

Remerciements :

Je tiens à remercier l'ensemble des personnes qui ont permis à ce mémoire de voir le jour et plus particulièrement :

- le Professeur MALVY Denis qui m'a encouragé à traiter ce sujet dès le projet et qui malgré son emploi du temps chargé préside le jury.
- le Docteur GAUZERE Bernard-Alex d'avoir accepté avec enthousiasme d'être le rapporteur de ce travail.
- le Docteur CAMUSET Guillaume pour ses conseils en tant que directeur de mémoire et sa disponibilité.
- le Docteur JAUBERT Julien pour l'encadrement durant le stage de Biologie.
- le Docteur Julien JAUBERT pour l'encadrement durant le stage de Biologie.
- le Docteur Frédéric PAGES, Laurent FILLEUL, Pascal VILAIN, Elsa BALLEYDIER et l'ensemble de l'équipe de la CIRE pour leur participation active à ce travail et leur bonne humeur.
- le Professeur René MIGLIANI et les Docteurs Thierry PISTONE, B. PORTAL et Marie-Christine RECEVEUR pour leur présence au sein du jury.

- à Mesdames ESTAGER Muriel et BENMAHI Nassima pour leur réactivité et leur envie de faciliter les démarches administratives.

À mon épouse Jeane et mes enfants Jeremy, Jessica, Jimmi et Jawad pour leur sou

Table des matières :

Liste des abréviations :	3
1/ Introduction :	4
1-1 <u>L'île de La Réunion :</u>	5
1-1-1 <i>Géographie.</i>	
1-1-2 <i>Les climats.</i>	
1-1-3 <i>Étude entomologique réunionnaise.</i>	
1-1-4 <i>Les territoires de santé à La Réunion..</i>	
1-2 <u>Généralités sur le Typhus Murin :</u>	9
1-3 <u>Objectif de l'étude.</u>	
2/ Matériel et méthodes :	13
2-1 <u>Méthodologie.</u>	
2-2 <u>Les données.</u>	
3/ Résultats :	17
3-1 <u>Critères épidémiologiques.</u>	
3-2 <u>Symptomatologie clinique.</u>	
3-3 <u>Caractéristiques biologiques.</u>	
3-4 <u>Traitements.</u>	
3-5 <u>Evolution.</u>	
4/ Discussion :	28
4-1 <u>Saisonnalité, répartition géographique et exposition.</u>	
4-2 <u>Tableau clinico-biologique du Typhus murin.</u>	
4-3 <u>Emergence ou diagnostic sous estimé ?</u>	
5/ Conclusion :	33
6/ Bibliographie :	34
7/ Annexes : <i>fiche clinico-biologique :</i>	36

Liste des abréviations :

ADN : Acide Desoxyribonucléique

CIRE : Cellule interrégionale d'Epidémiologie

CNEV : Centre national des Vecteurs

CNR : Centre National des Rickettsioses

DDS : Date de début des signes

FTD : *Fever Tropical Disease*

GHSR : Groupe Hospitalier Sud Région

IFA : Immunofluorescence

IgM : Immunoglobine M

IgG : Immunoglobine G

LDH : lactate déshydrogénase

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

TM : Typhus murin

USIC : Unité de soins intensifs de cardiologie

1/ Introduction :

Ce mémoire a été réalisé dans le cadre de la deuxième année de Capacité de Médecine Tropicale organisée par l'Université de Bordeaux. Il traite du Typhus murin (TM) autochtone à la Réunion. L'île a vu ses premiers cas identifiés au mois d'avril 2012. Depuis la liste s'est allongée et nous comptabilisons à ce jour 47 patients. Chaque année 200 à 300 cas de syndromes dengue-like ou fièvres inexplicables sont observées et signalés aux autorités sanitaires réunionnaises. Chez seulement 10 à 15% d'entre eux on retrouve une étiologie (syndrome dengue, chikungunya, zika, leptospirose, fièvre Q, etc.).

Le TM est une zoonose endémique dont l'agent infectieux est *Rickettsia typhi* (*R. typhi*). Cette bactérie est classée dans le groupe Typhus. Le tableau clinico-biologique n'est pas spécifique ce qui probablement sous-estime le diagnostic. Une étude entomologique de 2014-2015 a localisé le vecteur principal, la puce *Xenopsyllia cheopis* dans l'île. La distribution des puces est hétérogène à La Réunion.

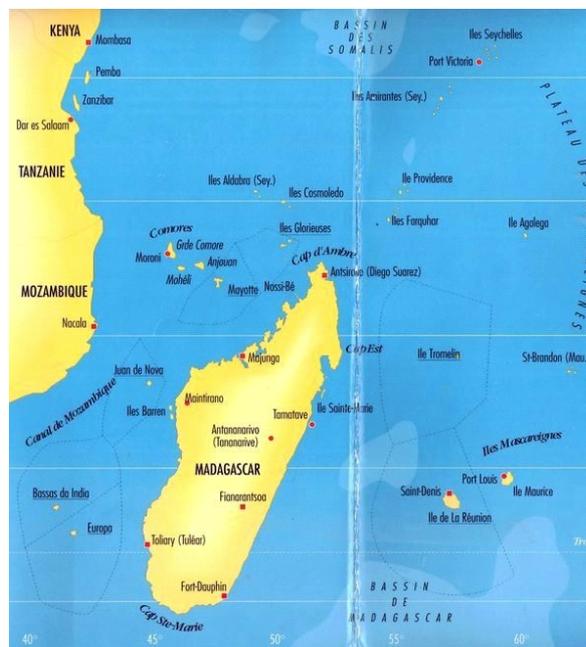
Dans un premier temps nous présentons des généralités sur l'île de la Réunion et le TM, puis nous présentons un travail rétrospectif descriptif de cas cliniques de TM autochtones diagnostiqués entre janvier 2011 et février 2016. L'analyse que nous avons réalisée a pour objectif de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques du TM à La Réunion. Ceci afin de mieux appréhender cette maladie et d'élaborer pour les praticiens un outil d'aide au diagnostic du TM devant une fièvre prolongée sans notion de voyage. La deuxième partie du travail est consacrée à la discussion des résultats observés en les comparant aux données de la littérature sur le sujet.

