

Fièvres récurrentes

Actualités 2016

Professeur Pierre Aubry. Dr. Bernard-Alex Gaüzère.

Texte revu le 24/09/2016

1. Généralités

Les fièvres récurrentes sont des borrélioses, anthroponoses dues à des bactéries du genre *Borrelia*, de la famille des *Spirochaetacea*. Fièvres récurrentes et borrélioses ont été des termes synonymes jusqu'à la description de la maladie de Lyme aux USA en 1975. Actuellement, les borrélioses comprennent :

1.1. La Maladie de Lyme : zoonose la plus répandue dans les pays tempérés (Estimation de 28 000 nouveaux cas par an en France), due à *Borrelia burgdorferi*. Elle est bien connue en Amérique du nord et en Eurasie où elle est transmise par des tiques du genre *Ixodes* (*Ixodes ricinus*). Les hôtes sont des petits mammifères : rongeurs autochtones (campagnols roussâtres, mulots sylvestres), rongeurs « exotiques » introduits dans les années 1960 (écureuil de Corée originaire d'Asie en Ile-de-France). De rares cas ont été rapportés en Afrique tropicale, le premier en Côte d'Ivoire (1987), puis au Burkina-Faso, en Afrique du sud, au Zimbabwe, au Mozambique, toujours chez des Européens.

1.2. Les Fièvres récurrentes (FR) : ce sont des infections dues à plusieurs espèces de spirochètes, transmises à l'homme par des arthropodes vecteurs et caractérisées par des épisodes fébriles récurrents. Elles seules seront étudiées. On distingue :

- **la FR à poux** qui est une maladie cosmopolite, transmise sur un mode épidémique dans un contexte de promiscuité, de famine avec de mauvaises conditions d'hygiène.

- **les FR à tiques** qui sont de distribution régionale, dépendant de la variété de *Borrelia* qui est étroitement adaptée à une variété de tiques molles : les ornithodores. Elles sont transmises sur un mode sporadique.

2- Epidémiologie : vecteurs, transmission, géographie.

2.1. La FR à poux, est due à *Borrelia recurrentis*, le vecteur est le poux du corps, *Pediculus humanus humanus*. Elle est transmise à l'homme par l'écrasement du pou. *B. recurrentis* n'est pas trouvé dans la salive. Il a été démontré que le pou infesté excrète *B. recurrentis* dans ses selles, ce qui peut expliquer la rapidité avec laquelle peut se développer une épidémie.

Il y a eu de grandes épidémies de FR à poux pendant les deux dernières guerres mondiales (notamment en Afrique du nord lors de la 2^{ème} guerre mondiale), les guerres de Corée et du Vietnam. Les foyers endémiques se situent actuellement dans des régions tropicales au climat froid, en rapport avec le manque d'hygiène, apparaissant lors de regroupements de population (camp de réfugiés) en Afrique : Ethiopie (10 000 cas/an estimés), en Erythrée, au Soudan, en Somalie; en Amérique latine : Pérou.

2.2. Les FR à tiques sont des maladies géographiquement limitées à la tique vectrice (la répartition de la maladie se superpose à la répartition de la tique). Les tiques molles du genre *Ornithodoros* vivent dans les terriers des rongeurs, certaines dans les habitations domestiques (tiques domestiques), comme *O. moubata* en Afrique ou *O. rudis* en Amérique du sud. Elles sont cause d'une endémie. Les tiques «nidicoles» qui restent dans les terriers avec les rongeurs causent de petites épidémies en particulier chez les bergers, les randonneurs, les touristes visitant les parcs nationaux : *O. hermsii* dans le Grand Canyon en Arizona, *B. crocidurae* dans le Sahel.

Il y a une transmission trans-ovarienne des *Borrelia* chez les tiques.

Les FR sont transmises à l'homme par la salive des tiques lors d'un repas sanguin, et par les sécrétions coxales contaminant le site de piqûre.

Les fièvres récurrentes ont une répartition mondiale, à l'exception de l'Australie (tableau I) :

- En Europe et au Maghreb : *B. hispanica*,
- En Afrique de l'ouest, du nord et du nord-est jusqu'en Iran : *B. crocidurae*,
- En Afrique centrale et de l'est : *B. duttonii*
- En Afrique du sud : *B. tillae*,
- En Asie et au Moyen-Orient : *B. persica*, *B. caucasica*, *B. latyschewii* et *B. crocidurae*,
- En Amérique : *B. hermsii*, *B. turicatae*, *B. parkeri*, *B. venezuelensis*, *B. mazzotii*

A Madagascar, la première description de FR à *B. duttonii* date de 1911. Une étude, faite en 1989, ne trouve plus aucune mention de la maladie : les ornithodores semblent avoir disparu de la Grande Ile. Seule *B. duttonii* a un réservoir humain. Les autres sont maintenues dans la nature par des rongeurs réservoirs.

