît naïf de croire que les agents responsables des grandes pandémies ont disparu.
- 2- Le combat mené par l'homme contre les microorganismes est loin d'être terminé.

Comme l'a dit Charles Nicolle : “ *Les maladies infectieuses sont une leçon de solidarité entre les hommes. Elles leur enseignent qu'ils sont frères et solidaires : frères parce que le même danger les menace et solidaires par la contagion* ”.

VIII. Bibliographie :

1. **Raoult D.** Les nouvelles pestes en occident.
Med.Trop 1999. 59. 61S-62S.
2. **Drancourt M.** Pathogènes émergents et veille microbiologique.
La revue du praticien 1999 ; 49 : 577-579.
3. **Raoult D.** Le concept des maladies émergentes et les maladies infectieuses au XXI^e
siècle. Rev Méd Interne 2003 ; 24 Suppl 1 : 27- 39.
4. **Poinsignon Y, Marjanovic Z, Farge D.** Maladies infectieuses nouvelles et réurgentes
liées à la pauvreté. La revue du praticien 1996 ; 46 : 1827-1838.
5. **Netesov SV, Conrad JL.** Emerging infectious diseases in Russia, 1990-1999.
Emerg Infect Dis 2001; 7: 1-5.
6. **Fournier JM.** Le choléra. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses,
8-026-F-10, 1996, 5 p.
7. **Tarasevich I, Rydkina E, Raoult D.** Outbreak of epidemic typhus in Russia.
Lancet 1998; 352: 1151.
8. **World Health Organization.** A large outbreak of epidemic louse-borne typhus in
Burundi. Wkly epidemiol Rec, 1997; 21: 152-3.
9. **Bise G, Coninx R.** Epidemic typhus in a prison in Burundi.
Trans. R. Trop. Med. Hyg. 1997; 91: 133-134.
10. **Raoult D, Roux V, Ndiokubwayo JB, Bise G, Baudon D, Martet G, Birtles R.** Jail
fever (epidemic typhus) outbreak in Burundi.
Emerg. Infect. Dis 1997; 3: 357-360.
11. **Raoult D, Ndiokubwayo JB, Tissot-Dupont H, Roux V, Faugere B, Abegbinni R,
Birtles RJ.** Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi.
Lancet 1998 ; 352 : 353-58.

12. **Ndihokubwayo JB, Raoult D.** Le typhus épidémique en Afrique.
Médecine Tropicale 1999 ; 59 : 181-192
13. **Débat Zoguéréh D, Ndihokubwayo J-B, Simboyinuma A.** Le typhus épidémique en Afrique tropicale une maladie ré-émergente grave mais curable.
Cahiers Santé 2000 ; 10 : 339-44.
14. **Golvan YJ.** Les rickettsioses. Éléments de parasitologie médicale. Flammarion édition 1974.
15. **Ghassan A.** Contribution à l'étude du typhus exanthématique en Algérie. à propos de 55 cas observés de 1968 à 1970 dans un service de maladies infectieuses du CHU d'El Kettar. Thèse de Doctorat en Médecine 1971. Faculté de Médecine d'Alger.
16. **Tissot Dupont H.** Histoire du typhus. Méd Mal Infect. 1995; 25: 823-829.
17. **Raoult D, Woodward T, Dumler S.** The history of epidemic typhus.
Infect Dis Clin N Am 2004; 18:127-140.
18. **Raoult D, Roux V.** The body louse as a vector of reemerging human diseases.
Clin Infect Dis 1999; 29: 888-911.
19. **World Health Organization.** Louse-borne typhus in 1980. Wkly Epidem Rec, 1982; 57: 45-6.
20. **World Health Organization.** Louse-borne typhus 1981-1982. Wkly Epidem Rec, 1984; 59: 29-30.
21. **World Health Organization.** Louse-borne typhus, 1983-1984. Wkly Epidem Rec, 1986; 61: 49-50.
22. **World Health Organization.** Plague in Algeria – update 2. Wkly Epidemiol. Rec, 2003; 78: 253-60.
23. **Relevé épidémiologique mensuel (R.E.M),** Vol XI, Annuel 2000. INSP Algérie.
24. **Relevé épidémiologique mensuel (R.E.M),** Vol XII, Annuel 2001. INSP. Algérie.

25. **Relevé épidémiologique mensuel (R.E.M)**, Vol XIII, Annuel 2002. INSP. Algérie.
26. **Relevé épidémiologique mensuel (R.E.M)**, Vol XIV, Annuel 2003. INSP. Algérie.
27. **Relevé épidémiologique mensuel (R.E.M)**, Vol XV, Annuel 2004. INSP. Algérie.
28. **Relevé épidémiologique mensuel (R.E.M)**, Vol XVI, Annuel 2005. INSP. Algérie.
29. **Alquier C.** le typhus exanthématique dans la région de Chellala (1901-1921).
Arch. Inst Pasteur d'Algérie, t. II, n° 4, décembre 1924.
30. **Coudray B.** notes sur une épidémie de typhus exanthématique observée à Géryville en 1932. Arch. Inst. Pasteur d'Algérie, t X, n° 2, juin 1932.
31. **Grenouilleau G.** l'épidémie de typhus en Algérie (1941-1942-1943).
Arch. Inst Pasteur d'Algérie, t. XXII, n° 4, décembre 1944.
32. **Le Corroller Y, Néel R, De Lecubarri R.** Le typhus exanthématique au Sahara.
Arch. Inst. Pasteur d'Algérie, 1970 ; t. 48 : 125- 30.
33. **Bulletin épidémiologique N° 8, 1985.** INSP. Algérie.
34. **Niang M, Brouqui P, Raoult D.** Epidemic typhus imported from Algeria.
Emerg Infect Dis 1999; 5: 716-8.
35. **Daoud MR.** Contribution à l'étude des aspects cliniques actuels du typhus exanthématique en Algérie. Thèse de Doctorat en Médecine 1968. Faculté de Médecine d'Alger
36. **Cheikh B.** La contribution de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, à propos de 15 cas. Thèse de sciences médicales 1968 (Université d'Alger).
37. **Raoult D, Roux V.** Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases.
Clin Microbiol Rev 1997; 10: 694-719.
38. **Parola P, Raoult D.** Tick-borne bacterial diseases emerging in Europe.
Clin Microbiol Infect 2001. 7; 80-83.

39. **Parola P, Raoult D.** Ticks and tick-borne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 897-928.
40. **Raoult D.** Les nouvelles rickettsioses. *Antibiotiques* 2003 ; 5 : 213-17.
41. **Prola P.** Tick-borne rickettsial diseases: emerging risks in Europe. *CIMID* 2004; 27: 297-304.
42. **Parola P, Paddock CD, Raoult D.** Tick-borne rickettsioses around the world: Emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 719-56.
43. **Parola P, Davoust B, Raoult D.** Tick and flea-borne rickettsial emerging zoonoses. *Vet. Res.* 2005; 36: 469-92.
44. **Raoult D, Dutour O, Houhamdi L, Jankauskas R, Fournier PE et al.** Evidence for louse- transmitted diseases in soldiers of Napoleon's grand army in Vilnius. *J I D* 2006; 193: 112-20.
45. **Papagrigrorakis MJ, Yapijakis C, Synodinos PN, Baziotopoulou, Valavani E.** DNA examination of ancient dental pulp incriminates typhoid fever as a probable cause of the plague of Athens. *Int J Infect Dis* 2006. 10 (3): 206-14.
46. **Gross L.** How Charles Nicolle of the Pasteur institute discovered that epidemic typhus is transmitted by lice: Reminiscences from my years at the Pasteur institute in Paris. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996; 93: 10539-10540.
47. **Anderson SG, Zomorodi A, Anderson JO, Sicheritz-Ponten T, Alsmark UC, et al.** The genome sequence of *Rickettsia prowazekii* and the origin of mitochondria. *Nature* 1998; 396: 133-40.
48. **Perine PL, Chandler BP, Krause DK, et al.** A clinico-epidemiological study of epidemic typhus in Africa. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1149-58.

49. **Mc Dade JE, Shepard CC, Redus MA, Newhouse VF, Smith JD.** Evidence of *Rickettsia prowazekii* infections in the United States. *Am. J Trop Med Hyg* 1980; 29: 277-84.
50. **Ackley AM, Peter WJ.** Indigenous acquisition of epidemic typhus in the eastern United States. *South Med J* 1981; 74: 245-7.
51. **Duma RJ, Sonenshine DE, Bozeman FM, et al.** Epidemic typhus in the United States associated with flying squirrels. *JAMA* 1981; 245:2318-23.
52. **Ernez M, Chakroun M, Letaïef A, Jemni L.** Particularités cliniques et biologiques du typhus exanthématique. *La presse Med.* 1995 ; 24:1358-1359.
53. **Raoult D, Birtles RJ, Montoya M, Perez E, Tissot-Dupont H, Roux V, Guerra H.** Survey of three bacterial louse-associated diseases among rural Andean communities in Peru: prevalence of epidemic typhus, trench fever, and relapsing fever. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 434-6.
54. **Sergent E, Parrot L.** Typhus exanthématique et conditions économiques. *Arch. Instit. Pasteur d'Algérie*, t XIX n° 3, septembre 1941.
55. **Rémond M.** L'alimentation des indigènes et le typhus exanthématique. *Arch. Instit Pasteur d'Algérie*, t XIX, n°3, septembre 1941.
56. **Sergent E, Béguet M, Parrot L, Horrenberger R.** La prophylaxie du typhus exanthématique en temps d'épidémie et dans les périodes inter épidémiques en Algérie. *Arch. Instit. Pasteur d'Algérie*, t. XXVII, n° 1, mars 1949.
57. **Birg ML, La Scola B, Roux V, Brouqui P, Raoult D.** Isolation of *Rickettsia prowazekii* from blood by shell vial cell culture. *J Clin Microbiol*, 1999, 37: 3722-24.
58. **Ogata H, Audic S, Renesto-Audiffren P, Fournier PE, et al.** Mechanisms of evolution in *Rickettsia Conorii* and *R. prowazekii*. *Science* 2001; 293: 2093-98.

59. **Bozeman FM, Masiello SA, Williams MS, Elisberg BL.** Epidemic typhus rickettsia isolated from flying squirrels. *Nature* 1975; 255: 545-7.
60. **Sonenshine DE, Bozeman FM, Williams MS, et al.** Epizootiology of epidemic typhus (*Rickettsia prowazekii*) in flying squirrels. *Am J Trop Med Hyg* 1978; 27: 339-49.
61. **Yong Z, Fournier PE, Rydkina E, Raoult D.** The geographical segregation of human lice preceded that of *pediculus humanus capitis* and *pediculus humanus humanus*. *C. R. Biologies* 2003, 326: 565-74.
62. **World Health Organization.** Epidemic typhus risk in Rwandan refugee camps. *Wkly Epidemiol Rec*, 1994; 34: 259.
63. **Raoult D.** Les Rickettsioses.
Premières journées d'infectiologie de Sétif (Algérie) : Les maladies vectorielles.
31 mai 2007.
64. **Houhamdi L, Fournier PE, Fang R, Lepidi H, Raoult D.** An experimental model of human body louse infection with *Rickettsia prowazekii*.
J Infect Dis 2002; 186: 1639-46.
65. **Blum L, Bourrat E.** Pathologie cutanée de la misère. *La revue du praticien* 1996 ; 46 : 1839-1843.
66. **Raoult D, Foucault C, Brouqui P.** Infections in the homeless. *Lancet* 2001; 1:77-84.
67. **Chosidow O.** Scabies and pediculosis. *Lancet* 2000. 355: 819-26.
68. **Barrau K, Brouqui P, Jean Ph, Lafay V, Tissot-Dupont H, Raoult D.** Poux de corps, patients sans domicile fixe: Les risques infectieux actuels. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2000; N°17: 73-74.
69. **Ngwamidiba M, Raoult D, Fournier PE.** Les Rickettsies : épidémiologie mondiale, tableaux cliniques, thérapeutique. *Antibiotiques* 2006 ; 8 : 221-31.

70. **Massung RF, Davis LE, Slater K, Mckechnie DB, Puerzer M.** Epidemic typhus meningitis in the southwestern United States. *CID*, 2001; 32: 279-82.
71. **Reynolds MG, Krebs JW, Comer JA, Summezzr JW et al.** Flying squirrels associated typhus, United States. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1341-43.
72. **Ngwamidiba M, Raoult D, Fournier PE.** Les Rickettsies : caractères microbiologiques, identification, relations avec les arthropodes, pathogénie des infections. *Antibiotiques* 2006 ; 8 : 166-74.
73. **Fassin D, Brucker G, Rosenheim M, Duflo B, Gentilini M.** Polyradiculonévrite au cours d'un typhus à *Rickettsia prowazekii*. *Médecine et Maladies Infectieuses* 1985 ; 12 : 745-47.
74. **Lutwick LI.** Brill-Zinsser disease. *Lancet* 2001; 357: 1198-1200.
75. **Green C, Fishbein D, Gleiberman I.**
Brill-Zinsser: still with us. *JAMA* 1990; 264: 1811-12.
76. **Stein A, Purgus R, Olmer M, Raoult D.** Brill-Zinsser disease in France. *Lancet* 1999; 353:1936.
77. **Fenollar F, Raoult D.** Diagnosis of rickettsial diseases using samples dried on blotting paper. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999; 6: 483-88.
78. **La Scola B, Raoult D.** Laboratory diagnosis of rickettsioses: Current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2715-27.
79. **Eremeeva ME, Balayeva NM, Raoult D.** Serological response of patients suffering from primary and recrudescent typhus: Comparison of complement fixation reaction, Weil-Felix, microimmunofluorescence, and immunoblotting. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1: 318-24.

80. **La Scola B, Rydkina L, Ndiokubwayo JB, Venne S, Raoult D.** Serological differentiation of murine typhus and epidemic typhus using cross-adsorption and Western blotting. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7: 612-16.
81. **Raoult D, Brouqui P.** Les rickettsioses. Monographie de l'encyclopédie médicochirurgicale. Paris Elsevier, 1998 :77.
82. **Carl M, Tibbs CW, Dobson ME, Paparello S, Dasch GA.** Diagnosis of acute typhus infection using the polymerase chain reaction. *J I D* 1990; 161:791-93.
83. **Roux V, Raoult D.** Body lice as tools for diagnosis and surveillance of reemerging diseases. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 596-99.
84. **Zanetti G, Francioli P, Tagan D, Paddock CD, Zaki SR.** Imported epidemic typhus. *Lancet* 1998; 352: 1709.
85. **Raoult D.** Rickettsioses and ehrlichioses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice in Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone. 2005: 2284-2287.
86. **Tissot-Dupont H, Brouqui P, Faugere B, Raoult D.** Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii*, *Rickettsia conorii*, and *Rickettsia typhi* in seven African countries. *Clin Infect Dis* 1994; 21: 1126-33.
87. **Philippe P, Vogelaers D, Roure C, Janbon F, Raoult D.** Murine typhus in travelers returning from Indonesia. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 677-80.
88. **Rolain JM, Jensenius M, Raoult D.** Rickettsial infections- a threat to travelers. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2004; 17: 433-37.
89. **Letaïef A.** Epidemiology of rickettsioses in North Africa. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1078: 34-41.