1-1 L'île de La Réunion :

- Géographie :

La Réunion est une région monodépartementale ultramarine française de l'archipel des Mascareignes qui comprend également l'île Maurice et Rodrigues. C'est une île volcanique montagneuse d'une superficie de 2500 km² située dans l'hémisphère sud par 21°5' de latitude sud et 55°30' de longitude est. Elle se localise dans l'océan Indien à 800 km à l'est de Madagascar et 200 km à l'ouest de l'île Maurice.

Figure 1.



source Wikipédia.

- La démographie :

Au 1^{er} janvier 2012, la population de l'île était estimée à 837868 habitants.

L'île se place au 90^{ème} rang des départements français par la taille et au 30^{ème} rang par la population. La population réunionnaise continue d'augmenter d'environ 10 000 personnes par an en raison de l'excédent des naissances sur les décès. Elle pourrait dépasser le million d'habitants à l'horizon 2030. La représentation féminine est majoritaire (51,5%).

Les données démographiques de la population réunionnaise en 2012 :

Tableau 1.

Répartition de la population par tranche d'âge au recensement de 2012			
moins de 20 ans	de 20 ans à 59 ans	60 ans ou plus	Total
276 691	454 766	106 411	837 868
33,0%	54,3%	12,7%	100%

Répartition géographique de la population réunionnaise en 2012			
Nord	Est	Sud	Ouest
201088 hab	117301 hab	301632 hab	218845 hab
24%	14%	36%	26%

Source Wikipédia.

- *Les grandes caractéristiques du climat réunionnais :*

La Réunion présente un climat de type tropical humide. La diversité de ces paysages avec de hautes montagnes induit de fortes différences microclimatiques. Sa situation très océanique modère les températures.

Il existe deux saisons marquées à La Réunion :

- la saison " des pluies " entre décembre et fin mars.
- la saison " la sèche " plus longue débute au mois de mai pour s'achever au mois de novembre.

*Pluviométrie : La pluviométrie à La Réunion est marquée par une forte disparité entre l'est et l'ouest de l'île. On distingue la côte sous le vent de la côte au vent. La côte au vent (à l'est) reçoit les alizés de face qui lui apportent les masses d'air humide à l'origine des précipitations. La côte sous le vent (à l'ouest) est protégée par le relief, elle est beaucoup plus sèche. Les précipitations à La Réunion constituent un phénomène remarquable à l'échelle mondiale. L'île détient en effet tous les records mondiaux de pluviométrie entre 12 heures et 15 jours.

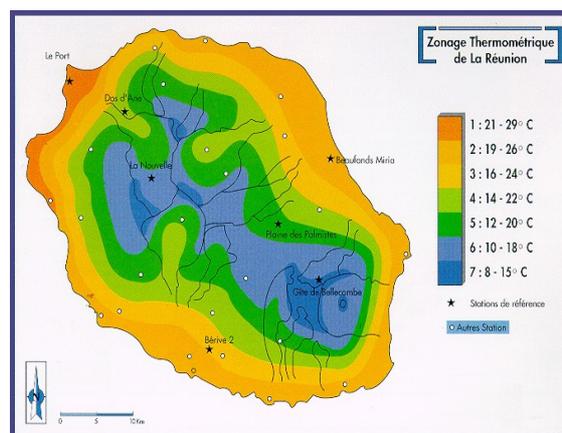
Figure 2.



Source: Wikipédia

*Températures : les températures à La Réunion sont relativement chaudes même pendant l'hiver austral et varient fortement en fonction des secteurs et du relief. L'île bénéficie d'un ensoleillement assez fort. La température moyenne au niveau de la mer est de 24°C durant le mois le plus frais (août) et de 30°C durant le mois le plus chaud (février). En altitude, le thermomètre peut afficher jusqu'à 0°C.

Figure 3.



Source: Wikipédia

Le climat de haute montagne existe même sous les tropiques.

- *Étude entomologique Réunionnaise :*

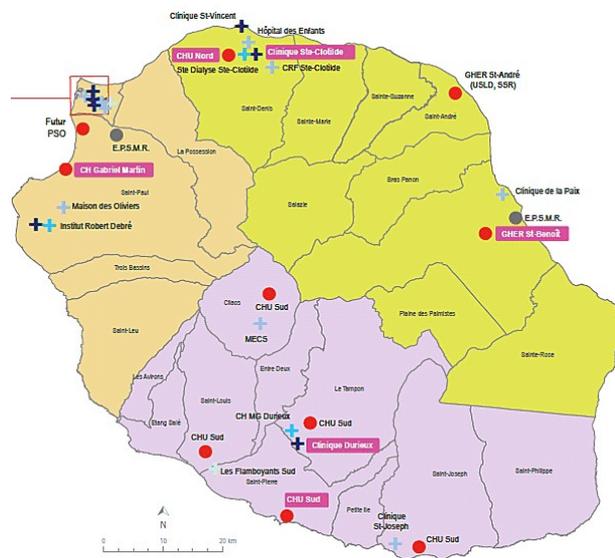
Une étude zoologique récente (2014-2015) effectuée à La Réunion, menée par le CNEV et l'IRD [8,17] a démontré la présence de puces de type *X. cheopis*, *X. brasiliensis* chez des rongeurs (*R. rattus*, *R. norvegicus*, *M. musculeus*). Leur répartition géographique est contrastée car plus de 80% des puces ont été collectées dans l'ouest de l'île. Aucune des puces du genre *Xenopsylla* n'a été retrouvée dans l'est. L'analyse de *X. cheopis* a dévoilé qu'elles hébergeaient des bactéries type *R. typhi* (taux d'infection 2,3%). L'observation a été réalisée pendant douze mois et a mis en évidence une saisonnalité marquée avec des indices d'infestation (*Specific Flea Index*, *Percentage Incidence Index*, *Total Flea Index*) plus importants en saison humide qu'en saison sèche. Les puces provenaient de la zone supposée de transmission du TM autochtone.