Le tableau I résume les fièvres récurrentes humaines.

Tableau I. Principales fièvres récurrences humaines

Maladie	Géographie	Espèce de Borrelia	Vecteur Habituel	Hôte habituel
Epidemic relapsing fever	Afrique Pérou	<i>B. recurrentis</i>	<i>Pediculus humanus humanus</i>	Humains
East african tick fever	Afrique (centre, est, sud)	<i>B. duttonii</i>	<i>O. moubata</i>	Humains
Fièvre récurrente dakaraise	Maroc, Libye, Egypte, Iran, Turquie, Sénégal, Gambie, Kenya, Tchad	<i>B. crocidurae</i>	<i>O. erraticus</i> sourai	Rongeurs
Fièvre récurrente hispano-nord-africaine	Péninsule ibérique, Afrique du nord, Grèce, Chypre, Syrie	<i>B. hispanica</i>	<i>O. erraticus erraticus</i>	Rongeurs
	Ouest des USA, Canada	<i>B. hermsii</i>	<i>O. hermsi</i>	Rongeurs
	Ouest des USA, Bolivie	<i>B. parkeri</i>	<i>O. parkeri</i>	Rongeurs
	USA (sud-ouest, nord), Canada, Mexique (nord), Bolivie	<i>B. turicatae</i>	<i>B. turicata</i>	Rongeurs
Fièvre à tiques intertropicale nord-américaine	Amérique centrale et du sud	<i>B. venezuelensis</i>	<i>O. rudis</i>	Rongeurs Humains
	Afrique de l'est	<i>B. graingerii</i>	<i>O. graingeri</i>	Rongeurs
	Caucase, Arménie, Iraq, Azerbaïdjan, Géorgie	<i>B. caucasica</i>	<i>O. verrucosus</i>	Rongeurs
	Asie centrale, pays de l'ex-URSS, Iran	<i>B. latyschewii</i>	<i>O. tartarkovski</i>	Rongeurs, tortues
Fièvre récurrente moyen-orientale	Ex-URSS, ouest de la Chine et Kahsmir à l'Iran, Egypte, Syrie, Israël, Inde	<i>B. persica</i>	<i>O. tholozani</i>	Rongeurs, chacals
	Sud des USA, Mexique, Guatemala, Amérique centrale et du sud	<i>B. mazzotii</i>	<i>O. talaje</i>	Rongeurs, chauvesouris oiseaux
	Afrique du sud	<i>B. tillae</i>	<i>O. zumpti</i>	Rongeurs

3. Bactériologie

Toutes les *Borrelia* ont une morphologie pratiquement identique et sont indifférenciables même en microscopie électronique.

En microscopie optique, les *Borrelia* se présentent comme des éléments filiformes, spiralés, aisément colorables par le Fontana-Tribondeau ou le Giemsa. Ce sont des bactéries extracellulaires de 8 à 30 µm de long sur 0,2 à 0,5 µm d'épaisseur, avec une morphologie hélicoïdale comportant 5 à 10 spires irrégulièrement enroulées, mobiles, associant des mouvements de flexion, de rotation et de translation, grâce à un appareil locomoteur entre la membrane cytoplasmique et la membrane externe.

La microscopie électronique a permis d'en préciser la structure et de différencier les *Borrelia* des autres spirochètes

La classification des *Borrelia* était auparavant basée sur les vecteurs (spécificité de l'association à un vecteur) ou sur la pathogénicité pour l'homme et les animaux de laboratoire. Actuellement, la classification est phylogénique grâce aux études des séquences des gènes codant pour l'acide ribonucléique 16S rRNA et la flagelline (protéine associée aux flagelles).

Ces études ont permis de séparer :

- les *Borrelia* du complexe *B. burgdorferi*, transmises par des tiques dures du genre *Ixodes*, responsables de la Maladie de Lyme,
- les *Borrelia*, transmises par des tiques molles, du genre *Ornithodoros*, responsables de fièvres récurrentes.

4. Physiopathologie

L'aspect récurrent est le caractère clinique le plus évident des fièvres récurrentes. Il correspond non pas à l'infection par des souches différentes de *Borrelia*, mais à leur variation antigénique.