90. **Kaabia N, Rolain JM, Khalifa M, Ben jazia E, Bahri F, Raoult D, Letaïef A.**
Serologic study of rickettsioses among acute febrile patients in central Tunisia.
Ann N Y Acad Sci 2006; 1078: 176- 9.
91. **Toumi A, Loussaïef C, Ben Yahia S, Ben Romdhane F, Khairallah M, Chakroun M, Bouzouaia N.** Meningitis revealing *Rickettsia typhi* infection.
Rev Med Interne 2007; 28: 131-3.
92. **Bitam I, Parola P, Dittmar De La Cruz K, Matsumoto K, et al.** First molecular detection of *Rickettsia felis* in fleas from Algeria.
Am J Trop Med Hyg 2006; 74: 532-35.
93. **Znazen A, Rolain JM, Hammami N, Hammami A, Ben Jemaa M, Raoult D.**
Rickettsia felis infection, Tunisia. Emerg Infect Dis 2006; 12: 138-40.
94. **Watt G, Kantipong P, de Souza M, et al.** HIV-1 suppression during acute scrub-typhus infection. Lancet 2000 ; 356 : 475-79.
95. **Paddock CD, Zaki SR, Koss T, et al.** Rickettsialpox in New York City: a persistent urban zoonosis. Ann N Y Acad Sci 2003; 990: 26-36.
96. **Raoult D.** Rickettsioses, Ehrlichioses, and Q fever. In: Scheld, W.M.; Whitley, R.J.; Marra, C.M.; editors. Infections of the Central Nervous System. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004; 24: 423-39.
97. **Brouqui P, Parola P, Fournier PE, Raoult D.** Spotted fever rickettsioses in southern and eastern Europe. FEMS Immunol Med Microbiol 2007; 49: 2-12.
98. **Perez-EID C, Gilot B.** Les tiques: cycles, habitats, hôtes, rôle pathogène, lutte.
Méd Mal Infect 1998 ; 28 : 335-43.
99. **Tissot-Dupont H.** Epidémiologie des maladies transmises par les tiques.
Méd Mal Infect 1998 ; 28 : 344-48.
100. **Zhu Y, Fournier PE, Ereemeeva M, Raoult D.** Proposal to create subspecies

of *Rickettsia conorii* based on multi-locus sequence typing and emended description of *Rickettsia conorii*. BMC Microbiol 2005; 5: 11.

101. **Hemmersbach-Miller M, Parola P, Raoult D, Brouqui P.** A homeless man with maculopapular rash who died in Marseille, France. Clin Infect Dis 2004; 38:1412,1493-1412,1494.
102. **Mouffok N.** Profil clinico-épidémiologique de la fièvre boutonneuse méditerranéenne dans une région de l'ouest algérien. Thèse de Doctorat en Sciences Médicales 2007. Faculté de Médecine d'Oran.
103. **Kuloglu F, Rolain JM, Fournier PE, Akata F, Tugrul M, Raoult D.** First isolation of *Rickettsia conorii* from human in the Trakya region (European part) of Turkey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 609-14.
104. **Aquilini D, Parola P, Salvo E, Paladini A.** Seroepidemiology of rickettsioses, human granulocytic ehrlichioses, Lyme disease, Q fever, and tularemia in forestry workers in Tuscany, Italy. J Spirochetal Tick-Borne Bacterial Dis. 2001; 7: 35-41.
105. **Bacellar F, Sousa R, Santos A, Santos-Silva M, Parola P.** Boutonneuse fever in Portugal : 1995-2000. Data of a state laboratory. Eur J Epidemiol 2003; 18: 275-77.
106. **De Sousa R, Nobrega SD, Bacellar F, Torgal J.** Mediterranean spotted fever in Portugal: risk factors for fatal outcome in 105 hospitalized patients. Ann N Y Acad Sci 2003; 990: 285-94.
107. **Holman RC, Paddock CD, Curns AT, Krebs JW, McQuiston JH, Childs JE.** Analysis of risk factors for fatal rocky mountain spotted fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. J Infect Dis 2001; 184: 1437-44.

108. **Bacellar F, Beati L, Franca A, Pocas J, Regnery R, Filipe A.** Israeli spotted fever rickettsia (*Rickettsia conorii* complex) associated with human disease in Portugal. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 835-36.
109. **Giammanco GM, Mansueto S, Ammatuna P, Vitale G.** Israeli spotted fever *Rickettsia* in Sicilian *Rhipicephalus sanguineus* ticks. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 892-93.
110. **Jensenius M, Fournier PE, Vene S, et al.** African tick bite fever in travelers to rural sub-Equatorial Africa. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1411-17.
111. **Parola P, Jourdan J, Raoult D.** Tick-borne infection caused by *Rickettsia africae* in the West Indies. *N Engl J Med* 1998; 338: 1391.
112. **Parola P, Vestris G, Martinez D, Brochier B, Roux V, Raoult D.** Tick-borne rickettsiosis in Guadeloupe, the French West Indies: isolation of *Rickettsia africae* from *Amblyomma variegatum* ticks and serosurvey in humans, cattle, and goats. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 888-93.
113. **Parola P, Attali J, Raoult D.** First detection of *Rickettsia africae* on Martinique, in the French West Indies. *Ann Trop Med Parasitol* 2003; 97: 535-37.
114. **Jensenius M, Fournier PE, Kelly P, Myrvang B, Raoult D.** African tick bite fever. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 557-64.
115. **Raoult D, Fournier PE, Fenollar F, Jensenius M, et al.** *Rickettsia africae*, a tick-borne pathogen in travelers to sub-Saharan Africa. *N Engl J of Medicine* 2001; 344: 1504-10.
116. **Caruso G, Zasio C, Guzzo F, Granata C, Mondardini V, Guerra E, Macri E, Benedetti P.** Outbreak of African tick-bite fever in six Italian tourists returning from South Africa. *ur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 133-36.

117. **Fournier PE, Roux V, Caumes E, Donzel M, Raoult D.** Outbreak of *Rickettsia africae* infections in participants of an adventure race in South Africa.
Clin Infect Dis 1998; 27: 316-23.
118. **Fournier PE, Jensenius M, Laferl H, Vene S, Raoult D.** Kinetics of antibody responses in *Rickettsia africae* and *Rickettsia conorii* infections.
Clin Diag Lab Immunol 2002; 9: 324-28.
119. **Mahara F.** Rickettsioses in Japan. In D. Raoult and P. Brouqui (ed), Rickettsiae and rickettsial diseases at the turn of the third millennium. Elsevier, Paris, France 1999; p.233-39.
120. **Eremeeva ME, Beati L, Makarova VA, Fetisova NF, Tarasevich I V, Balayeva NM, Raoult D.** Astrakhan fever rickettsia: antigenic and genotypic analysis of isolates obtained from human and *Rhipicephalus pumilio* ticks. Am J Trop Med Hyg 1994; 51: 697-706.
121. **Tarasevich I V, Makarova V A, Fetisova NF, Stepanov AV, Miskarova ED, Balayeva N, Raoult D.** Astrakhan fever, a spotted fever rickettsiosis.
Lancet 1991; 337: 172-73.
122. **Fournier PE, Durand JP, Rolain JM, Camicas JL, Toulou H, Raoult D.** Detection of Astrakhan fever rickettsia from ticks in Kosovo.
Ann N Y Acad Sci 2003; 990: 158-61.
123. **Fournier PE, Xeridat B, Raoult D.** Isolation of a rickettsia related to Astrakhan fever rickettsia from a patient in Chad. Ann N Y Acad Sci 2003; 990: 152-57.
124. **Stenos J, Roux V, Walker D, Raoult D.** *Rickettsia honei* sp.nov., the aetiological agent of Flinders Island spotted fever in Australia. Int J Syst Bacteriol 1998; 48: 1399-1404.

125. **Raoult D, Brouqui P, Roux V.** A new spotted-fever-group rickettsiosis.
Lancet 1996; 348: 412.
126. **Fournier PE, Tissot-Dupont H, Gallais H, Raoult D.** *Rickettsia mongolotimonae*: a rare pathogen in France. Emerg Infect Dis 2000; 6: 290-92.
127. **Fournier PE, Gouriet F, Brouqui P, Lucht F, Raoult D.** Lymphangitis-associated rickettsiosis, a new rickettsiosis caused by *Rickettsia sibirica mongolotimonae*: seven new cases and review of the literature. Clin Infect Dis 2005; 40: 1435-44.
128. **Pretorius AM, Birtles RJ.** *Rickettsia mongolotimonae* infection in South Africa. Emerg Infect Dis 2004; 10: 125-26.
129. **Parola P, Raoult D.** Approche moléculaire de l'épidémiologie des maladies bactériennes transmises par les tiques. Ann Biol Clin 2001 ; 59 : 177-82.
130. **Parola P, Inokuma H, Camicas J L, Brouqui P, Raoult D.** Detection and identification of spotted fever group *Rickettsiae* and *Ehrlichiae* in African ticks. Emerg Infect Dis 2001; 7: 1014-17.
131. **Raoult D, Berbis P, Roux V, Xu W, Maurin M.** A new tick-transmitted disease due to *Rickettsia slovaca*. Lancet 1997; 350: 112-13.
132. **Oteo J A, Ibarra V, Blanco J R, Metola L, Vallejo M, De Artola V M.** Epidemiological and clinical differences among DEBONEL-TIBOLA and other tick-borne diseases in Spain. Ann N Y Acad Sci 2003; 990: 391-92.
133. **Raoult D, Lako A, Fenollar F, Beytout J, Brouqui P, Fournier PE.** Spotless rickettsiosis caused by *Rickettsia slovaca* and associated with *Dermacentor* ticks. Clin Infect Dis 2002; 34: 1331-36.
134. **Cazorla C, Enea M, Lucht F, Raoult D.** First isolation of *Rickettsia slovaca* from a patient, France. Emerg Infect Dis 2003; 9: 135.

135. **Beati L, Meskini M, Thiers B, Raoult D.** *Rickettsia aeschlimannii* sp. nov., a new spotted fever group rickettsia associated with *Hyalomma marginatum* ticks. Int J Syst Bacteriol 1997; 47: 548-54.
136. **Beati L, Kelly JP, Matthewman LA, Masson PR, Raoult D.** Prevalence of rickettsia-like organisms and spotted fever group rickettsia in ticks (Acari: Ixodidae) from Zimbabwe. J Med Entomol 1995; 32: 787-92.
137. **Fernandez-Soto P, Encinas-Grandes A, Pérez-Sanchez.** *Rickettsia aeschlimannii* in Spain: molecular evidence in *Hyalomma marginatum* and five other tick species that feed on humans. Emerg Infect Dis 2003; 9: 889-90.
138. **Matsumoto K, Parola P, Brouqui P, Raoult D.** *Rickettsia aeschlimannii* in *Hyalomma* ticks from Corsica. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 732-34.
139. **Bitam I, Parola P, Matsumoto K, Rolain JM, Baziz B, Boubidi SC, Harrat Z, Belkaid M, Raoult D.** First molecular detection of *Rickettsia conorii*, *R. aeschlimannii*, and *R. massiliae* in ticks from Algeria. Ann N Y Acad Sci 2006; 1078: 368-72.
140. **Raoult D, Fournier PE, Abboud P, Caron F.** First documented human *Rickettsia aeschlimannii* infection. Emerg Infect Dis 2002; 8: 748-49.
141. **Pretorius A M, Birtles RJ.** *Rickettsia aeschlimannii*: a new pathogenic spotted fever group rickettsia, South Africa. Emerg Infect Dis 2002; 8: 874.
142. **Paddock CD, Sumner JW, Comer JA, Zaki SR, et al.** *Rickettsia parkeri*: a newly recognized cause of spotted fever rickettsiosis in the United States. Clin Infect Dis 2004; 38: 805-11.
143. **Vitale G, Mansuelo S, Rolain JM, Raoult D.** *Rickettsia massiliae* human isolation. Emerg Infect Dis 2006; 12: 174-75.

144. **Fan MY, Zhang JZ, Chen M, Yu XJ.** Spotted fever group rickettsioses in China. In D. Raoult and P. Brouqui (ed.), *Rickettsiae and rickettsial diseases at the turn of the third millennium*. Elsevier, Paris, France 1999 p. 247-57.
145. **Mediannikov O, Sidelnikov T, Ivanov L, Mokretsova E, Fournier PE, Tarasevich I, Raoult D.** Acute tick-borne rickettsiosis, caused by *Rickettsia heilongjiangensis* in the Russian Far East. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 810-17.
146. **Parola P, Fenollar F, Badiaga S, Brouqui P, Raoult D.** First documentation of *Rickettsia conorii* infection (strain Indian tick typhus) in a traveler. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 909-10.
147. **Rey JL.** Moyens actuels de protection contre les maladies transmises par les tiques. Protection contre les morsures de tiques. *Méd Mal Infect* 1998 ; 28 : 393-5.
148. **Raoult D.** Antibiotic treatment of rickettsiosis, recent advances and current concepts. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 276-81.
149. **Purvis JJ, Edwards MS.** Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 871-4.
150. **Holman Rc, Paddock CD, Curns AT, et al.** Analysis of risk factors for fatal rocky mountain spotted fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J Infect Dis* 2001; 184:1437-44.
151. **Masers EJ, Olson GS, Weiner SJ, et al.** Rocky mountain spotted fever: a clinician's dilemma. *Arch Intern Med* 2003; 163: 769-74.
152. **Cascio A, Di Liberto C, D'Angelo M, Iara C, Scarlata F, Titone L, Campisi G.** No findings of dental defects in children treated with minocycline. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2739-41.

153. **Bella F, Font B, Uriz S, Munoz Espin T, Espejo Arenas E, et al.** Randomized trial of doxycycline versus josamycin for mediterranean spotted fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 937-38.
154. **Casio A, Colomba C, Antinori S, et al.** Clarithromycin versus azithromycin in the treatment of mediterranean spotted fever in children: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 154-8.
155. **Segura F, Anton E.** Clarithromycin for the treatment of mediterranean spotted fever. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 560.
156. **Ruiz Beltran R, Herrero-Herrero JL.** Evaluation of ciprofloxacin and doxycycline in the treatment of mediterranean spotted fever. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 427-31.
157. **Paddock CD, Brenner O, Vaid C, et al.** Short report: concurrent Rocky Mountain spotted fever in a dog and its owner. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 197-9.
158. **Ruiz Beltran, Herrero-Herrero JL.** Deleterious effect of trimethoprim-sulfamethoxazole in Mediterranean spotted fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1342-4.
159. **Bella-Cueto F, Font-Creus B, Segura-Porta F, Espejo-Arenas E, Lopez-Parez P, Munoz-Espin T.** Comparative randomized trial of one day doxycycline versus 10 day tetracycline therapy for mediterranean spotted fever. *J Infect Dis* 1987; 155: 1056-58.
160. **Kodama K, Senba T, Yamauchi H, et al.** Fulminant Japanese spotted fever definitively diagnosed by the polymerase chain reaction method. *J Infect Chemother* 2002; 8: 266-68.