-*Les territoires de santé à La Réunion :*

Les trois territoires de La Réunion sont représentés par les zones géographiques suivantes:

- Nord-Est : de Saint Denis à Sainte Rose (38% de la population).
- Ouest : de la Possession à Saint-Leu (26% de la population).
- Sud : des Avirons à Saint-Philippe (36% de la population).

Figure 4.



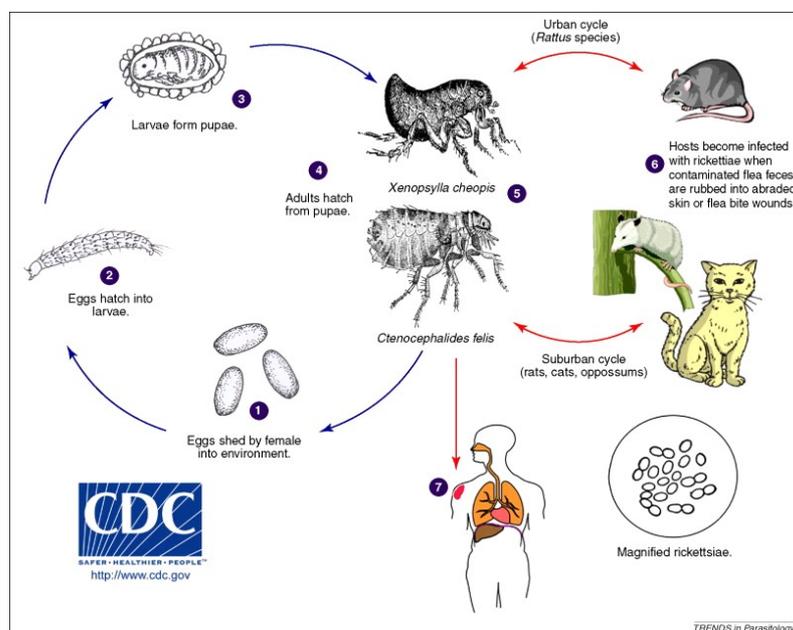
source URML

1-2 Le typhus murin :

- Physiopathologie :

le typhus murin (TM) connu aussi sous le nom de typhus endémique, typhus des savanes et typhus nautique est une zoonose bactérienne ubiquitaire dont l'agent infectieux est *Rickettsia typhi* (ex *R. mooseri*). Cette bactérie gram négatif est intracellulaire obligatoire. La Taxonomie a classé *R. typhi* dans les rickettsioses du groupe Typhus qui inclut aussi *R. prowazekii* responsable du typhus épidémique. Le principal vecteur du TM est la puce du rat nommée *Xenopsylla cheopis* (*X. cheopis*). D'autres comme celle du chat (*Ctenocephalides felis*) ou celle de la souris (*Leptopsyllia segnis*) sont également des agents causaux. Les rats (*Rattus rattus*, *Rattus norvegicus*) sont les principaux réservoirs et servent à amplifier *R. typhi* [5,9]. D'autres vertébrés comme certains opossums aux États Unis, les chats, les musaraignes sont considérés comme des hébergeurs potentiels. *X. cheopis* reçoit *R. typhi* lors d'un repas sanguin. Les humains sont des hôtes accidentels. Ils se contaminent par les déjections des puces. *R. typhi* pénètre dans l'organisme humain avec les lésions cutanées occasionnées par le grattage ou par l'inhalation ou par les voies muqueuses (entrée conjonctivale) et probablement par la piqûre.

Figure 5. Le cycle de transmission :



Source CDC.

- *La distribution :*

La répartition du TM est mondiale (Espagne, Grèce, États Unis, Hawaï, Nouvelle Zélande, Hong Kong, Asie du sud Est, Afrique de l'est, l'Indonésie....) [5,9]. La majorité de cas est rapportée en zones tropicales et aux alentours de zones portuaires. Les rats infestent les navires et les entrepôts. En pays de savane, les feux de brousse les obligent à fuir et trouver refuge dans les villages ce qui augmente le risque de contact entre les humains et les rongeurs.