Les *Borrelia* détectées chez les malades diffèrent de la souche infectante initiale, comme diffèrent les *Borrelia* des différentes récurrences. Les populations de chaque récurrence sont appelées sérotypes. Le sérotypage est effectué par des anticorps monoclonaux obtenus de patients ou d'animaux infectés. Les antigènes variables déterminant les différents sérotypes des fièvres récurrentes sont des lipoprotéines membranaires de la membrane externe des *Borrelia*, variable membrane proteins ou vmp, divisées en 2 groupes : *variable small protein* (vsp) et *variable large protein* (vlp). Elles ont été particulièrement étudiées chez *B. hermsii*.

Sous l'action des anticorps dirigés contre les vmp, les *Borrelia* disparaissent rapidement du sang. Cependant, quelques jours plus tard, une nouvelle population de *Borrelia* réapparaît dans le sang porteuse d'une protéine de membrane vmp antigéniquement différente de celle exprimée lors du premier accès. Cette variation antigénique est multiphasique et explique les rechutes successives.

Les manifestations cliniques sont moins sévères chez les patients en contact régulier avec une souche que chez les nouveaux venus dans la zone. Ainsi, des populations avaient l'habitude de se déplacer avec «leurs tiques» pour préserver leur immunité. La vlp semble être la cible de la réponse immunitaire.

5. Symptomatologie

Bien que les mêmes symptômes et les mêmes complications se retrouvent dans chaque FR, leur fréquence et leur gravité varient d'un foyer à l'autre.

5.1. Description de la forme «classique »

Après une incubation silencieuse de 3 à 20 jours (moyenne : 7 jours), la maladie débute par un frisson suivi d'une brusque poussée fébrile à 40°C et au-delà. Des céphalées intenses, des myalgies, des arthralgies, des douleurs abdominales sont habituelles, accompagnées d'anorexie, de nausées, de vomissements. Le malade est hébété, sans tymphos, parfois agité. Un rash maculo-papuleux ou pétéchial peut survenir.

A l'examen, on note une langue saburrale, facilement tirée, des conjonctives ictériques ou subictériques, une hépato-splénomégalie sensible.

Après une période de fièvre de quelques jours (1 à 14 jours, 3 jours en moyenne), l'accès se termine par une chute thermique rapide, des crises urinaire et sudorale et une chute tensionnelle.

Suit une période d'apyrexie de 5 à 14 jours (moyenne : 7 jours, extrême : 1 à 63 jours) au cours de laquelle le patient continue à se sentir mal.

En l'absence de traitement, plusieurs récurrences surviennent (1 à 18). La maladie a tendance à perdre sa virulence au cours des récurrences, mais ce n'est pas une règle absolue.

Pendant les accès peuvent survenir des complications :

- hémorragiques : pétéchies et épistaxis, parfois hémorragies d'organes (cerveau, méninges, rétine, rate)
- hépatiques : ictère en règle discret, anomalies biochimiques habituelles
- neurologiques : méningite lymphocytaire aiguë, méningo-encéphalite, myélite, hémiplégie, paralysie des nerfs crâniens (paralysie faciale de type périphérique, paralysies oculomotrices). La paralysie faciale est le signe le plus fréquent chez l'enfant.
- psychiatriques : agitation, prostration, hallucinations, état dépressif ;
- pulmonaires : toux, pneumonie, œdème pulmonaire
- cardio-vasculaires : anomalies ECG (allongement de l'espace QT, extrasystoles ventriculaires), collapsus au moment de la chute thermique, myocardite;
- oculaires : uvéite, iridocyclite, hémorragies rétinienne, névrite rétrobulbaire.

Le taux de mortalité varie de 2 à 5%. Il est élevé surtout chez les enfants et les femmes enceintes. Les décès surviennent par collapsus cardio-vasculaire, insuffisance hépatique grave, hémorragies, lors de la défervescence thermique ou dans les suites d'un traitement antibiotique (réaction de Jarish-Herxheimer) ou par complications obstétricales.

5.2. Fièvres récurrentes chez la femme enceinte. Les complications obstétricales sont en effet fréquentes et graves : risque élevé d'avortements et d'accouchements prématurés, complications maternelles, infection congénitale avec pronostic réservé pour le nouveau-né.

5.3. Formes cliniques selon la *Borrelia* en cause

5.3.1. Dans la FR à *Borrelia recurrentis*, le nombre de récurrences est limité à 1 ou 2. La mortalité spontanée est de 40%, traitée proche de 5%. Des rechutes après traitement sont observées dans environ 2% des cas.