161. **Almaviva M, Hailu B, Borgnolo G, Chiabrera F, Tolesse G, Gebre B.** Louse-borne relapsing fever epidemic in Arssi region, Ethiopia: a six months survey. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 153.
162. **De Jong J, Wilkinson RJ, Schaeffers P, Sondorp HE, Davidson RN.** Louse-borne relapsing fever in southern Soudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 621.
163. **Brouqui P, Stein A, Tissot-Dupont H, Gallien P, Badiaga S, Rolain JM, Mege JL, La Scola B, Berbis P, Raoult D.** Ectoparasitism and vector-borne diseases in 930 homeless people from Marseille. *Medicine*. Williams & Wilkins (Baltimore) 2005; 84: 61-8.
164. **Borgnolo G, Denku B, Chiabrera F, Hailu B.** Louse-borne relapsing fever in Ethiopian children: a clinical study. *Ann Trop Paediatr* 1993; 13: 165-71.
165. **Cutler SJ, Fekade D, Hussein K, et al.** Successful in-vitro cultivation of *Borrelia recurrentis* (letter). *Lancet* 1994; 343: 242.
166. **Porcella SF, Raffel SJ, Schrumph ME, Schriefer ME, Dennis DT, Schwan TG.** Serodiagnosis of louse-borne relapsing fever with glycerophosphodiester phosphodiesterase (GlpQ) from *Borrelia recurrentis*. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 3561-71.
167. **Maurin M, Birtles RJ, Raoult D.** Current knowledge of *Bartonella* species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 487-506.
168. **Parrot G.** La “ fièvre des tranchées ” existe t’elle en Algérie? *Arch Inst Pasteur* 1945 ; 23 : 180-2.
169. **Stein A, Raoult D.** Return of trench fever. *Lancet* 1995; 345: 450-1.
170. **Relman DA.** Has trench fever returned? *N Engl J Med* 1995; 332: 463-64.

171. **Jackson LA, Spach DH.** Emergence of *Bartonella quintana* infection among homeless persons. *Emerg Infect Dis* 1996; 2: 141-4.
172. **Brouqui P, Houplikian P, Tissot-Dupont H, et al.** Survey of the seroprevalence of *Bartonella quintana* in homeless people. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 756-9.
173. **Rydkina EB, Roux V, Gagua EM, Predtechenski AB, Tarasevich IV, Raoult D.** *Bartonella quintana* in body lice collected from homeless persons in Russia. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 176-8.
174. **Brouqui P, La Scola B, Roux V, Raoult D.** Chronic *Bartonella quintana* bacteremia in homeless patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 184-9.
175. **Spach DH, Kanter AS, Dougherty MJ, et al.** *Bartonella (Rochalimaea)* quintana bacteremia in inner-city patients with chronic alcoholism. *N Engl J Med* 1995; 332: 424-8.
176. **Houplikian P, Raoult D.** Molecular phylogeny of the genus *Bartonella*: what is the current knowledge? *FEMS Microbiology letters* 2001; 200: 1-7.
177. **Rolain JM, Foucault C, Guieu R, La Scola B, Brouqui P, Raoult D.** *Bartonella quintana* in human erythrocytes. *Lancet* 2002 ; 360 : 226-28.
178. **Brouqui P, Raoult D.** *Bartonella quintana* invades and multiplies within endothelial cells in vitro and in vivo and forms intracellular blebs. *Res Microbiol* 1996; 147: 719-31.
179. **Spach DH, Callis KP, Paauw DS et al.** Endocarditis caused by *Rochalimaea quintana* in a patient infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 692-94.
180. **Drancourt M, Mainardi J, Brouqui P, et al.** *Bartonella (Rochalimaea) quintana* endocarditis in three homeless men. *N Engl J Med* 1995; 332: 419-23.

181. **Raoult D, Fournier PE, Drancourt M, et al.** Diagnosis of 22 new cases of *Bartonella* endocarditis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 646-52.
182. **Fournier PE, Lelievre H, Eykyn SJ, Mainardi JL, Marrie TJ, et al.** Epidemiologic and clinical characteristics of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* endocarditis. *Medicine* 2001; 80: 245-51.
183. **Mohle-Boetani JC, Koehler JE, Berger TG, et al.** Bacillary angiomatosis and bacillary peliosis in patients infected with human immunodeficiency virus: clinical characteristics in a case-control study. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 794-800.
184. **La Scola B, Raoult D.** Culture of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* from human samples: a 5 year experience (1993 to 1998). *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1899- 1905.
185. **Fournier PE, Mainardi JL, Raoult D.** Value of microimmunofluorescence for diagnosis and follow-up of *Bartonella* endocarditis. *Clin Diag Lab Immunol* 2002; 9: 795-801.
186. **Maurin M, Raoult D.** *Bartonella (Rochalimaea) quintana* infections current knowledges. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 273-92.
187. **La Scola B, Raoult D.** Serological cross reactions between *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae* and *Coxiella burnetii*. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2270-74.
188. **Maurin M, Eb F, Etienne J, Raoult D.** Serological cross-reactions between *Bartonella* and *Chlamydia* species: implications for diagnosis. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2283- 87.
189. **Houpikian P, Raoult D.** Western immunoblotting for *Bartonella* endocarditis. *Clin Diag Lab Immunol* 2003; 10: 95-102.
190. **Rolain JM, Raoult D.** Le traitement des infections à *Bartonella henselae* et *Bartonella Quintana*. *Antibiotiques* 2004; 6: 5-11.

191. **Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D.** Recommendations for treatment of human infections caused by *Bartonella* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 1921-33.
192. **Levy PY, Casalta JP, Raoult D.** Procédure d'analyse: Sérologie quantitative du groupe *Rickettsia*. Guide de Bonne Exécution des Analyses de biologie médicale. Fédération de microbiologie 1999.
193. **Fournier PE, Ndiokubwayo JB, Guidran JO, Kelly PJ, Raoult D.** Human pathogens in body and head lice. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 1515- 18.
194. **Alcantara VE, Gallardo EG, Hong C, Walker DH.** Typhus group Rickettsiae antibodies in rural Mexico. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 549-50.
195. **Mokrani K, Fournier PE, Dalichaouche M, Tebbal S, Aouati A, Raoult D.** Reemerging threat of epidemic typhus in Algeria. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3898-900.
196. **Lepidi H, Fournier PE, Raoult D.** Histologic features and immunodetection of African tick-bite fever eschar. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1332-37.
197. **Jang WJ, Choi YJ, Kim JH, Jung KD, et al.** Seroepidemiology of spotted fever group and typhus group rickettsioses in humans, South Korea. *Microbiol Immunol* 2005; 49: 17-24.
198. **Badiaga S, Brouqui P, Raoult D.** Autochthonous epidemic typhus associated with *Bartonella quintana* bacteremia in a homeless person. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72: 638-9.
199. **Azad AF.** Pathogenic rickettsiae as bioterrorism agents. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 52-5.

200. **Letaief AO, Yacoub S, Tissot-Dupont H, Le Cam C, Ghachem L, Jemni L, Raoult D.** Seroepidemiological survey of rickettsial infections among blood donors in central Tunisia. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1995;89: 266-68.
201. **Letaïef AO, Tissot-Dupont H, Bahri F, Ernez M, Raoult D, Jemni L.** Etude séro-épidémiologique chez 300 malades fébriles hospitalisés dans un service de médecine et maladies infectieuses. *Méd Mal Infect* 1997; 27: 663-66.
202. **Meskini M, Beati L, Benslimane A, Raoult D.** Seroepidemiology of rickettsial infections in Morocco. *Eur J Epidemiol* 1995; 11: 655-60.
203. **Niang M, Parola P, Tissot-Dupont H, Baidi L, Brouqui P, Raoult D.** Prevalence of antibodies to *Rickettsia conorii*, *Rickettsia africae*, *Rickettsia typhi* and *Coxiella burnetii* in Mauritania. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 817-18.
204. **Botros B A M, Solimane AK, Darwish M, El Said S, Morrill JC, Ksiazek TG.** Seroprevalence of murine typhus and fièvre boutonneuse in certain human populations in Egypt. *J Trop Med Hyg* 1989; 92: 373-78.
205. **Dupont HT, Brouqui P, Faugere B, Raoult D.** Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii*, *Rickettsia conorii*, and *Rickettsia typhi* in seven African countries. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1126-33.
206. **Anstey NM, Tissot-Dupont H, Hahn CG, Mwaikambo ED, Mc Donald MI, Raoult D, Sexton DJ.** Seroepidemiology of *Rickettsia typhi*, spotted fever group rickettsiae, and *Coxiella burnetii* infection in pregnant women from urban Tanzania. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57: 187-9.
207. **Okabayashi T, Hasebe F, Samui KL, Mweene AS, Pandey SG, et al.** Short report: Prevalence of antibodies against spotted fever, murine typhus, and Q fever rickettsiae in humans living in Zambia. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 70-2.

208. **Parola P.** Rickettsioses in Sub-Saharan Africa. *Ann N Y Acad Sci* 2006; xxxx: 1-5.
209. **Ruiz-Beltran R, Herrero-Herrero JI, Martin-Sanchez AM, Martin-Sanchez JA.** Prevalence of antibodies to *Rickettsia conorii* *Coxiella burnetii* and *Rickettsia typhi* in Salamanca Province (Spain). Serosurvey in the human population. *Eur J Epidemiol* 1990; 6: 293-9.
210. **Bernabeu Wittel M, del Toro MD, Noguera MM, Muniain MA, et al.** Seroepidemiological study of *Rickettsia felis*, *Rickettsia typhi*, and *Rickettsia conorii* infection among the population of Southern Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 375-81.
211. **Nogueras MM, Cardenosa N, Sanfeliu I, Munoz T, Font B, Segura F.** Evidence of infection in humans with *Rickettsia typhi* and *Rickettsia felis* in Catalonia in the northeast of Spain. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1078: 159-61.
212. **Ciceroni L, Pinto A, Ciarrochi S, Ciervo A.** Current knowledge of rickettsial diseases in Italy. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1078:143-9.
213. **Tarasevich IV, Medianikov OY.** Rickettsial diseases in Russia. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1078: 48-59.
214. **Camer GA, Alejandria M, Amor M, Satoh H, Muramatsu Y, Ueno H, Morita C.** Detection of antibodies against spotted fever group *Rickettsia* (SFGR), typhus group *Rickettsia* (TGR), and *Coxiella burnetii* in human febrile patients in the Philippines. *Jpn J Infect Dis* 2003; 56: 26-8.
215. **Phongmany S, Rolain JM, Phetsouvanh R, Blacksell SD, et al.** Rickettsial infections and fever, Vientiane, Laos. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 256-62.
216. **Relevé épidémiologique mensuel (R.E.M).** Vol X, N° 2, 1999. INSP Algérie.
217. **Relevé épidémiologique mensuel (R.E.M).** Vol X, N° 3, 1999. INSP Algérie.

218. **Relevé épidémiologique mensuel (R.E.M).** Vol X, N° 4, 1999. INSP Algérie.
219. **Purcell K, Fergie J, Richman K, Rocha L.** Murine typhus in children, South Texas.
220. **Gikas A, Doukakis S, Padiaditis J, Kastanakis S, Psaroulaki A, Tselentis Y.** Murine typhus in Greece: epidemiological, clinical, and therapeutic data from 83 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96: 250-3.
221. **Letaïef AO, Kaabia N, Chakroun M, Khalifa M, Bouzouaia N, Jemni L.** Clinical and laboratory features of murine typhus in central Tunisia. *Int J Infect Dis* 2005; 9: 331-4.
222. **Raoult D, La Scola B, Enea M, Fournier PE, Roux V, Fenollar F, Galvao MA, de Lamballerie X.** A flea-associated *Rickettsia* pathogenic for humans. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 73-81.
223. **Parola P, Miller RS, Mc Daniel P, Telford SR III, Wongsrichanalai C, Raoult D.** Emerging rickettsioses of the Thai-Myanmar border. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 592-95.
224. **Perez-Arellano JL, Fenollar F, Angel-Moreno A, Bolanos M, Hernandez M, Santana E, Hemmerbach-Miller M, Martin AM, Raoult D.** Human *Rickettsia felis* infection, Canary Islands, Spain. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1961-4.
225. **Zavala-Velasquez JE, Ruiz-Sosa JA, Sanchez-Elias RA, Becerra-Carmona G, Walker DH.** *Rickettsia felis* rickettsiosis in Yucatan. *Lancet* 2000; 356: 1079-80.
226. **Richter J, Fournier PE, Petridou J, Haussinger D, Raoult D.** *Rickettsia felis* infection acquired in Europe and documented by polymerase chain reaction. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 207-8.

227. **Oteo JA, Portillo A, Santibanez S, Blanco JR, Perez-Martinez L, Ibane V.** Cluster of cases of human *Rickettsia felis* infection from southern Europe (Spain) diagnosed by PCR. J Clin Microbiol 2006; 44: 2669-71.
228. **Zavala-Velasquez J, Laviada-Molina H, Zavala-Castro J, Perez-Osorio C, Becerra-Carmona G, Ruiz-Sosa JA, Bouyer DH, Walker DH.** *Rickettsia felis*, the agent of an emerging infectious disease: Report of a new case in Mexico. Arch Med Res 2006; 37: 419-22.
229. **Yu X, Jin Y, Fan M, Xu G, Liu Q, Raoult D.** Genotypic and antigenic identification of two new strains of spotted fever group rickettsiae isolated from China. J Clin Microbiol 1993; 31: 83-88.
230. **Babalís T, Tselentis Y, Roux V, Psaroulaki A, Raoult D.** Isolation and identification of a rickettsial strain related to *Rickettsia massiliae* in Greek ticks. Am J Trop Med Hyg 1994; 50: 365-372.
231. **Bacellar F, Regnery RL, Nuncio MS, Filipe AR.** Genotypic evaluation of rickettsial isolates recovered from various species of ticks in Portugal. Epidemiol Infect 1995. 114; 169-178.
232. **Bernasconi MV, Casati S, Peter SO, Piffaretti JC.** *Rhipicephalus* ticks infected with *Rickettsia* and *Coxiella* in southern Switzerland (Canton Ticino). Infect Genet Evol 2002; 2: 111-20.
233. **Gross EM, Yagupsky P.** Israeli rickettsial spotted fever in children. A review of 54 cases. Acta Trop 1987; 44: 91-96.
234. **Guibal F, de La Salmoniere P, Rybojad M, Hadjrabia S, Dehen L, Arlet G.** High seroprevalence to *Bartonella quintana* in homeless patients with cutaneous parasitic infestations in downtown Paris. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 219-23.