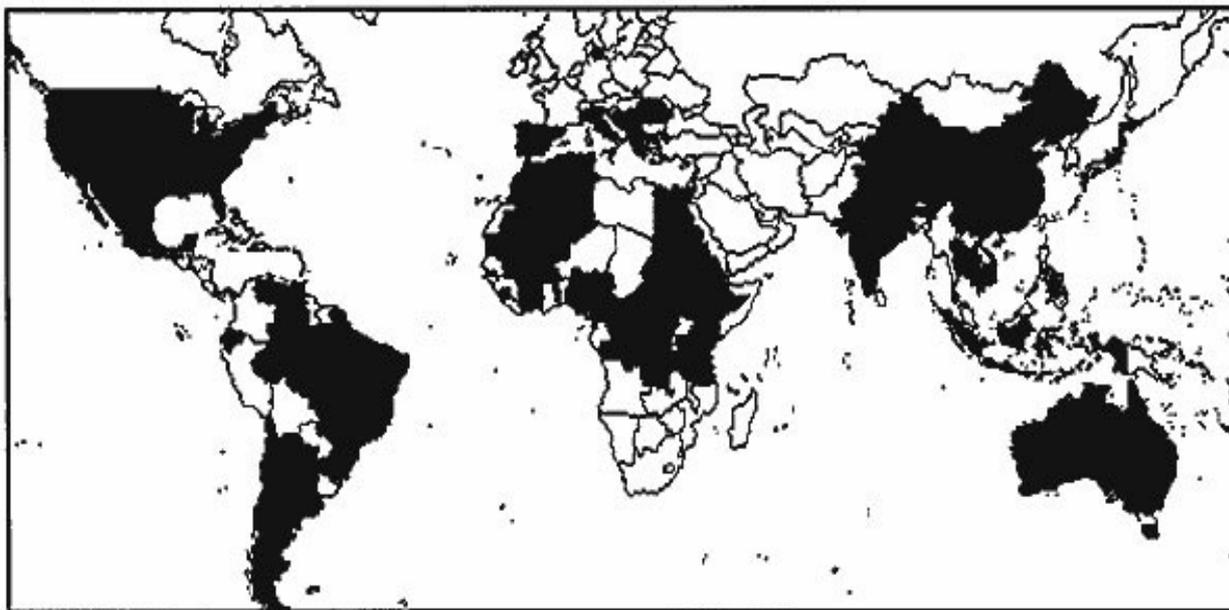


Figure 6. La répartition mondiale du typhus murin.

- *Signes cliniques :*

Le TM est habituellement une maladie peu sévère. Sa période d'incubation est de 7 à 14 jours. L'apparition de la maladie est relativement brutale avec des symptômes non spécifiques. Elle peut mimer d'autres pathologies infectieuses ce qui en rend le diagnostic difficile. La fièvre prolongée inexpliquée en est le principal symptôme, associé à des céphalées, une asthénie et parfois une éruption maculo-papulaire. Ce signe cutané est observé vers la fin de la première semaine. L'éruption survient au niveau du tronc et évolue vers la périphérie épargnant les paumes des mains et les plantes des pieds. Elle peut présenter rarement des composantes pétéchiales. La triade fièvre-céphalée-éruption est un signe précieux mais pas toujours retrouvée (dans moins de la moitié des cas) [1,9,20]. Le cortège digestif comprenant nausées, vomissements, diarrhée et organomégalie peut compléter le tableau clinique. Il peut survenir des complications néphrologiques (insuffisance rénale), cardiaques (myocardite, troubles du rythme), ophtalmologiques (uvéite, conjonctivite, myodesopsie), neurologiques (confusion, ralentissement idéomoteur, syndrome méningé, etc.) et pulmonaires de type pneumopathie interstitielle [5,9]. Les traces de piqûres sont rarement retrouvées.

- *Les diagnostics différentiels :*

Devant des signes cliniques peu spécifiques, le diagnostic différentiel se pose avec les infections virales, les infections à spirochètes, les infections bactériennes et parasitaires et d'autres étiologies non infectieuses type toxidermie [5]. Cependant les notions d'exposition à des animaux à risques, de type d'activités et de séjours dans des zones géographiques déterminées doivent faire évoquer le diagnostic.

- *Le diagnostic biologique :*

*La biologie standard n'est pas spécifique, les anomalies les plus fréquemment rencontrées sont une cytolyse hépatique, une thrombopénie, une élévation des lactates déshydrogénases et une lymphopénie [1,3,9].

*Sérodiagnostic des rickettsioses : les premiers tests utilisés étaient basés sur la réactivité croisée entre *Proteus vulgaris* OX19 et les rickettsies du groupe typhus. Cette méthode est toujours d'actualité en Asie et dans certains pays africains [5,9]. La technique d'immunofluorescence indirecte (IFA) constitue la technique de référence pour le sérodiagnostic des rickettsioses. Elle est sensible et spécifique. Cependant elle montre des limites par la présence de réactions croisées entre les différentes espèces. Les anticorps IgM apparaissent au cours de la première semaine suivant le début des signes. Ils peuvent rester négatifs jusqu'au 15^{ème} jour de la maladie. Les anticorps IgG sont généralement détectables une à deux semaines après le début de la date des signes. Ils sont à leur apogée en 1 à 2 mois pour décroître ensuite. A la suite d'un traitement rapide à base de doxycycline ou de chloramphénicol les titres d'anticorps décroissent jusqu'à un taux indétectable en 8 à 11 mois. En cas de rechute ou d'immunisation préalable ou de traitements antibiotiques retardés les IgG demeurent élevés plus d'un an après le début des symptômes. Toutefois il est important de noter qu'il existe des réactions croisées avec *R. prowazekii*, agent du typhus épidémique ainsi qu'avec les antigènes du groupe de fièvre tachetée (*R. felis*, *R. rickettsii*) [9,12,16].

*Le test Western Blott :

Il permet l'identification d'espèce en détectant les protéines spécifiques des différentes rickettsies à partir de sérum ou de biopsie cutanée. Il est coûteux et reste un test de confirmation [9,16].

*La PCR :

Il s'agit d'un procédé sensible et spécifique utilisé pour la détection et l'identification des rickettsioses. L'analyse de biologie moléculaire se fait à partir du sang, du plasma et des tissus en utilisant des sondes spécifiques de gènes de *R. typhi* [16,18]. Elle se positive dès les premiers jours jusqu'à la fin de la première semaine.