5.3.2. Dans les FR à tiques, il y a un grand nombre de récurrences.

La FR à *B. duttoni* a une incidence annuelle en Tanzanie de 384/1000 chez les enfants de moins de 1 an et de 163/1000 chez les enfants de moins de 5 ans. La mortalité est élevée, elle a le plus mauvais pronostic.

La FR à *B. crocidurae* est en règle bénigne, d'évolution spontanément favorable. Les formes inapparentes sont fréquentes. Son incidence en Afrique de l'ouest est de 11/100 personnes/an. Au Togo, sur 244 patients fébriles, la PCR a été positive pour *B. crocidurae* ou *B. duttoni* dans 10% des cas.

5.4. Les formes associées. Les FR peuvent être associées à une fièvre typhoïde et surtout au paludisme, la co-infection paludisme et fièvre récurrente étant fréquente en zone d'endémie palustre.

5.5. Des spirochètes pourraient persister de façon latente, protégées dans le SNC, avec un risque de réactivation en cas d'immunodépression.

6. Diagnostic

La clinique étant non spécifique, le diagnostic sera souvent une découverte de laboratoire lors de l'examen d'une numération-formule sanguine, d'un frottis ou d'une goutte épaisse demandés pour le diagnostic de paludisme.

La possibilité d'une FR doit être évoquée devant une anamnèse d'épisodes fébriles antérieurs, un ictère, des signes hémorragiques, une éruption cutanée, une méningo-encéphalite, une hépatosplénomégalie, plus ou moins associés.

Le diagnostic différentiel est vaste et englobe paludisme, fièvre typhoïde, arboviroses (dengue, fièvre jaune), rickettsioses, leptospiroses, septicémies, méningites, ...

6.1. Diagnostic biologique non spécifique. Les examens biologiques non spécifiques n'apportent pas d'élément positif au diagnostic. On retient : thrombopénie, hématurie, protéinurie.

6.2. Diagnostic biologique spécifique

6.2.1. Il est basé sur l'**examen microscopique** du frottis sanguin ou de la goutte épaisse colorés au Giemsa ou au May Grunwald Giemsa, examen à répéter ce qui augmente les chances de positivité. Le seuil de positivité de la goutte épaisse est de 10^6 spirochètes/ml, le seuil de positivité du frottis sanguin est de 10^5 spirochètes/ml.

Il faut une étude minutieuse et patiente, car il y a en général peu de *Borrelia* dans les FR à tiques. La sensibilité de l'examen peut être augmentée en utilisant des **techniques de fluorescence**. Le **QBC®**, technique de détection rapide (10 mn), simple, associe la coloration par l'acridine-orange à la centrifugation permettant de séparer les différents constituants du sang. Le QBC® est très utile, permettant de déceler des bactériémies souvent faibles. Les *Borrelia* apparaissent comme de fins filaments fluorescents mobiles avec 8 à 10 spirales régulières. L'observation, immédiatement après la centrifugation, les localise à l'interface de la strate leucoplaquettaire et du plasma. Plus tard, ils migrent dans le plasma. Le seuil de positivité est de 10^3 spirochètes/ml, donc plus sensible que la goutte épaisse ou le frottis sanguin dans le diagnostic des borrélioses.

Frottis ou goutte épaisse et QBC sont les éléments de diagnostic positif utilisés en zones tropicales. Les méthodes diagnostiques suivantes nécessitent des laboratoires spécialisés.

6.2.2. Cultures de *Borrelia*

Limitées aux cultures *in vivo* par inoculation intrapéritonéale à la souris immature, elles sont actuellement réalisées *in vitro* pour certaines *Borrelia* sur milieu de Kelly modifié (MKM) ou milieu Barbour, Stoenner, Kelly II (BSK II). La culture est incubée à 33°C et examinée chaque jour à la recherche de spirochètes. La culture est déclarée négative au bout de 4 semaines.

6.2.3. Sérologie. Différentes techniques sont utilisées : immunofluorescence, ELISA, Western-Blot jusqu'ici peu performantes à la différence de la sérologie de la Maladie de Lyme. La sérologie GIpQ permet actuellement de différencier les FR et Maladie de Lyme

6.2.4. Amplification génique. La longueur des délais des cultures et la performance limitée de la sérologie font tout l'intérêt de l'amplification génique (PCR). Les techniques de biologie moléculaire permettent une identification des espèces par l'étude comparative des séquences de gènes codant pour l'ARN 16S (gène *rrs*) ou la flabelline.