235. **Jakson LA, Spach DH, Kippen DA, et al.** Seroprevalence to *Bartonella quintana* among patients at a community clinic in downtown Seattle. *J Infect Dis* 1996; 173: 1023-26.
236. **Benslimani A, Fennolar F, Lepidi H, Raoult D.** Bacterial zoonoses and infective endocarditis, Algeria. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 216-24.
237. **Znazen A, Rolain JM, Hammami N, Kammoun S, Hammami A, Raoult D.** High prevalence of *Bartonella quintana* endocarditis in Sfax, Tunisia. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 1-5.
238. **Turcinov D, Kuzman I, Puljiz I.** The Brill-Zinsser disease still occurs in Croatia: retrospective analysis of 25 hospitalized patients. *Lijec Vjesn* 2002; 124: 293-96.

IX. ANNEXES

T° = Frissons : TA = Pouls =
Céphalées Arthralgies Myalgies Asthénie
Ictère
Oedèmes si oui: membres inférieurs :
 Généralisés
Présence de poux de corps

Signes cutanéomuqueux :

Eruption cutanée localisée
 Généralisée paumes plantes face
Type : Maculeuse Maculopapuleuse Nodulaire Vésiculeuse
 Purpurique si oui: localisée Généralisée
Escarre unique siège :
 Multiples nombre : siège :
Adénopathies satellites
Conjonctivite Unilatérale Bilatérale

Examen digestif :

Douleurs abdominales
Diarrhée Constipation Vomissements
Hémorragies digestives
Hépatomégalie Splénomégalie

Examen cardiovasculaire :

TA = Pouls =
Précordialgies dyspnée Défaillance cardiaque Phlébite
gangrène
ECG:

Examen neurologique :

Etat de conscience : Obnubilation Agitation Stupeur

Convulsions Atteinte cérébelleuse

Déficit neurologique

Syndrome méningé PL :

Examen pleuro pulmonaire :

Dyspnée Toux

Auscultation

Rx du thorax :

Signes urinaires :

Oligurie anurie

Chimie des urines :

Autres :

Bilan para clinique :

FNS : GB = Hb = VGM = CCMH = Plaquettes =

Urée = créatinine = glycémie =

VS = CRP = Fibrinogène =

Electrophorèse des protéines : Protides totaux =

Albumine = alpha 1G = alpha 2G =

Beta G = Gamma G =

TGO = TGP = Phosphatases alcalines =

Na+ = K+ = Ca++ =

CPK = LDH =

Examens sérologiques : date du premier prélèvement : ---/---/-- Date du 2^{ème} prélèvement : ---/---/--

-

Biopsie cutanée

escarre

éruption

Autres examens para cliniques:

Traitement :

Antibiotique

nature :

dose :

durée :

Autres :

Evolution :

Favorable

date d'obtention de l'apyrexie : ---/---/---

Complications :

Décès

Annexe N° 2 : Observation pré enquête

Patient âgé de 65 ans hospitalisé le 13/03/1999 pour exanthème fébrile.

Le début de la maladie remonte à un mois, marqué par l'installation d'un syndrome pseudo grippal suivi par l'apparition d'une monoplégie du membre supérieur droit ayant régressé spontanément.

Une semaine avant son hospitalisation le malade a présenté une fièvre avec frissons, anorexie et constipation, le tout accompagné d'une asthénie profonde. Cinq jours plus tard apparaît un exanthème diffus à tout le corps motif pour lequel le malade consulte en ambulatoire et reçoit du cotrimoxazole pendant 48 heures.

A l'admission le malade est dans un état général moyen, fébrile à 39,5 °C, pouls = 112 p/mn TA = 9/6 cm de Hg, la fréquence respiratoire est à 24 cycles/mn.

L'examen neurologique : malade conscient, bien orienté dans le temps et dans l'espace, se plaignant de céphalées ; il n'existe pas de syndrome méningé et on note la présence d'un tremblement fin des extrémités avec un léger déficit moteur du membre supérieur droit.

L'examen des téguments met en évidence une éruption maculopapuleuse diffuse à tout le corps épargnant le visage, les paumes des mains et les plantes des pieds ; on note par ailleurs la présence de taches purpuriques au niveau de l'abdomen.

Bilan biologique :

La ponction lombaire retire un liquide clair contenant 37 éléments (90 % polynucléaires, 10 % lymphocytes), albuminorachie = 0,5 g/L, glycorachie = 0,8 g/L pour une glycémie = 1,40 g/L. Absence de germes à l'examen direct et à la culture.

FNS : GB = 12 800 éléments/ mm³, plaquettes = 92 000 éléments/mm³

TP = 35,26 %, transaminases normales, ionogramme normal.

Urée = 0,56 g/L, créatinine = 15 mg/L

Hyper gamma globulinémie à 15,6 g/L

Scanner cérébral : séquelles d'accident vasculaire cérébral.

Le diagnostic de méningite purulente à germe indéterminé est retenu et le malade est mis sous cefotaxime à raison de 6 g/j en intra veineux. L'évolution est favorable, l'apyrexie est obtenue au bout du 6^{ème} jour.

Un prélèvement de sérum est réalisé chez le malade et analysé en IFI à l'Unité des Rickettsies de Marseille, les résultats sont :

R. prowazekii : IgG = 1/2048, IgM = 1/128

R. typhi : IgG = 1/2048, IgM = 1/128.

Annexe N° 3: Typhus exanthématique confirmé par adsorption croisée et Western blot

J Clin Microbiol. 2004 August; 42(8): 3898–3900.

DOI: 10.1128/JCM.42.8.3898-3900.2004.

Copyright © 2004, American Society for Microbiology

Reemerging Threat of Epidemic Typhus in Algeria

K. Mokrani,¹ P. E. Fournier,² M. Dalichaouche,³ S. Tebbal,¹ A. Aouati,³ and D. Raoult^{2*}

Clinique des Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier de Batna, Batna,¹ Service des Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier de Constantine, Constantine, Algeria,³ Unité des Rickettsies, IFR 48, CNRS UMR 6020, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, 13385 Marseilles Cédex 5, France²

*Corresponding author. Mailing address: Unité des Rickettsies, IFR 48, CNRS UMR 6020, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, 27 Blvd. Jean Moulin, 13385 Marseilles Cédex 5, France. Phone: (33) 491 38 55 17. Fax: (33) 491 38 77 72. E-mail: didier.raoult@medecine.univ-mrs.fr.

Received March 1, 2004; Revised April 16, 2004; Accepted May 9, 2004.

▀ This article has been cited by other articles in PMC.

ABSTRACT

We report a case of epidemic typhus in a patient from the Batna region of Algeria, who presented with generalized febrile exanthema. The clinical diagnosis was confirmed by serological cross-adsorption followed by Western blotting. Our report emphasizes the threat of epidemic typhus in the highlands of Algeria.

CASE REPORT

In early July 2000, a 64-year-old woman came to the Department of Infectious Diseases of the Batna General Hospital in Batna, Algeria, for evaluation of fever and exanthema. She was a native Algerian who had always lived in the Batna area, a mountainous town in eastern Algeria at an elevation of 1,038 m. Symptoms had started 8 days prior to hospitalization with fever, asthenia, arthralgia, and headache. Four days after the onset of symptoms she had developed a generalized maculopapular skin rash. On admission she had a temperature of 40.2°C, a heart rate of 90 beats per min, a blood pressure of 120/80 mm Hg, and a maculopapulous rash involving the whole body except the face, palms, and soles, and she complained of severe asthenia, headache, and arthralgia. No inoculation eschar was found, nor were body lice found on her clothing. The clinical examination was otherwise normal. Laboratory findings showed a normal white blood cell count and a hemoglobin level of 100 g/liter. Liver enzyme levels were not assayed. The chest radiograph was normal. No antibiotic was administered, and the patient spontaneously recovered. Apyrexia was obtained on the sixth day of hospitalization. She was released from the hospital 10 days after admission and was lost to follow-up. Usual blood cultures remained negative. Serological tests for *Salmonella enterica* serovar Typhi, *Borrelia recurrentis*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella quintana*, *Francisella tularensis*, and *Anaplasma phagocytophilum* were negative. For determination of antibodies to *Rickettsia* sp., we used as antigens for all serological tests *R. prowazekii* strain Breinl (ATCC VR-142), *R. typhi* strain Wilmington (ATCC VR-144), and *R. conorii* strain Malish (seven, ATCC VR-613). Immunofluorescence assay (IFA), cross-adsorption, and Western blotting were performed as previously described (7, 8). For Western blotting, purified *R. prowazekii* and *R. typhi* were suspended in sterile water and their concentrations were adjusted to 2 mg/ml with a UV spectrophotometer. The diagnosis of epidemic typhus was established by demonstrating higher titers of antibody to *R. prowazekii* (IFA titers: immunoglobulin G [IgG], 1:2,048; IgM, 1:512) than to other *Rickettsia* species (*R. typhi* IgG titer, 1:1,024 and IgM titer, 1:256; *R. conorii* IgG titer, 1:128 and IgM titer, 1:64) by IFA. This was confirmed by cross-adsorption followed by IFA and Western blotting. The latter technique demonstrated the specificity of antibodies to a high-molecular-weight antigen of *R. prowazekii* (Table 1; Fig. 1). No suitable specimen was available for culture. A nested PCR amplification from serum using primers specific for the citrate synthase (4) gene was attempted

as previously described (1, 17) but was negative.

TABLE 1.

Results of serologic testing by IFA following cross-adsorption performed on our patient's sample

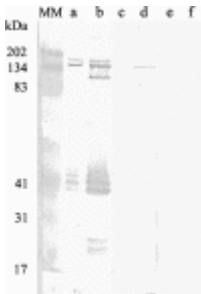


FIG. 1.

Western immunoblot assay of patient serum before and after cross-adsorption with *R. prowazekii* or *R. typhi*. Lanes: MM, molecular mass markers; a, c, and e, *R. typhi* antigen; b, d, and f, *R. prowazekii* antigen; a and b, untreated serum; c and d, serum (more ...)

Epidemic typhus, caused by *Rickettsia prowazekii*, is a potentially fatal disease that has caused large outbreaks in the past and continues to threaten populations in various areas of the world (18, 19, 21). The most important outbreak since World War II occurred in 1997 in Burundi and involved more than 40,000 patients (18). Epidemic typhus is normally associated with wars and other crowded, unsanitary conditions such as those observed during human catastrophes when normal hygiene is disrupted. Its incidence is highest during colder months. In addition, a recrudescent and attenuated form of the disease (Brill-Zinsser disease) may occur up to 40 years post acute infection and serve as the source of future outbreaks (20). Although the disease is mainly prevalent in the highland and colder areas of Africa, Asia, and Central and South America (15, 16, 22), small outbreaks or sporadic cases of epidemic typhus have been described in industrialized countries (10, 11, 13, 21). *R. prowazekii*, which is currently on the B list of potential bioterrorism agents maintained by the U.S. Centers for Disease Control and Prevention, is transmitted to humans by *Pediculus humanus humanus*, the human body louse, which is infected while feeding on the blood of infected patients. Human infection results from contamination of scratches with the feces of infected body lice. Clinically, epidemic typhus presents as a febrile illness with marked headache, myalgia, and a generalized maculopapular rash. When untreated, it is often lethal. Herein, we describe a case of epidemic typhus that occurred in a mountainous region of Algeria in 2000.

We present a serologically confirmed case of epidemic typhus that emphasizes the potential public health problem posed by this disease in Algeria. The serological reference method for the diagnosis of typhus is IFA (7). However, cross-reactions among typhus group rickettsiae are common and may prevent the identification of the infecting species (5). We have previously demonstrated that a combination of IFA and Western blotting results has a sensitivity of 83% in differentiating between *R. prowazekii* and *R. typhi* infections (8) and that cross-adsorption is the reference test to identify the causative agent (8). In the present report, our patient had antibody titers to *R. prowazekii* twofold higher than those of antibody to *R. typhi* and the cross-adsorption procedure demonstrated a specific antibody response against *R. prowazekii*. Specific antibodies

were directed against rOmpB, a surface protein antigen possessing species-specific epitopes (2-4). Therefore, we are confident that this patient suffered from epidemic typhus. However, we could not definitely determine whether the patient suffered from primary or recrudescent (Brill-Zinsser disease) typhus. Clinically, the patient presented with symptoms typically seen in both forms of epidemic typhus (12, 15) such as high-grade fever, headache, arthralgia, and a generalized maculopapular rash excluding the face, palms, and soles. Several arguments were in favor of Brill-Zinsser disease, including the mild evolution within 14 days from onset to recovery and the absence of body lice on the patient upon examination. However, we could not eliminate the diagnosis of primary typhus as detection of lice requires careful examination of the clothes (19). Because epidemic typhus was not initially considered among the differential diagnoses, the patient's clothes were not specifically searched for body lice and the patient was not specifically interviewed for a history of louse infestation. In addition, the patient did not report any medical history of either epidemic typhus or a febrile illness consistent with epidemic typhus. Regarding serology, Brill-Zinsser disease has been associated with low or absent titers of IgM antibody to *R. prowazekii* (12). However, in 1994, we have observed that elevated IgM antibody titers could also be present in recrudescent typhus (4). Therefore, we could not clearly discriminate which form of epidemic typhus the patient suffered from.

Typhus has been epidemic in northern Africa, where the role of lice as vectors was first described by Nicolle et al. in Tunisia (14). In Algeria, a large typhus outbreak occurred during World War II (6), and subsequently the disease was endemic until 1970 (9). After that date, no case was reported in this country until 1999, when we reported the case of an Algerian patient who had been diagnosed as having epidemic typhus on returning from travel to Msila, a town in the highlands of eastern Algeria (13). In the present report, our patient also contracted typhus in a mountainous area of eastern Algeria close to Msila. Therefore, the highlands of eastern Algeria, like the highlands of central Africa or South America (16, 18), may be foci of epidemic typhus. As the patient never presented to the outpatient clinic and was lost to follow-up, we had no information on the sanitary conditions under which she lived. We also lack information regarding similar symptoms that may have been present in contacts of this patient. As this patient constituted a potential source of an outbreak, another epidemiological investigation was conducted in March 2004 but the patient remained untraceable.

Our report highlights the presence of epidemic typhus in the highlands of eastern Algeria. We suggest that epidemic typhus should be routinely considered in the differential diagnosis of febrile exanthemas in inhabitants of or travelers to this area, in particular in adults living under conditions favorable for contact with body lice.

ACKNOWLEDGMENTSWe thank Patrick Rozmajzl for grammatical review of the manuscript.

REFERENCES

1. Carl, M., C. W. Tibbs, M. E. Dobson, S. Paparello, and G. A. Dasch. 1990. Diagnosis of acute typhus infection using the polymerase chain reaction. *J. Infect. Dis.* **161**:791-793. [[PubMed](#)]
2. Ching, W. M., G. A. Dasch, M. Carl, and M. E. Dobson. 1990. Structural analyses of the 120-kDa serotype protein antigens of typhus group rickettsiae. Comparison with other S-layer proteins. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **590**:334-351. [[PubMed](#)].
3. Dasch, G. A., and A. L. Bourgeois. 1981. Antigens of the typhus group of rickettsiae: importance of the species-specific surface antigens in eliciting immunity, p. 61-69. *In* W. Burgdorfer and R. L. Anacker (ed.), *Rickettsiae and rickettsial diseases*. Academic Press, Inc., New York, N.Y.