*La culture : elle est réservée aux laboratoires spécialisés.

- *Au niveau thérapeutique :*

Le traitement doit être commencé dès la suspicion clinique. Le bénéfice est supérieur aux risques. Il est bien codifié. Les tétracyclines et les fluoroquinolones sont en première ligne du traitement antibiotique. La doxycycline est utilisée en pratique courante car son efficacité est démontrée en abaissant la durée de la fièvre. Les posologies sont de 200 mg par jour chez l'adulte et l'enfant de plus de 45,4 kilogrammes. La prescription est de 2,2 milligrammes par kilogrammes par jour pour un poids inférieur à 45,4 kilogrammes[16]. Les macrolides peuvent être utilisés en cas d'allergie aux tétracyclines. Certains auteurs préconisent 7 jours de traitement et d'autres de poursuivre l'antibiothérapie pendant 48 heures après l'apyrexie.

- *Mesures environnementales :*

Elles sont indissociables du traitement antibiotique et elles doivent être mises en place de façon concomitante. Les points essentiels sont l'amélioration de l'habitat, la meilleure gestion des déchets et le stockage des aliments. La sensibilisation des populations dans les zones à risque est un autre axe de la prévention. L'utilisation de raticide s'accompagne d'un traitement par insecticide. La lutte chimique se justifie dans un contexte épidémique [8,17].

- *Evolution :*

Le TM est habituellement une maladie aiguë qui dans la majorité des cas passe inaperçue. L'évolution est le plus souvent favorable. Cependant les complications sus-citées peuvent survenir. 10% des patients sont admis en réanimation ou en services de soins intensifs. Le taux de mortalité peut atteindre 2 à 4% en l'absence de diagnostics précoces et surtout de traitements adaptés [5,9].

Le déficit en G6PD et l'âge avancé seraient deux facteurs péjoratifs de la maladie et susciteraient des formes graves voire létales.

Nous proposons par l'étude qui suit, d'identifier les caractéristiques du TM autochtone à La Réunion.

1-3 Les objectifs de l'étude :

- Identifier et caractériser (épidémiologiquement, cliniquement et biologiquement) les cas humains de typhus murin autochtones à La Réunion.
- Identifier la distribution et une éventuelle saisonnalité de cette maladie.
- Elaborer une fiche clinico-biologique du TM pour aider les praticiens devant une fièvre prolongée inexplicée à La Réunion sans notion de voyage.

3/ Matériels et méthodes

Cette étude est descriptive et rétrospective. Elle analyse les cas cliniques de TM autochtones à La Réunion vus en consultation ou hospitalisés dans un des quatre hôpitaux de La Réunion entre le mois de janvier 2011 et le mois de février 2016. Notre travail s'est fait à partir des dossiers cliniques et des questionnaires épidémiologiques de la CIRE. Nous avons retenu comme éléments les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques du TM autochtone à la Réunion.

3-1 Méthodologie :

-Protocole d'inclusion :

Ont été inclus tous les patients n'ayant pas voyagé dans les trois mois précédant la date de début de signes et qui ont présenté une fièvre prolongée supérieure à 7 jours associée à :

- la présence d'anticorps spécifiques (IgM ou IgG) sur un ou deux prélèvements réalisés à au moins 15 jours d'intervalle et/ou
- un Western Blott positif et/ou
- une PCR positive pour *Rickettsia typhi*.

Les autres diagnostics (leptospirose, chikungunya, paludisme, fièvre Q, toxoplasmose, Dengue, EBV et hépatites) sont écartés par des sérologies et/ou des PCR spécifiques négatives.

- Cas probables/ cas confirmés :

*Cas probable : patient présentant des signes cliniques et biologiques suspects de TM autochtone avec une sérologie montrant des IgM *R. typhi* (en présence ou non d'IgG) sur un seul des deux prélèvements.

*Cas confirmé :

- cas suspect présentant une séroconversion en IgG *R. typhi* sur une deuxième sérologie à au moins 15 jours de la première qui montrait des IgM positive sans IgG.
- ou cas suspect présentant une augmentation des IgG *R. typhi* par un facteur 4 entre les deux sérologies réalisées à au moins 15 jours d'intervalle.
- ou cas suspects pour lequel la première sérologie positive en IgM *R. typhi* (en présence ou non d'IgG) est confirmée par Western Blott au CNR dans l'attente ou devant l'absence de la deuxième sérologie.
- ou cas suspects pour lequel le CNR et /ou le laboratoire du GHSR rend une PCR *R. typhi* positive sur le premier sérum ou confirme un cas probable.

- Plusieurs laboratoires ont contribué à cette analyse biologique :

*Le laboratoire du GHSR réalise les sérologies et la PCR *R. typhi* :

- l'immunofluorescence indirecte (IFA) IgM et IgG de *Rickettsia* de *Focus Diagnostic Cypress* (USA) est une procédure dit en «sandwich». Ce test biologique est prévu pour la détection et la semi-quantification d'anticorps humains de classes IgM et IgG contre les *rickettsias* de la Fièvre tachetée et du groupe Typhus. Il est une aide au diagnostic in vitro des maladies causées par ces organismes. Il utilise des antigènes de *R. rickettsii* et *R. typhi* inactivés.

Le test se déroule de la manière suivante :

- Première étape : tous les sérums des patients sont dilués dans du Diluant de sac Vittelin d'œuf de poulet. Les sérums dilués sont ajoutés sur une lame en contact avec le substrat et incubés selon les instructions du fabricant. Après l'incubation les lames sont lavées en tampon phosphate salin ce qui élimine les anticorps du sérum non couplés.