7. Traitement

7.1. Il est basé sur l'antibiothérapie : les antibiotiques utilisés sont les cyclines, le chloramphénicol, la pénicilline, l'érythromycine.

Les traitements sont actuellement prescrits en dose unique : doxycycline 200 mg, minocycline 200 mg, tétracycline 500 mg per os ou 250 mg IV.

Chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 8 ans : érythromycine 500 mg per os, pénicilline procaïne 1 000 000 unités IM, chloramphénicol 500 mg per os ou IV.

Dans les formes neurologiques, la fréquence des rechutes avec un traitement par dose unique (20%) nécessite un traitement prolongé par la pénicilline G ou les C3G pendant 10 à 14 jours, par analogie avec la neuroborreliose de Lyme.

7.2. Risque de réaction de Jarish-Herxheimer (R-JH)

La R-JH est surtout fréquente dans la FR à poux (jusqu'à 80%), plus rare dans les FR à tiques, sauf à *B. duttoni* (jusqu'à 60%). En fait, des études faites aux USA montrent la fréquence de la R-JH dans les FRT : 54% avec *B. hermsii*.

La R-JH est caractérisée par l'exacerbation brutale des signes 1 à 2 heures après la prise de médicaments. Elle est marquée au début par des frissons durant 10 à 30 mn, avec tachycardie, tachypnée, hypotension artérielle, puis, à la fin des frissons, par une poussée fébrile à 40°C. La chute de la température s'accompagne de sueurs et d'une chute de la tension artérielle.

La physiopathologie de la R-JH est mal connue et le traitement mal codifié. Les corticoïdes n'ont pas d'action.

La mortalité est élevée : 5% dans la R-JH de la FR à *B. recurrentis*.

8. Prévention

Dans la FR à poux : lutte contre les poux.

Dans les FR à tiques : prévention contre les piqûres de tiques :

- tiques domestiques : amélioration de l'habitat, pulvérisations intra-domiciliaires ;

- tiques nidicoles : éviter les contacts «accidentels» avec les tiques au cours de camping, safaris, randonnées ; porter des vêtements longs, utiliser des répellents (DEET sur la peau, perméthrine sur les vêtements) et des moustiquaires, mettre les pieds des lits, situés à distance des parois des maisons, dans des récipients contenant une solution acaricide.

Références

- Aubry P., Renambot J., Teyssier J., Buisson Y., Granic C., Brunetti G., Dano P., Bauer Ph. Les borrélioses à tiques au Sénégal. A propos de 23 observations. *Dakar Médical*, 1983, 28 : 413-420.
- Goubau P. Relapsing fever. A review. *Ann. Soc. Belge. Med. Trop.* 1984, 64, 335-364.
- Rodhain F., Fontenille D., La récurrente à tiques malgache : une affection éradiquée ? *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1989, 82 : 192-198.
- Schwan T.G., Schrumpf M.E., Hinnebusch B.J., Anderson (Jr) D.E., Konkei M.E. GIpQ : an antigen for serological discrimination between relapsing fever and Lyme borreliosis. *J. Clin. Microbiol.*, 1996, 34, 2483-2492.
- Raoult D., Roux V. The body louse as a vector of reemerging human diseases. *Clin. Infect. Dis.* 1999, 29 : 888-911.
- Parola P., Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infections threat. *Clin. Inf. Dis.* 2001, 32 : 897-928
- Parola P., Raoult D. Fièvres récurrentes. *Encycl. Med. Chir.* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris). Maladies infectieuses, 8-039-P-10, 2001, 9 p.
- Hovette P., Aubron C., Perrier-Gros-Claude J.D., Schieman R., N'Dir M.C., Camara P. Intérêt du Quantitative Buffy Coat (QBC®) dans la coinfection borréliose-paludisme. *Med. Trop.* , 2001, 61 : 196-197.
- Fritz C.L., Bronson L.R., Smith C.R., Schriefer M.E., Tucker J.R., Schwan T.G. Isolation and characterization of *Borrelia hermsii* associated with two foci of tick-borne relapsing fever in California. *J. Clin. Microbiol*, 2004, 42 : 1123-1128.
- Aubry P. Fièvres récurrentes. In *Epidémiologie des maladies parasitaires. Tome 4. Affections provoquées ou transmises par des arthropodes.* Editions Médicales Nationales. C. Ripert coordonnateur, 2007, pp. 239-252.
- Socolovschi C., Doudier B., Pages F., Parola P. Tiques et maladies transmises à l'homme en Afrique. *Med. Trop.*, 2008, 68, 119-133.
- Académie nationale de Médecine, séance du 20 septembre 2016.