4. **Eremeeva, M. E., N. M. Balayeva, and D. Raoult.** 1994. Serological response of patients suffering from primary and recrudescent typhus: comparison of complement fixation reaction, Weil-Felix test, microimmunofluorescence, and immunoblotting. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **1**:318-324. [[PubMed](#)].
5. **Goldwasser, R. A., and C. C. Shepard.** 1959. Fluorescent antibody methods in the differentiation of murine and epidemic typhus fever: specific changes resulting from previous immunization. *J. Immunol.* **82**:373-380. [[PubMed](#)].
6. **Harries, C. V.** 1953. Typhus fever; a historical review, with reference to the epidemics in Algeria and Naples during the Second World War. *J. R. Nav. Med. Serv.* **39**:142-156. [[PubMed](#)].
7. **La Scola, B., and D. Raoult.** 1997. Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to the diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J. Clin. Microbiol.* **35**:2715-2727. [[PubMed](#)].
8. **La Scola, B., L. Rydkina, J. B. Ndiokubwayo, S. Vene, and D. Raoult.** 2000. Serological differentiation of murine typhus and epidemic typhus using cross-adsorption and Western blotting. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **7**:612-616. [[PubMed](#)].
9. **LeCorroller, Y., R. Neel, and R. Lecubarri.** 1970. Exanthemic typhus in the Sahara. *Arch. Inst. Pasteur Alger.* **48**:125-130. [[PubMed](#)].
10. **Massung, R. F., L. E. Davis, K. Slater, D. B. McKechnie, and M. Puerzer.** 2001. Epidemic typhus meningitis in the southwestern United States. *Clin. Infect. Dis.* **32**:979-982. [[PubMed](#)].
11. **McDade, J. E., C. C. Shepard, M. A. Redus, V. F. Newhouse, and J. D. Smith.** 1980. Evidence of *Rickettsia prowazekii* infections in the United States. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **29**:277-284. [[PubMed](#)].
12. **Murray, E. S., G. Baehr, R. A. Mandelbaum, N. Rosenthal, J. C. Doane, L. B. Weiss, S. Cohen, and J. C. Snyder.** 1950. Brill's disease. I. Clinical and laboratory diagnosis. *JAMA* **142**:1059-1066.
13. **Niang, M., P. Brouqui, and D. Raoult.** 1999. Epidemic typhus imported from Algeria. *Emerg. Infect. Dis.* **5**:716-718. [[PubMed](#)].
14. **Nicolle, C., C. Comte, and E. Conseil.** 1909. Transmission expérimentale du typhus exanthématique par le pou de corps. *C. R. Acad. Sci.* **149**:486.
15. **Perine, P. L., B. P. Chandler, D. K. Krause, P. McCardle, S. Awoke, E. Habte-Gabr, C. L. Wisseman, Jr., and J. E. McDade.** 1992. A clinico-epidemiological study of epidemic typhus in Africa. *Clin. Infect. Dis.* **14**:1149-1158. [[PubMed](#)].
16. **Raoult, D., R. J. Birtles, M. Montoya, E. Perez, H. Tissot-Dupont, and H. Guerra.** 1999. Survey of louse-associated diseases among rural Andean communities in Peru: prevalence of epidemic typhus, trench fever, and relapsing fever. *Clin. Infect. Dis.* **29**:434-436. [[PubMed](#)].
17. **Raoult, D., P. E. Fournier, F. Fenollar, M. Jensenius, T. Prioe, J. J. de Pina, G. Caruso, N. Jones, H. Laferl, J. E. Rosenblatt, and T. J. Marrie.** 2001. *Rickettsia africae*, a tick-borne pathogen in travelers to sub-Saharan Africa. *N. Engl. J. Med.* **344**:1504-1510. [[PubMed](#)].
18. **Raoult, D., J. B. Ndiokubwayo, H. Tissot-Dupont, V. Roux, B. Faugere, R. Abegbinni, and R. J. Birtles.** 1998. Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. *Lancet* **352**:353-358. [[PubMed](#)].
19. **Raoult, D., and V. Roux.** 1999. The body louse as a vector of reemerging human diseases. *Clin. Infect. Dis.* **29**:888-911. [[PubMed](#)].
20. **Raoult, D., V. Roux, J. B. Ndiokubwaho, G. Bise, D. Baudon, G. Martet, and R. J. Birtles.** 1997. Jail fever (epidemic typhus) outbreak in Burundi. *Emerg. Infect. Dis.* **3**:357-360. [[PubMed](#)].
21. **Tarasevich, I., E. Rydkina, and D. Raoult.** 1998. Epidemic typhus in Russia. *Lancet* **352**:1151.
22. **Walker, D. H., and D. B. Fishbein.** 1991. Epidemiology of rickettsial diseases. *Eur. J. Epidemiol.* **7**:237-245. [[PubMed](#)].

Annexe N° 4: Observations fièvre boutonneuse méditerranéenne

Observation N° 1 :

Patient âgé de 46 ans, gardien dans un parking de voitures où il signale la présence de chiens, est hospitalisé le 30/07/2003 pour exanthème fébrile.

Le début remonte à 15 jours, marqué par l'apparition d'une lésion au niveau de la jambe gauche suivie 2 jours après par la survenue d'une fièvre et d'une éruption diffuse à tout le corps.

A l'admission le malade est dans un état général moyen, fébrile à 39 °C pour un pouls à 120 p/mn, présentant une éruption généralisée à tout le corps épargnant le visage, les paumes des mains et les plantes des pieds. Cet exanthème est associé à une conjonctivite unilatérale et on note la présence d'une escarre d'inoculation unique au niveau de la jambe gauche.

Bilan biologique :

FNS : GB = 5500 éléments/mm³, Hémoglobine = 12,7 g/100ml,

Plaquettes = 304 000 éléments/mm³

VS = 96 mm

Protides totaux = 56 g/L : albumine = 26,1 g/L (N = 35-45g/L)

Alpha 1G = 2,1 g/L (N = 1-3 g/L)

Alpha 2 G = 6,4 g/L (N = 3-7 g/L)

Beta G = 9,3g /L (N = 6-10 g/L)

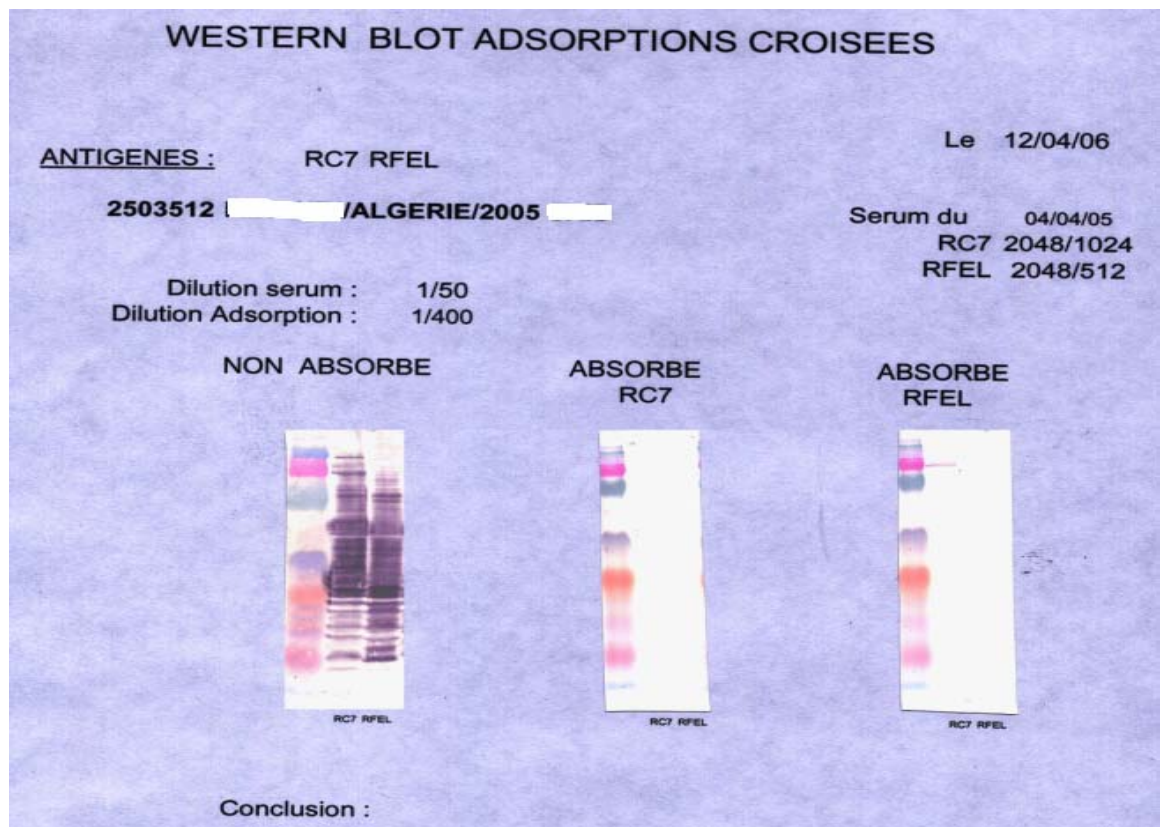
Gamma G = 12,1 g/L (N = 9-13 g/L)

Le malade est mis sous doxycycline à raison de 200mg/j pour une durée de 7 jours, l'évolution est favorable, l'apyrexie est obtenue au bout du 3^{ème} jour du traitement.

Le malade a bénéficié de deux prélèvements de sérum réalisés à 10 jours d'intervalle.

Les résultats en IFI montrent des titres d'anticorps significatifs avec des réactions croisées entre *R. conorii*, *R. africae*, *R. massiliae*, *R. mongolitimonae*, *R. aeschlimannii*, *R. felis*, *R. israelensis*, *R. prowazekii* et *R. typhi*.

Le diagnostic de FBM est confirmé après adsorption croisée et Western blot.



Observation N° 2:

Patient âgé de 36 ans d'origine rurale, éleveur d'ovins et de caprins est hospitalisé le 15/09/04 pour éruption fébrile.

Le début de la maladie remonte à 9 jours avant l'hospitalisation, marqué par la survenue de céphalées intenses évoluant dans un climat fébrile, suivies 2 jours après par l'apparition d'un exanthème diffus à tout le corps. Le malade consulte en ambulatoire où un examen tomodensitométrique cérébral est demandé ne révélant aucune anomalie et des anti-inflammatoires stéroïdiens sont prescrits.

A l'admission le patient est dans un état général moyennement altéré, fébrile à 39,5 °C avec une tension artérielle à 11/08 cm Hg, se plaignant de céphalées intenses ; il n'existe pas de syndrome méningé.

L'examen des téguments met en évidence une éruption maculopapuleuse généralisée à tout le corps épargnant cependant les paumes des mains, les plantes des pieds et le visage. L'exanthème est associé à une conjonctivite bilatérale et les aires ganglionnaires sont libres.

La ponction lombaire retire un liquide normo tendu de composition normale.

FNS : GB = 9 300 éléments/mm³, plaquettes = 288 000 éléments/mm³

VS = 20 mm, CRP = 42 mg/L

TGO = 64 UI/L, TGP = 124 UI/L.

L'évolution est spontanément favorable.

Le malade a bénéficié d'un prélèvement de sérum, dont l'analyse en IFI a révélé des titres d'anticorps significatifs avec des réactions croisées entre *R. conorii*, *R. africae*, *R. massiliae*, *R. mongolitimonae*, *R. aeschlimannii*, *R. felis*, *R. israelensis*, *R. prowazekii* et *R. typhi*.

Le diagnostic de FBM est confirmé après analyse en adsorption croisée couplée au Western blot.

Observation N° 3:

Patient âgé de 43 ans est hospitalisé le 21/09/05 pour exanthème fébrile.

Le début qui remonte à 4 jours est marqué par l'apparition d'une constipation associée à des douleurs abdominales, le tout évoluant dans un climat fébrile. Le malade consulte en ambulatoire et reçoit des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

A l'admission le patient est dans un état général conservé, fébrile à 40 °C pour un pouls à 100 p/mn. Une éruption maculopapuleuse généralisée à tout le corps épargnant le visage est notée avec présence d'une escarre au niveau de la fosse iliaque gauche associée à une adénopathie inguinale gauche de 1,5 cm de diamètre.

Bilan biologique :

FNS : GB = 6 500 éléments/ mm³, Hémoglobine = 13 g/100ml

Plaquettes = 302 000 éléments/mm³

VS = 24 mm, CRP = 42 mg/L

TGO = 23 UI/L, TGP = 19 UI/L

Le malade est mis sous doxycycline 200mg/j pendant 7 jours, l'évolution est favorable, l'apyrexie est obtenue au bout de 3 jours de traitement.

Le malade a bénéficié d'un prélèvement de sérum dont l'analyse en IFI a mis en évidence des titres d'anticorps significatifs avec des réactions croisées entre *R. conorii*, *R. massiliae*, *R. mongolitimonae*, *R. israelensis*, *R. africae*, *R. aeschlimannii*, *R. felis*, *R. typhi* et *R. prowazekii*.

L'adsorption croisée couplée au Western blot a confirmé l'infection à *R. conorii* chez le malade.

Observation N° 4:

Patient âgé de 35 ans d'origine semi urbaine, est admis au service le 05/08/2000 pour exanthème fébrile.

Le début de la symptomatologie remonte à 10 jours, marqué par l'installation d'une fièvre accompagnée de céphalées, asthénie, myalgies et arthralgies ; 24 heures après apparaît une éruption généralisée à tout le corps.

A l'admission le patient est fébrile à 39,8 °C, pouls = 110 p/mn, TA = 11/7 cm Hg ; l'examen physique met en évidence une éruption maculopapuleuse généralisée à tout le corps épargnant cependant le visage, et des oedèmes des membres inférieurs blancs mous gardant le godet.

L'examen de l'abdomen met en évidence une splénomégalie stade I et une hépatomégalie avec une flèche hépatique à 13,5 cm.

Bilan biologique:

FNS : GB = 19 700 éléments/mm³, Hémoglobine = 8,5 g/100ml, VGM = 82 μ³,
CCMH = 28,5 g/100ml

TGO = 84 UI/L, TGP = 51 UI/L

Na⁺ = 131 meq/L, K⁺ = 3,8 meq/L

VS = 100 mm

Électrophorèse des protéines:

Protides totaux = 57 g/L : albumine = 22 g /L (N = 35-45 g /L), Alpha 1G = 2 g /L (N = 1-3 g /L), Alpha 2 G = 6,1 g /L (N = 3-7 g /L), Beta G = 9 g /L (N = 6-10 g /L),
Gamma G = 17,9 g /L (N = 9-13 g /L)

Échographie abdominale : hépatosplénomégalie homogènes.