- Deuxième étape : chaque puits d'antigène est recouvert par un anticorps contre les Ig humaines et couplé à la fluorescéine. La lame est incubée afin de laisser les complexes Ag-Ac réagir avec les anti-immunoglobulines humaines couplées à la fluorescéine. Après lavage, séchage et montage la lame est observée au microscope à fluorescence.

Une réaction est dite positive par la présence de corps de *Rickettsia* présentant une fluorescence vert-pomme cytoplasmique contre un bruit de fond de matrice de sac vitellin rouge-orange. Les points de titration semi-quantitatifs sont obtenus en testant des dilutions en série d'échantillons positifs.

L'interprétation des lames revient à lire l'intensité de la fluorescence des corps de *Rickettsia* sur chaque dépôt comme suit:

*2 à 4+ : fluorescence verte pomme modérée à intense des corps de *Rickettsia*.

*1+ : fluorescence faible mais certaine équivalente à celle observée dans le contrôle positif à son point de titration de référence.

*négative : pas de fluorescence ou fluorescence égale à celle observée dans le puits contrôle négatif.

La réciproque de la plus haute dilution du sérum donnant une fluorescence 1+ des corps de *Rickettsia* est appelée le point de titration.

Pour les anticorps IgM, les points de titration de 1/64 et plus sont considérés comme évidence d'une infection récente ou une infection en cours par des bactéries du groupe *Rickettsia*. Une titration inférieure à 1/64 ne suggère pas d'infection récente. Pour les anticorps IgG, les points de titration de 1/256 et plus sont considérés comme évidence d'une infection récente ou en cours. Entre 1/64 et inférieure à 1/256 cela suggère soit une infection à un moment indéterminé soit une infection passée ou soit une réponse précoce à une infection récente d'autant plus s'ils sont associés à des IgM. Les IgG multipliés par 4 entre deux sérums prélevés à 2 semaines d'intervalle marque une infection à *Rickettsia*.

- *Spécificité de groupe* : la réactivité des anticorps contre les antigènes de *Rickettsia* est spécifique du groupe. Celle contre l'antigène *R. typhi* doit être considéré comme réactive contre le groupe Typhus car l'infection à *Rickettsia prowazekii* induit aussi la production d'anticorps réactifs avec *R. typhi*. La réactivité croisée intra groupe reste faible: les titres de réactivité croisée sont au moins 16 fois plus faibles que les titres spécifiques des groupes.

- La PCR des rickettsioses se pratique au GHSR. Elle est inscrite dans le cadre de la PCR Multiplex (FTD : *Fever Tropical Disease core*). C'est un test de détection qualitatif in vitro de plusieurs infections bactériennes, virales, parasitaires rencontrées sur l'île de La Réunion. Il est possible par la détection d'ADN spécifique de diagnostiquer une infection à chikungunya, au virus de la dengue, au virus *West-Nile*, une leptospirose, une salmonellose, un paludisme à *plasmodium* et les rickettsioses.

*Des Laboratoires nationaux :

- Biomnis Lyon : dépistage des immunoglobulines totales de *Rickettsia typhi*, si elles sont positives (seuil > à 320) une recherche qualitative des IgM est effectuée. La technique utilisée est l'immunofluorescence indirecte.

- Centre National de référence des Rickettsioses de Marseille :

La sérologie est effectuée par immunofluorescence indirecte. Elle recherche des anticorps spécifiques de *R. typhi*. Le point de titration des IgM est de 1/64, en dessous la valeur ne suggère pas une infection récente. Le seuil de titration pour les anticorps IgG est supérieur ou égal à 1/128. Un point de titration inférieur signifie l'absence d'infection récente. Entre ces deux valeurs, il s'agit d'une infection à un moment donné, soit d'une infection passée soit d'une réponse précoce à une infection récente.

La technique de Western blott.

PCR : tous les tests de PCR actuellement utilisés ont été développés au sein du CNR, sont validés et ont fait l'objet de publications scientifiques internationales. L'ADN des échantillons est extrait à l'aide de robots et les réactions de PCR réalisées à l'aide de thermocycleurs. Pour chaque réaction de PCR, un témoin positif et un témoin négatif sont utilisés.

2-3 Traitement des données :

Les données cliniques et biologiques ont été recueillies à partir des dossiers-patients papiers et informatiques dans les services concernés des différents hôpitaux de l'île (GHSR, Centre hospitalier Gabriel Martin, Centre hospitalier Félix Guyon).

Les données épidémiologiques ont été soustraites de questionnaires standardisés édités et remplis par les épidémiologistes de la CIRE Océan Indien (géolocalisation, caractéristiques de l'environnement, expositions à des animaux, contacts avec des puces, activités dans les 15 jours précédant l'apparition des signes, notion de dératisation dans les semaines précédentes).

L'analyse des données de la base EpiData a été faite à partir du logiciel EpiData *analysis*. Les diagrammes ont été réalisés à partir du logiciel Microsoft Excel.

- Biais de recueils de données :

Nous avons rencontré pour certaines questions biologiques et épidémiologiques un taux de non-réponse important.