L'évolution est favorable sous doxycycline 200 mg/j administrée pendant 10 jours, l'apyrexie est obtenue au bout de 5 jours ; l'électrophorèse des protéines et l'échographie abdominale se sont normalisées au bout de d'une semaine.

Deux prélèvements de sérums sont réalisés à 10 jours d'intervalle, le diagnostic de fièvre boutonneuse méditerranéenne est confirmé après analyse en IFI et Western blot.

Observation N° 5:

Patient âgé de 43 ans, d'origine semi urbaine est hospitalisé le 12/08/01 pour exanthème fébrile.

Le début remonte à 5 jours, marqué par la survenue d'une fièvre accompagnée de frissons, d'une asthénie importante et de céphalées diffuses. L'évolution est marquée par l'apparition, 24 heures après, d'une éruption maculopapuleuse diffuse à tout le corps; accompagnée d'une diarrhée.

A l'admission le patient est dans un état général moyen, fébrile à 40,5 °C pour un pouls à 100 p/mn et une TA à 12/8 cm Hg, il se plaint d'une asthénie profonde et rapporte la notion de constipation. La palpation de l'abdomen met en évidence une splénomégalie stade I.

Des traces de sang sont retrouvées à la chimie des urines.

Bilan biologique :

FNS : GB = 7 100 éléments/mm³, Hémoglobine = 12 g/100ml

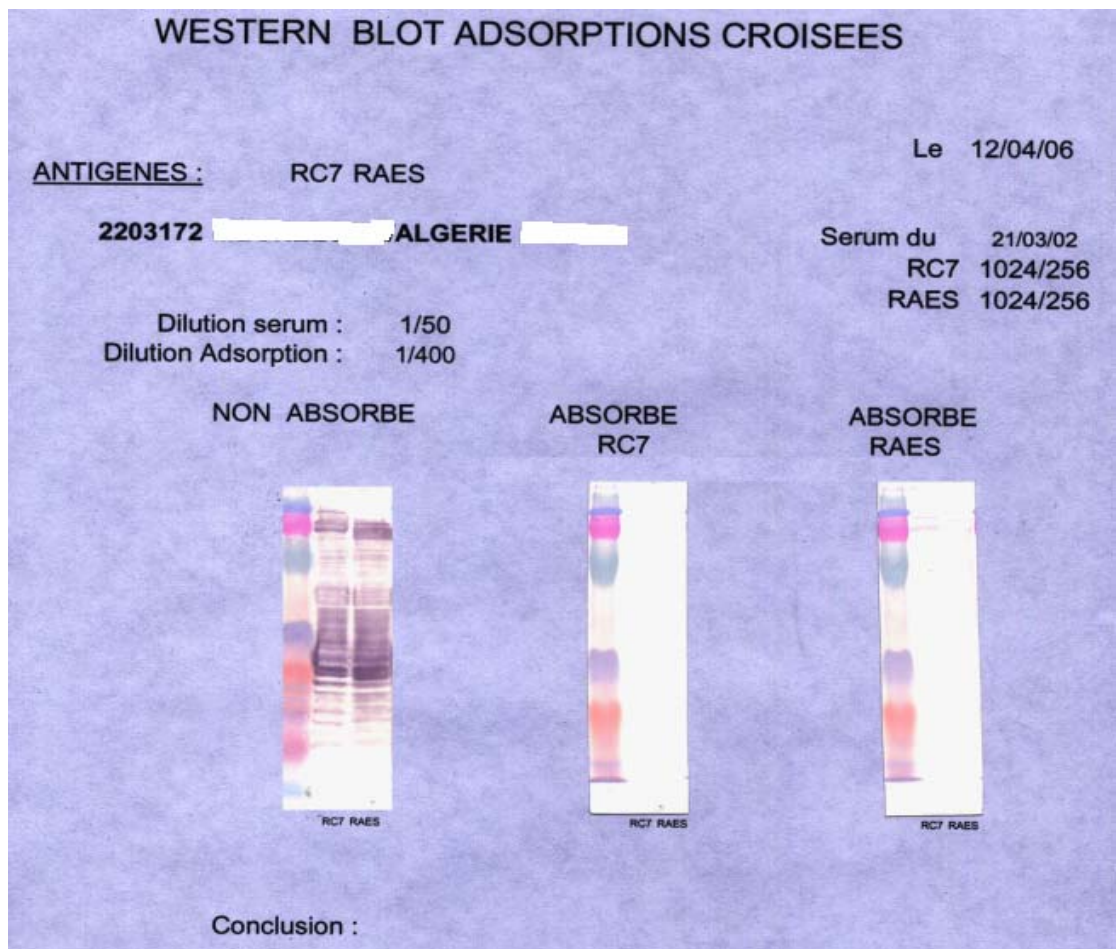
Plaquettes = 87 000 éléments/mm³

Protides totaux = 58 g/L, albumine = 27 g/L, VS = 85 mm, CRP positive non chiffrée.

L'évolution est favorable sous doxycycline (200 mg/j) pour une durée de 7 jours, l'apyrexie est obtenue au bout de 3 jours de traitement.

2 prélèvements de sérum sont pratiqués à 10 jours d'intervalle, les résultats en IFI révèlent des titres d'anticorps significatifs avec des réactions croisées entre *R. conorii*, *R. africae*, *R. aeschlimannii*, *R. massiliae*, *R. mongolitimonae* et *R. israelensis*.

Le diagnostic de FBM est confirmé après adsorption croisée et Western blot.



Annexe N° 5 : Observations infection à *R. felis*

Observation N° 1:

Patient âgé de 64 ans, d'origine urbaine, chauffeur de taxi, sans antécédents pathologiques particuliers ; est admis au service des maladies infectieuses de Batna le 21-06-03 pour exanthème fébrile.

Le malade est d'origine urbaine et rapporte la notion d'un séjour de 07 jours en milieu rural, 15 jours avant l'apparition des premiers symptômes.

Le début de l'affection remonte à 07 jours, marqué par l'apparition d'une asthénie importante, accompagnée de fièvre et de frissons.

Au 4^{ème} jour d'évolution apparaît une éruption généralisée à tout le corps; associée à des arthralgies intéressant les métacarpo-phalangiennes et le genou gauche.

A l'admission le patient est dans un état général conservé, fébrile à 38,5 °C avec un pouls à 80p/mn, présentant une éruption maculopapuleuse généralisée à tout le corps épargnant cependant la face, les paumes des mains et les plantes des pieds. L'éruption est associée à **une tache noire de 2 cm** de diamètre siégeant au niveau de la région fessière gauche. Les aires ganglionnaires sont libres et il n'existe pas d'arthrites.

Bilan biologique :

FNS : GB = 7 900 éléments/ mm³, Hémoglobine =14,2 g/100ml,

Plaquettes = 270 000 éléments/mm³

VS = 70 mm, fibrinogène = 219 mg/dl (N: 200-400 mg/dl)

Na⁺ = 132 meq/L, K⁺ = 4,1 meq /L

Protides totaux = 60 g/L : albumine = 27,5 g/L

CPK et LDH normaux, transaminases normales.

Le diagnostic de FBM est retenu et le malade est mis sous doxycycline : 200mg/j pour une durée totale de 07 jours; l'évolution est favorable, l'apyrexie est obtenue à J3 du traitement.

Le malade a bénéficié de deux prélèvements de sérum espacés de 10 jours dont l'analyse en IFI montre des titres d'anticorps significatifs avec des réactions croisées entre *R. conorii*, *R. africae*, *R. massiliae*, *R. mongolitimonae*, *R. aeschlimannii*, *R. felis*, *R. israelensis*, *R. prowazekii* et *R. typhi*.

L'analyse en adsorption croisée couplée au Western blot a confirmé le diagnostic d'infection à *R. felis*.

Observation N° 2:

Patient âgé de 24 ans, d'origine urbaine, commerçant de profession, est admis au service des maladies infectieuses de Batna le 25-07-03 pour exanthème fébrile.

Le début remonte à 4 jours auparavant, marqué par la survenue de céphalées en casque suivies deux jours plus tard par l'apparition d'une éruption maculopapuleuse généralisée à tout le corps; le tout accompagné d'arthralgies diffuses.

A l'admission le malade est dans un état général moyennement altéré, fébrile à 40 °C avec un pouls à 100 p/mn, il se plaint d'une asthénie profonde, de céphalées en casque et d'arthralgies diffuses plus marquées aux genoux et aux coudes. L'examen du revêtement cutané met en évidence une éruption maculopapuleuse généralisée sans chancre d'inoculation, on note par ailleurs une conjonctivite bilatérale.

Bilan biologique :

FNS : GB = 8 000 éléments /mm³

La ponction lombaire retire un liquide clair de composition normale.

VS = 30mm, fibrinogène = 264 mg/dl (N: 150-350), LDH = 651 UI/L (N : 120-230)

CPK = 494 UI/L (N : 25- 170), Na⁺ = 128 meq/L, K⁺ = 3,8 meq/L

TGO = 61 UI/L, TGP = 23 UI/L

Le diagnostic de FBM est retenu et le malade est mis sous doxycycline: 200mg /j pour une durée totale de 07 jours.

L'apyrexie est obtenue au 3^{ème} jour du traitement, cependant l'évolution est marquée par la survenue, au 4ème jour d'hospitalisation et de traitement, d'une myocardite compliquée d'un collapsus cardiovasculaire. La FNS pratiquée à cette date objective une leucopénie à 1 200 éléments/mm³. L'évolution est favorable sous traitement approprié.

Le malade a bénéficié de deux prélèvements de sérum à 15 jours d'intervalle dont l'analyse en IFI a montré des titres d'anticorps significatifs avec des réactions croisées entre: *R. conorii*, *R. africae*, *R. massiliae*, *R. mongolitimonae*, *R. aeschlimanii*, *R. felis*, *R. israelensis*, *R. prowazekii* et *R. typhi*.

L'analyse en adsorption croisée et Western blot a confirmé le diagnostic d'infection à *R. felis*.

Annexe N° 6 : Observations typhus endémique

Observation N° 1:

Patiente âgée de 54 ans, femme de ménage d'origine rurale, est hospitalisée au service des maladies infectieuses de Batna le 25 février 2004 pour pneumopathie interstitielle dont le début remonte à 48 heures avant l'admission.

L'examen clinique à l'admission retrouve une patiente dans un état général moyennement altéré, fébrile à 39,5 °C pour un pouls à 90 p/mn, se plaignant de céphalées en casque avec vertiges, il n'existe pas de syndrome méningé et une toux sèche est notée.

L'examen des téguments met en évidence une discrète éruption maculopapuleuse au niveau des membres inférieurs.

La ponction lombaire retire un liquide clair de composition normale.

Radiographie du thorax : image de pneumopathie interstitielle occupant les deux bases pulmonaires.

FNS : GB = 4 800 éléments/ mm³, Hémoglobine = 12,6 g/100ml

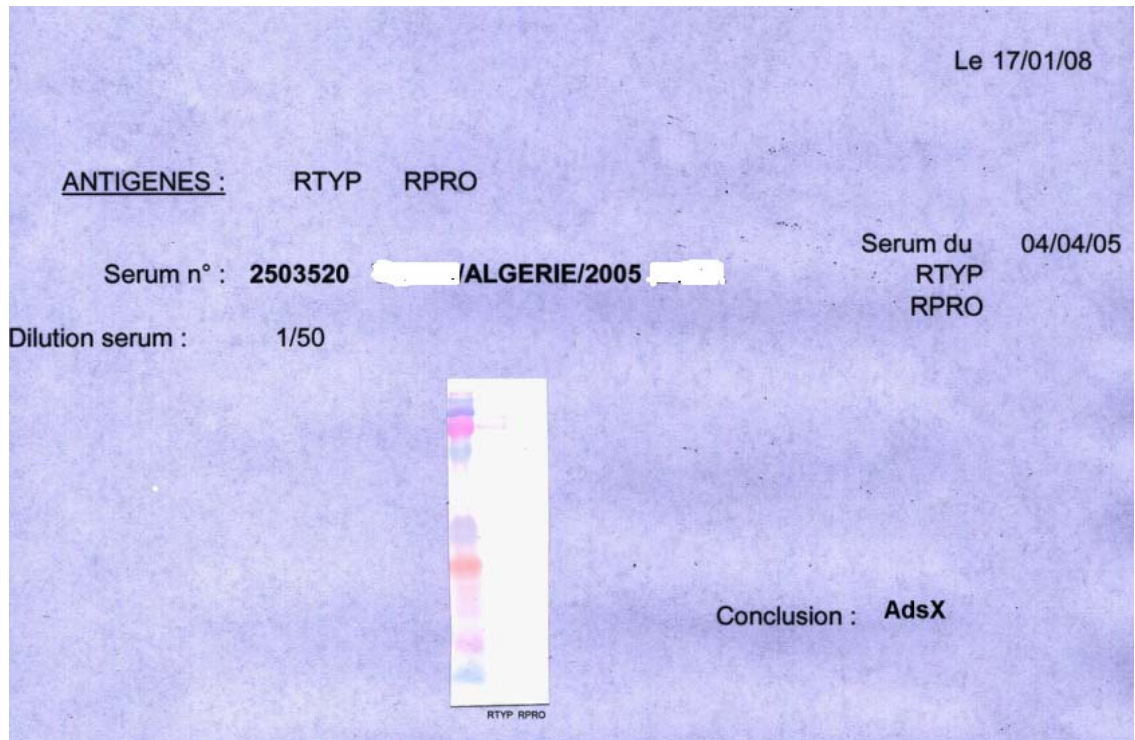
Plaquettes=145 000 éléments/ mm³

Transaminases: TGO = 25 UI/L, TGP = 17 UI/L

Le diagnostic de pneumopathie interstitielle est retenu et la malade est mise sous amoxicilline et roxithromycine. L'évolution est favorable, l'apyrexie est obtenue au troisième jour du traitement.

La malade a bénéficié de deux prélèvements de sérum réalisés à 21 jours d'intervalle dont l'analyse en IFI a montré des titres d'anticorps significatifs avec des réactions croisées entre *R. prowazekii* et *R. typhi*.

Le Western blot a confirmé le diagnostic de typhus endémique chez la malade.



Observation N° 2 :

Patient âgé de 23 ans, militaire de contingent (caserne de Batna) est admis au service des maladies infectieuses de Batna le 9 juin 2001 pour éruption varicelliforme fébrile dont le début remonte à 2 jours avant l'hospitalisation. Le malade rapporte l'existence de cas similaires dans la caserne.

A l'admission, le malade est dans un état général moyen, subfébrile à 38 °C avec un pouls à 90 p/mn, présentant une éruption maculopapuleuse et vésiculeuse généralisée à

tout le corps touchant aussi bien les paumes, les plantes, la face et le cuir chevelu ; sont également notées quelques éléments pustuleux.

Chimie des urines : sang +++.