3/ Résultats :

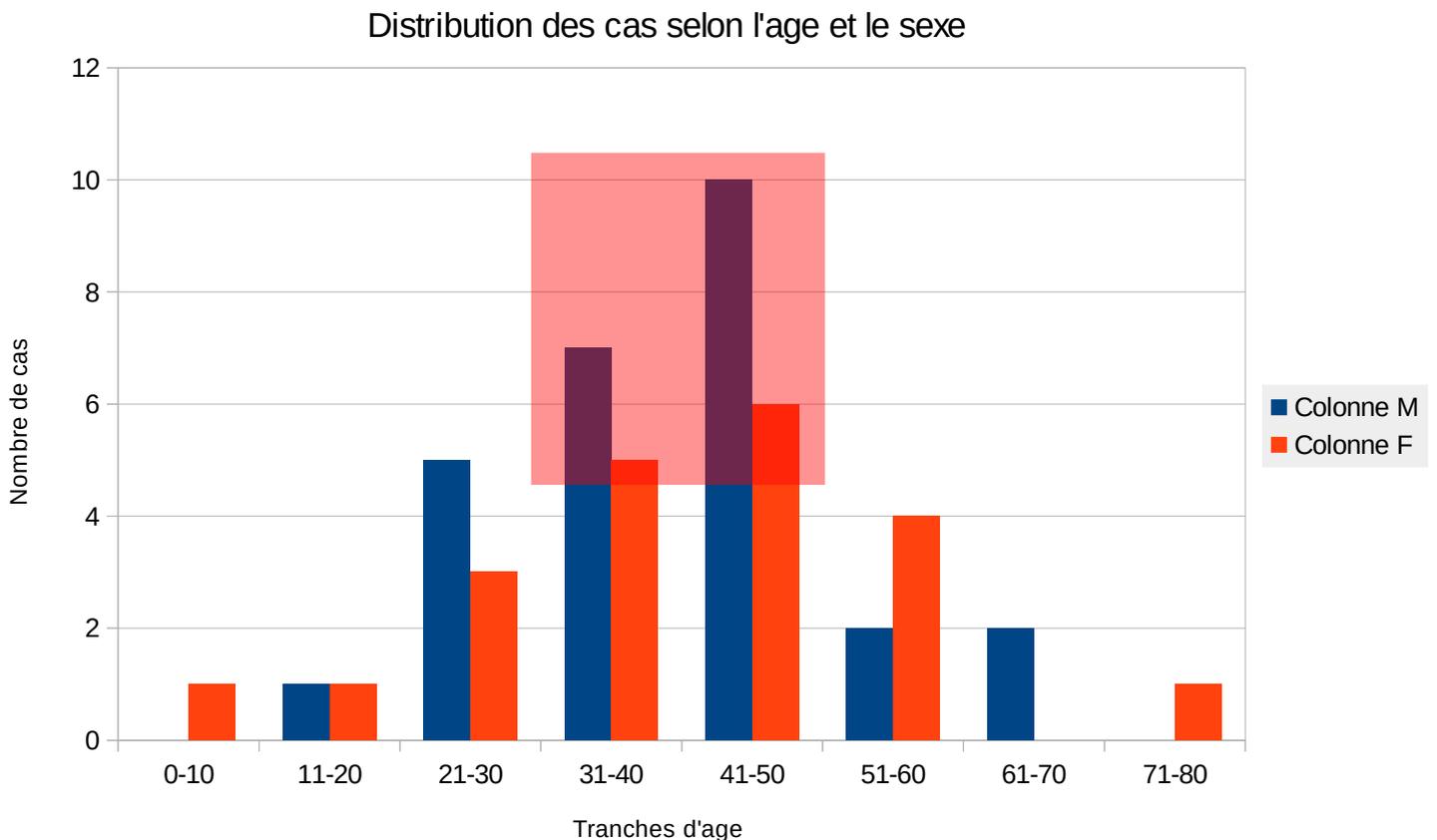
3-1 Critères épidémiologiques :

Nous avons inclus 47 patients (38 cas confirmés et 9 cas probables) : 26 hommes et 21 femmes, deux d'entre elles étaient enceintes (12 SA et 37 SA). Le sex-ratio est égal à 1,2.

- L'âge :

La moyenne d'âge est de 41 ans et 3 mois avec des âges extrêmes de 6 à 80 ans (médiane = 41 ans).

Figure 7.



- Distribution temporelle des cas :

Figure 8.