FNS : GB = 6 900 éléments/ mm³, Hémoglobine = 9,8 g/100 ml, CCMH = 28,5

VGM = 59,4 μ³, plaquettes = 402 000 éléments/ mm³

TGO = 35 UI/L, TGP = 50 UI/L, TP = 74 %

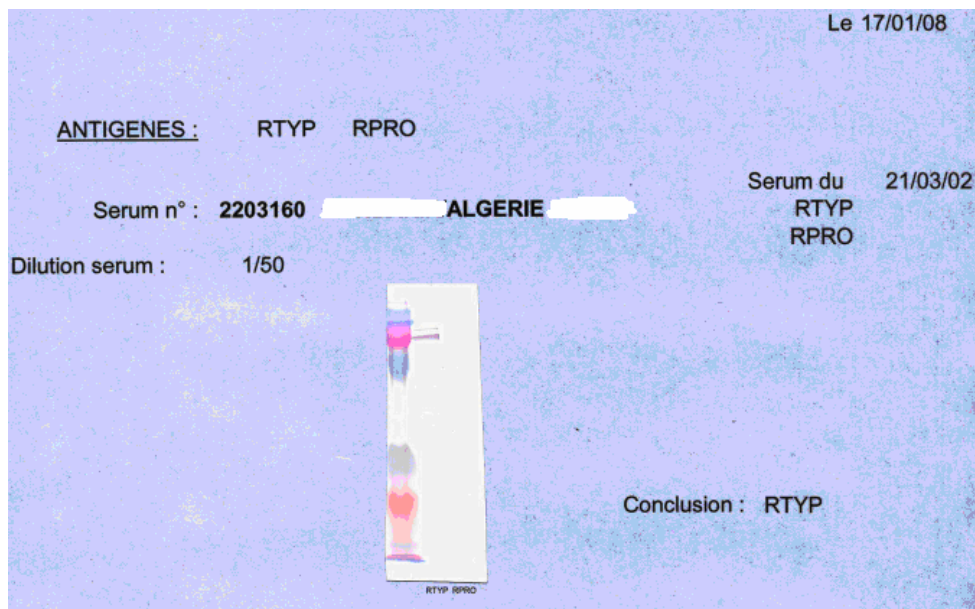
Le diagnostic de varicelle surinfectée est retenu et le malade est mis sous oxacilline.

L'évolution est favorable, l'apyrexie est obtenue au 4^{ème} jour du traitement.

Le malade a bénéficié de deux prélèvements de sérum réalisés à 10 jours d'intervalle.

L'analyse en IFI a montré des réactions croisées ente *R. conorii*, *R. africae*, *R. aeschlimanii*, *R. massiliae*, *R. mongolitimonae* et *R. israelensis*.

L'analyse en Western blot a confirmé l'infection à *R. typhi*.



Observation N° 3:

Patient âgé de 17 ans est hospitalisé le 14 mai 2002 pour exanthème fébrile.

Le début qui remonte à 7 jours, est marqué par l'apparition d'une fièvre accompagnée de frissons, d'arthromyalgies et d'une asthénie profonde pour lesquels le malade consulte en ambulatoire et reçoit un traitement à base d'anti-inflammatoires stéroïdiens (solumédrol).

A l'admission le malade est dans un état général moyennement altéré, fébrile à 40 °C pour un pouls à 90 p/mn; il se plaint de douleurs abdominales diffuses associées à des vomissements, une toux sèche est notée.

L'examen des téguments met en évidence une éruption maculopapuleuse généralisée à tout le corps épargnant cependant le visage. Il n'existe pas d'escarre d'inoculation ; des lésions purpuriques sont retrouvées au niveau des membres inférieurs.

FNS : GB = 11 300 éléments / mm³, plaquettes = 217 000 éléments/mm³

TGO = 20 UI/L, TGP = 28 UI/L

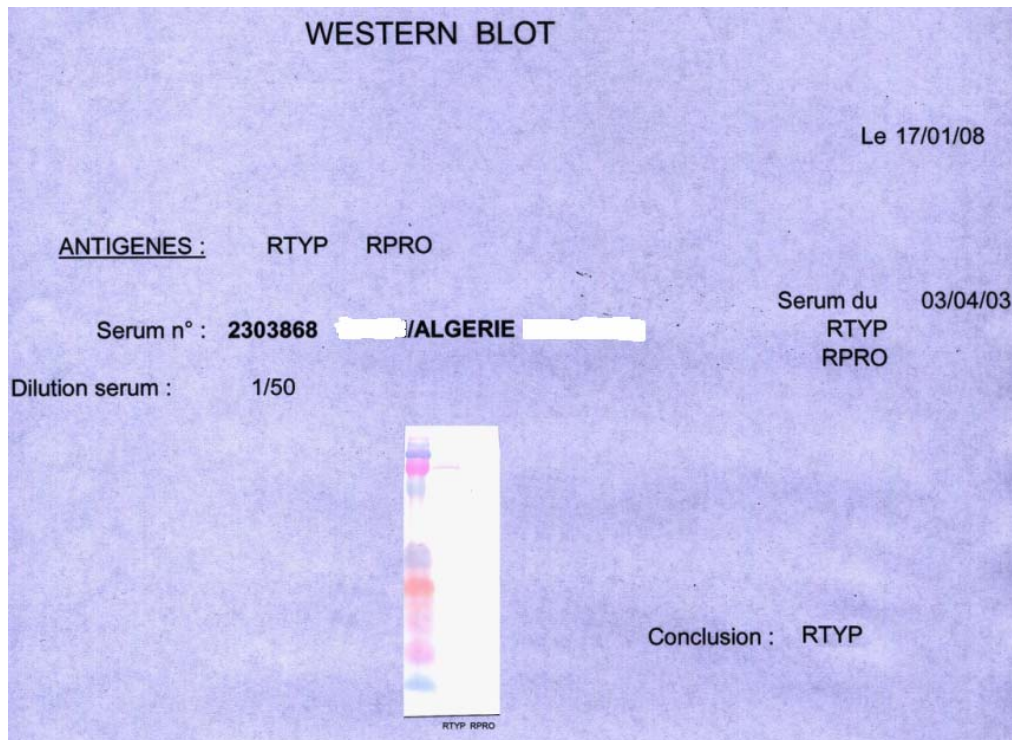
CPK= 33UI / L (normales : 42-182), LDH = 739 UI/L (normales : 287-449)

CRP : négative, Ionogramme normal, Taux d'albumine = 34 g/L

Le diagnostic de FBM est retenu et le malade est mis sous doxycycline 200 mg/j pour une durée de 7 jours, l'évolution est favorable l'apyrexie est obtenue au bout de 2 jours.

Le malade a bénéficié de deux prélèvements de sérum espacés de 8 jours. Les résultats en IFI ont mis en évidence des titres d'anticorps significatifs avec des réactions croisées entre *R. conorii*, *R. africae*, *R. massiliae*, *R. mongolitimonae*, *R. felis* et *R. helvetica*.

L'analyse en Western blot a confirmé le diagnostic de typhus endémique chez le malade.



Observation N° 4:

Patiente âgée de 15 ans, d'origine rurale, est hospitalisée au service des maladies infectieuses de Batna le 28 juillet 2002 pour exanthème fébrile.

Le début remonte à une semaine avant l'admission, marqué par l'apparition de céphalées accompagnées d'une asthénie importante et d'arthromyalgies ; le tout évoluant dans un climat fébrile, l'évolution est marquée par l'apparition d'une éruption généralisée à tout le corps.

A l'interrogatoire on note la présence de chiens infestés par des tiques.

L'examen clinique à l'admission retrouve une patiente dans un état général conservé, présentant une éruption maculopapuleuse généralisée à tout le corps épargnant cependant le visage, paumes et plantes sont atteintes; il n'existe pas de chancre d'inoculation.

La FNS : GB = 4 600 éléments/mm³, Hémoglobine = 12,5 g/100ml

TGO = 20 UI/L, TGP = 10 UI/L

Fibrinogène = 203 mg/dl, ionogramme : normal

Le diagnostic de FBM est retenu et la malade est mise sous doxycycline. L'évolution est favorable, l'apyrexie est obtenue au bout de 3 jours de traitement.

La malade a bénéficié de deux prélèvements de sérum réalisés à 10 jours d'intervalle dont l'analyse en IFI a révélé des titres d'anticorps significatifs avec des réactions croisées entre *R. conorii*, *R. africae*, *R. massiliae*, *R. mongolitimonae*, *R. aeschlimannii*, *R. felis* et *R. israelensis*.

L'analyse en Western blot a confirmé l'infection à *R. typhi* chez la malade.

Le 17/01/08

ANTIGENES : RTYP RPRO

Serum n° : 2303877 [REDACTED] ALGERIE [REDACTED]

Serum du 03/04/03
RTYP
RPRO

Dilution serum : 1/50



Conclusion : AdsX

Annexe N° 7 : Observations infection à *R. aeschlimannii*

Observation N° 1:

Patient âgé de 80 ans aux antécédents d'hyper tension artérielle, est admis au service des maladies infectieuses de Batna le 01/08/99, pour exanthème fébrile.

Le malade est d'origine rurale et rapporte la présence dans son entourage de chiens infestés par des tiques.

Le début de la maladie remonte à 7 jours auparavant, marqué par l'apparition de céphalées fébriles accompagnées de myalgies, d'une asthénie très importante et de vomissements suivis par l'apparition au quatrième jour d'évolution d'une éruption généralisée à tout le corps motivant son hospitalisation.

A l'admission : T° = 39,6°, pouls à 100p/mn, TA=11/8 cm Hg, état général altéré, céphalées diffuses avec raideur la nuque ; pas de déficits neurologiques. Le malade se plaint de douleurs abdominales diffuses et rapporte la notion de constipation.

L'examen des téguments met en évidence une éruption maculopapuleuse généralisée épargnant le visage, avec présence de deux taches noires, l'une au niveau de l'épaule droite et l'autre au niveau du genou droit.

Chimie des urines : protéines (+), sang (++).

FO : présence d'hémorragies rétinienne.

La ponction lombaire retire un liquide clair de composition normale.

FNS : GB = 6 800éléments/mm³, hémocrite = 39%.

Natrémie = 120 meq/L, kaliémie = 2,9 meq/L, Glycémie = 1,32 g/L, urée = 0,60 g/L, créatinine = 14 mg/L, CRP : négative, VS = 75 mm, TGO = 187 UI / L, TGP =108 UI / L.

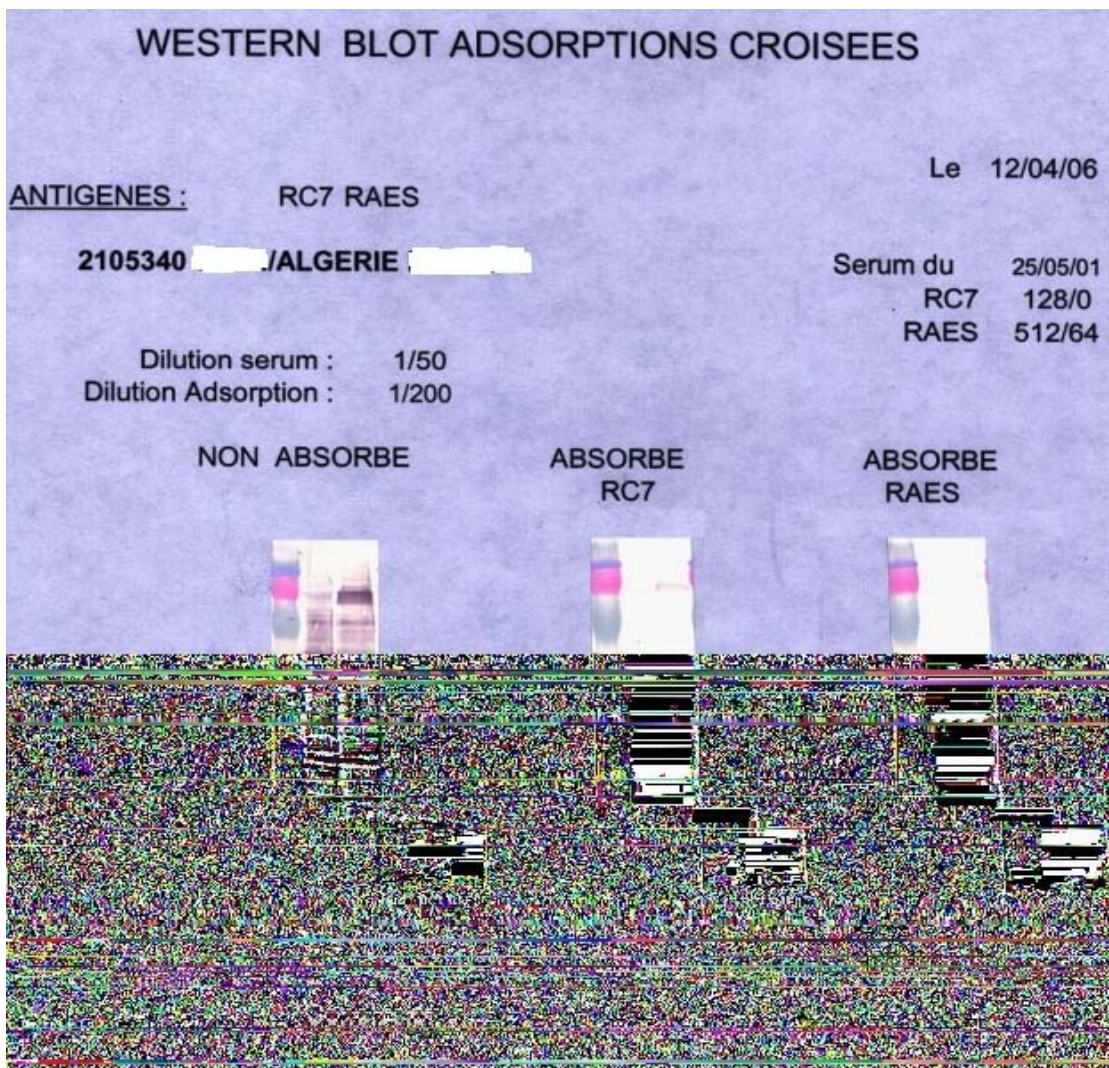
Le diagnostic de fièvre boutonneuse méditerranéenne est retenu et le malade est mis sous doxycycline 200mg /j pour une durée de 10 jours.

L'évolution a été favorable avec normalisation de la fonction rénale, de l'ionogramme ainsi que du bilan hépatique, l'apyrexie est obtenue au quatrième jour du traitement.

Le malade a bénéficié de deux prélèvements de sérum espacés d'une semaine dont l'analyse en IFI a montré des titres significatifs d'anticorps vis-à-vis de *R. conorii*,

R. aeschlimannii, *R. africae* et *R. massiliae*.

L'analyse en adsorption croisée couplée au Western blot a confirmé le diagnostic d'infection à *R. aeschlimannii*.



Observation N°2:

Patient âgé de 37 ans, enseignant, sans antécédents pathologiques particuliers, est hospitalisé le 08/10/2001 pour fièvre prolongée.

Le début remonte à 15 jours, marqué par l'installation d'une fièvre non chiffrée, d'une asthénie et de céphalées pour lesquelles il consulte en ville et reçoit de l'amoxicilline (3 g/j pendant 04 jours). A l'occasion de l'apparition de brûlures mictionnelles, un traitement à base de cotrimoxazole a été prescrit pendant 03 jours.

L'évolution est marquée par la persistance de la fièvre et l'apparition d'aphtes buccaux ayant motivé son hospitalisation.

A l'admission le patient est dans un état général conservé, sub-fébrile à 38 °C avec un pouls à 96 p/mn, présentant une éruption cutanée maculopapuleuse disséminée à tout le corps, respectant cependant les paumes des mains, les plantes des pieds et le visage. Quelques éléments purpuriques sont notés au niveau du pli du coude droit. Il n'existe pas de chancre d'inoculation et les aires ganglionnaires sont libres.

L'examen de l'appareil ORL met en évidence des aphtes siégeant à la face postérieure de la langue, de l'hémi voile gauche et à face interne de la lèvre inférieure.

Bilan biologique :

FNS : GB = 8 800 éléments/mm³, Hémoglobine = 13,3 g/100ml

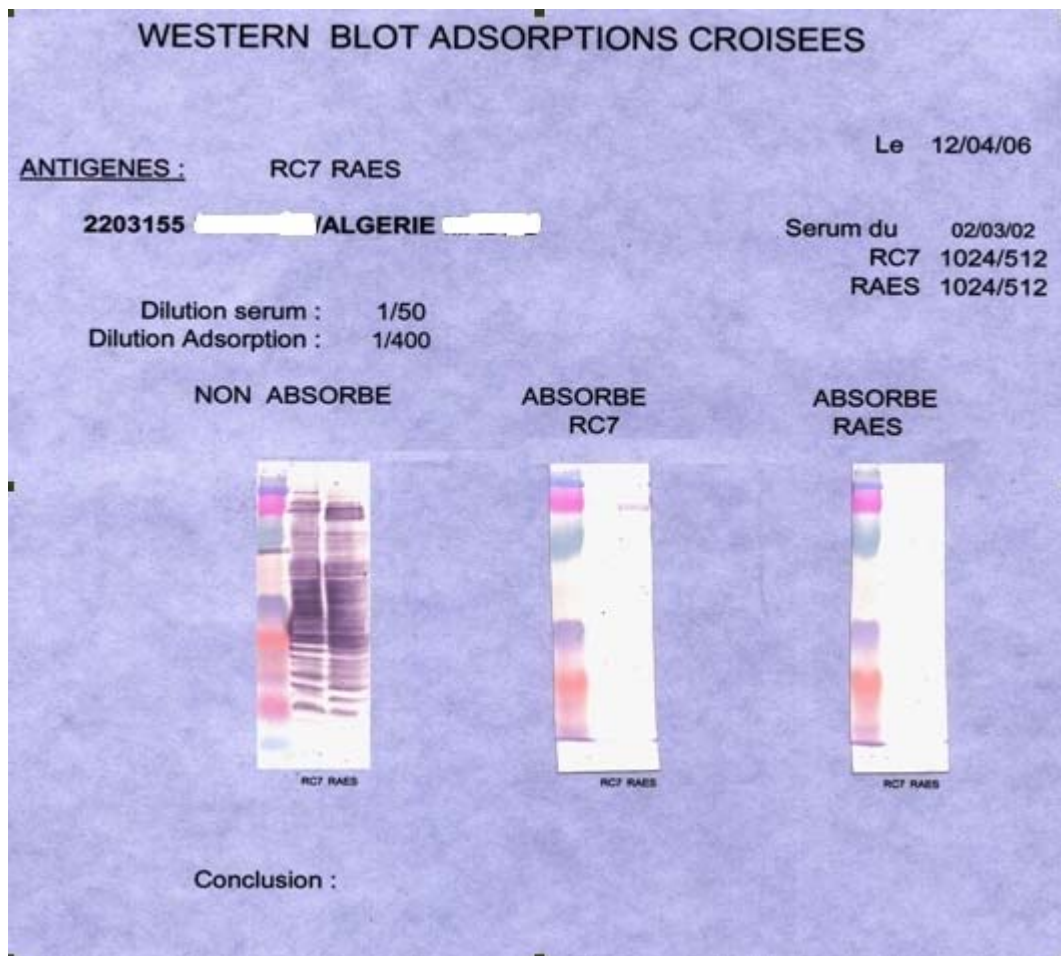
Plaquettes = 394 000 éléments/mm³.

Le bilan rénal, hépatique et la glycémie sont normaux.

L'évolution est spontanément favorable, l'apyrexie est obtenue au 2^{ème} jour d'hospitalisation.

Le malade a bénéficié d'un prélèvement de sérum dont l'analyse en IFI a montré des réactions croisées entre *R. conorii*, *R. africae*, *R. aeschlimannii*, *R. massiliae*, *R. mongolitimonae*, *R. israelensis* et *R. akari*.

L'adsorption croisée couplée au Western blot a confirmé le diagnostic d'infection à *R. aeschlimannii*.



Observation N° 3:

Patiente âgée de 52 ans, d'origine urbaine est admise au service des maladies infectieuses de Batna le 12/10/99 pour exanthème fébrile.

Le début remonte à 6 jours auparavant, marqué par l'installation d'une fièvre avec frissons, céphalées, myalgies et arthralgies. L'évolution est marquée par l'apparition d'une éruption généralisée à tout le corps.

A l'interrogatoire: notion de présence de chiens infestés par des tiques dans l'entourage de la malade.

A l'admission la malade est fébrile à 39,4 °C pour un pouls à 100 p/mn, la tension artérielle est à 9/6 cm Hg. L'examen des téguments met en évidence une éruption généralisée à tout le corps épargnant cependant le visage avec présence d'une tache noire au niveau du pli inguinal droit. Par ailleurs l'examen clinique est sans particularités.

Bilan biologique :

FNS : GB = 4 000 éléments /mm³, Hémoglobine = 11,6 g/100ml,

Plaquettes = 143 000 éléments /mm³

VS = 34 mm, CRP positive (non chiffrée)

L'ionogramme, le TP et les transaminases sont normaux.

Il n'existe pas d'anomalies à l'électrophorèse des protéines.

Le diagnostic de FBM est retenu et la malade est mise sous doxycycline à raison de 200 mg/j; l'évolution est favorable, l'apyrexie est obtenue au 5^{ème} jour du traitement.

Deux prélèvements de sérum sont réalisés à une semaine d'intervalle et analysés en IFI.

Les résultats ont montré des réactions croisées entre *R. conorii*, *R. felis*, *R. aeschlimannii*, *R. africae*, *R. massiliae*, *R. mongolitimonae* et *R. akari*.

Après adsorption croisée le diagnostic d'infection à *R. aeschlimannii* est retenu.

Annexe N° 8: Observation typhus exanthématique

Patient âgé de 69 ans, d'origine rurale, éleveur d'ovins et de caprins est hospitalisé le 5/06/2005 pour fièvre prolongée.

Aux antécédents : notion de suivi en cardiologie pour cardiopathie non précisée

Accident vasculaire cérébral remontant à une année.

Malade suivi pour dysthyroïdie.

Intervention sur adénome de la prostate remontant à 5 ans.

A l'admission le malade est dans un état général conservé, présentant une hémiplegie droite séquellaire, il est sub-fébrile à 38 °C, sa tension artérielle est à 11/8 et il se plaint d'arthralgies diffuses prédominant au niveau du rachis lombaire.

La palpation des apophyses épineuses et des articulations sacro-iliaques n'est pas douloureuse et le reste de l'examen physique est sans anomalies en dehors d'une hématurie et d'une leucocyturie à la chimie des urines (sang : +++, leucocytes : +).

Bilan biologique :

FNS : GB = 10 500 éléments/mm³, Hémoglobine = 12, 2 g/100ml

Plaquettes = 120 000 éléments / mm³

TGO = 23 UI/L, TGP = 12 UI/L, VS = 10 mm, CRP = 54 mg/L

Bilan rénal et glycémie: corrects

Examen cyto bactériologique des urines : stérile

Séro-diagnostic de Wright = 240 UI/L, Rose- Bengale : +

Hémocultures à la recherche de brucelles : négatives

Bilan radiologique :

Echographie abdominale : normale

Radiographie du rachis lombaire : tassement L4- L5 et L5-S1.

Examen tomodensitométrique du rachis lombaire : discopathie dégénérative L3-L 4 et L 4-L 5.

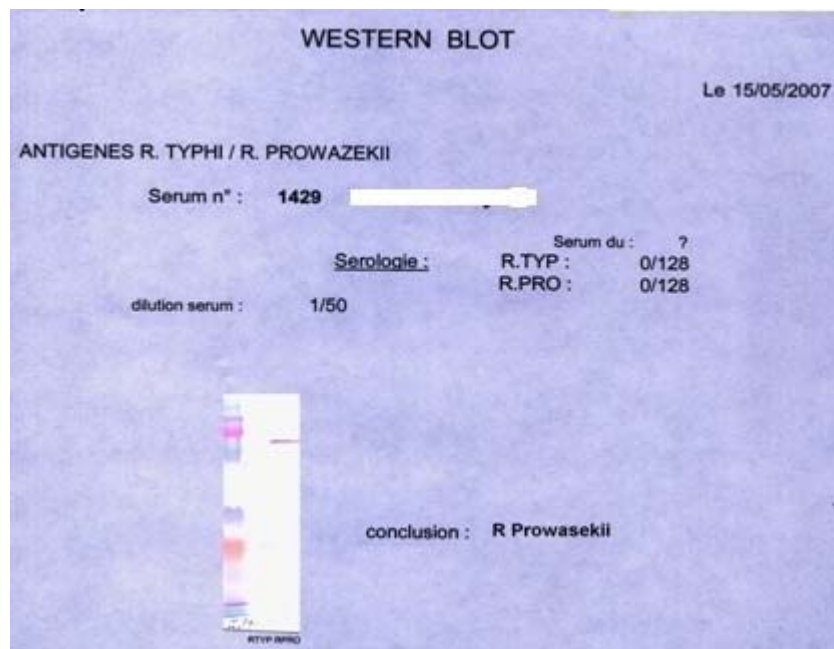
Le diagnostic de brucellose aigue septicémique est retenu et le malade est mis sous doxycycline : 200 mg/j et rifampicine : 900 mg/j, pour une durée totale de 6 semaines.

L'évolution est favorable, l'apyrexie est obtenue au bout de 8 jours de traitement.

Le malade a bénéficié d'un prélèvement de sérum dans le but de rechercher des marqueurs d'infection à *Coxiella burnetii*, en IFI, qui sont revenus négatifs.

Le prélèvement de sérum a été testé systématiquement contre les antigènes des rickettsies du groupe boutonneux et du groupe typhus et des réactions croisées sont notées entre *R. typhi* et *R. prowazekii*.

L'analyse en Western blot a confirmé le diagnostic de typhus exanthématique chez le malade.



X. Glossaire

- Amsel : petite ville située au Sud de Tamanrasset.
- Aumale: ancienne appellation de la ville de Sour El Ghozlane.
- Geryville: ancienne appellation d'El Bayadh
- Daira: sub-division de la wilaya correspondant à l'ancienne sous-préfecture, elle regroupe plusieurs communes.
- Wilaya: Circonscription administrative qui correspond à l'ancienne préfecture.
- Barika: commune de Batna (voir figure 5).
- Chemora: commune de Batna (voir figure 5).
- El Madher: commune de Batna (voir figure 5).
- Biskra: chef lieu de wilaya situé à 425 km au Sud-est d'Alger.
- El Oued: chef lieu de wilaya, situé à 620 km au Sud-est d'Alger.
- Aflou: commune de la wilaya de Laghouat
- Laghouat: chef lieu de wilaya, situé à 400 km au sud d'Alger.

XI. Abréviations

- R. : Rickettsia
- Rh.: Rhipicephalus
- *B. quintana*: *Bartonella quintana*
- *A.*: *Amblyomma*
- *H.*: *Hyalomma*
- SFG: spotted fever group
- TG: typhus group
- FBM: fièvre boutonneuse méditerranéenne
- IFI: immunofluorescence indirecte
- IgM: immunoglobuline M
- IgG: immunoglobuline G
- PCR: Polymerase Chain Reaction
- CRP: C Réactive Protéine
- CPK: créatine phosphokinase
- LDH: lactico-déshydrogénase
- TGO: Transaminase Glutamique Oxalo-acétique sérique
- TGP: Transaminase Glutamique Pyruvique sérique
- TP: Taux de Prothrombine
- FNS : formule numération sanguine
- GB : globules blancs
- CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
- VGM : Volume Globulaire Moyen.

Résumé:

Le typhus exanthématique qui a hanté l'humanité pendant des siècles continue de marquer son histoire. L'épidémie de typhus exanthématique, survenue au Burundi dans les suites de la guerre civile qui a frappé ce pays en 1993, reste la plus importante décrite depuis la deuxième guerre mondiale.

La maladie est causée par *Rickettsia prowazekii* rickettsie appartenant au groupe typhus et au genre *Rickettsia*. Le vecteur de la maladie est le pou de corps *Pediculus humanus corporis* dont la pullulation est favorisée par le manque d'hygiène surtout vestimentaire, le froid et les grandes concentrations de populations. La conjonction de ces facteurs explique les flambées épidémiques contemporaines des guerres, des cataclysmes, des migrations humaines et des conflits sociopolitiques.

En Algérie l'épidémie de typhus exanthématique de 1941-1943 reste la plus importante décrite après celle survenue en 1868. Le nombre de personnes atteintes étant estimé à plus de 300 000.

Cette étude sérologique prospective à choix raisonné, menée sur une période de 6 ans et 9 mois, a permis en s'intéressant à un symptôme capital à l'orientation diagnostique, qui est l'exanthème, de confirmer le diagnostic de typhus exanthématique chez une malade, témoignant de l'existence de la maladie sous forme de cas sporadiques. Des foyers potentiels de la maladie ont été identifiés chez les nomades (9,58%), les malades hospitalisés en psychiatrie (6,66%) et les sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans (15,68%).

La responsabilité de certaines rickettsioses anciennes et émergentes et non connues en Algérie a pu être également établie. Le diagnostic de fièvre boutonneuse méditerranéenne a été confirmé chez 5 malades parmi les 108 présentant un exanthème fébrile, *Rickettsia typhi* l'agent du typhus endémique a été responsable d'éruptions fébriles chez 4 malades, l'infection à *Rickettsia aeschlimanii*, rickettsie émergente, est diagnostiquée chez 3 malades et *Rickettsia felis* une autre rickettsie émergente a causé un exanthème fébrile chez 2 malades. Ces deux dernières rickettsioses sont décrites pour la première fois en Algérie dans ce travail.

D'autres part, des marqueurs sérologiques pour deux autres pathogènes transmis par le pou de corps: *Bartonella quintana* et *Borrelia recurrentis* ont été mis en évidence chez les nomades, les malades hospitalisés en psychiatrie et les sujets d'âge égal ou supérieur à 60 ans.