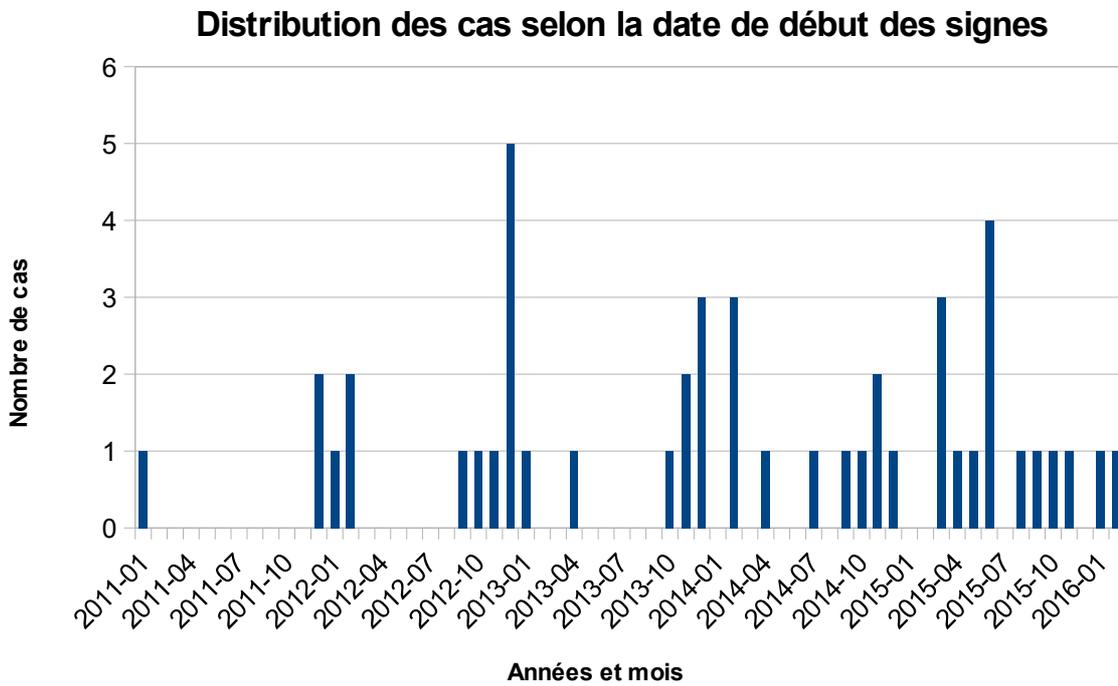
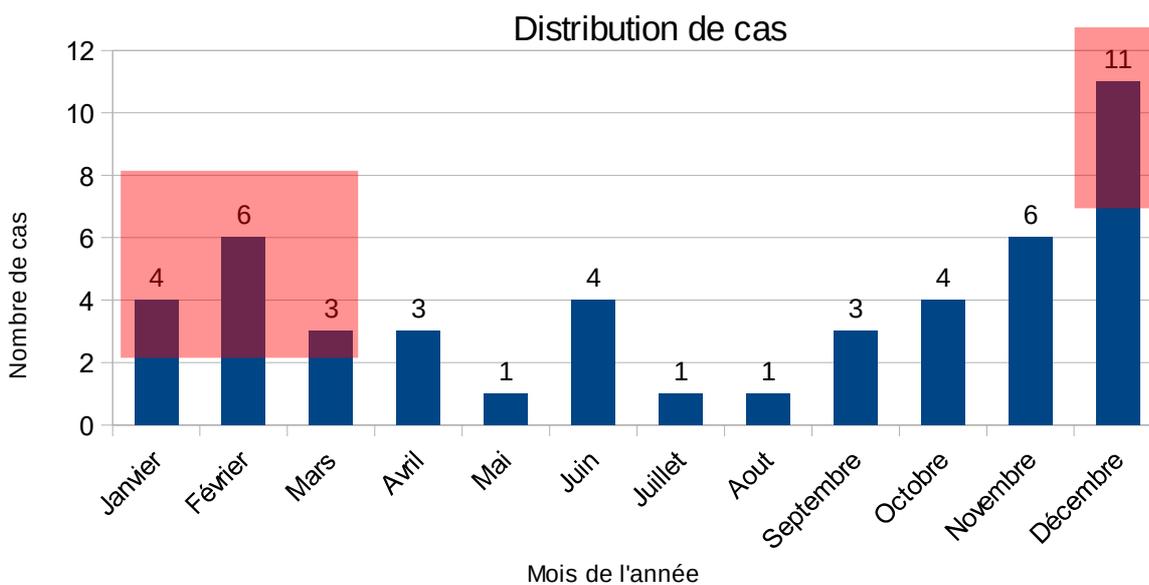


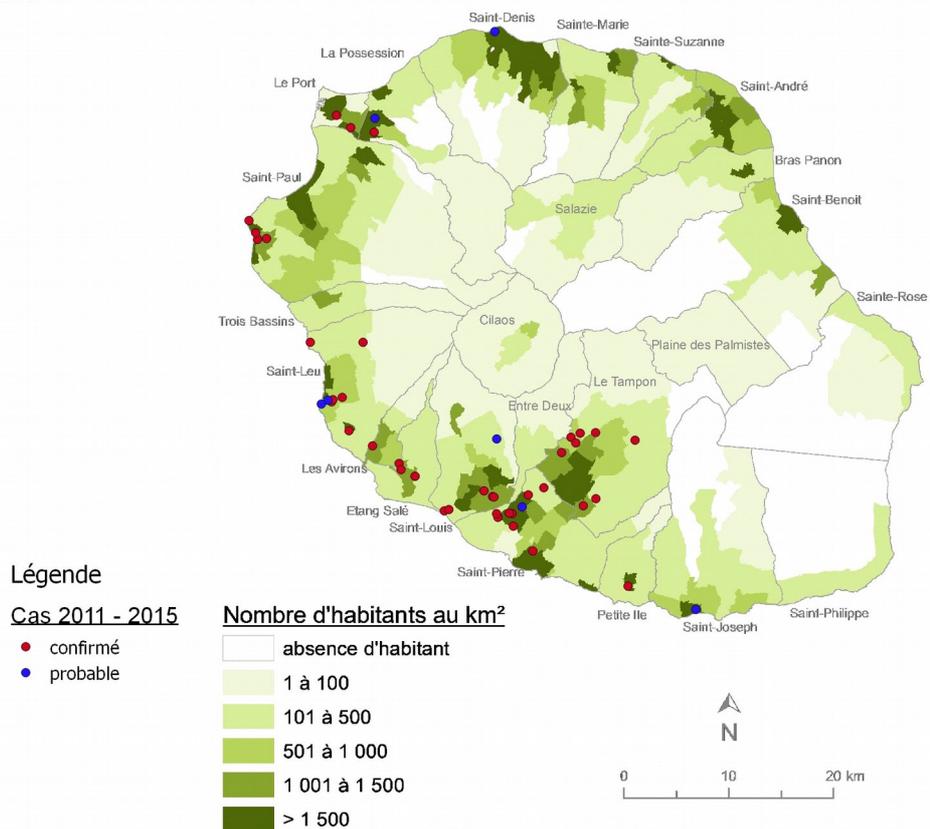
Figure 9. Nous avons réalisé une distribution de cas en cumulant chaque mois de toutes les années de l'étude.



- La répartition géographique :

Figure 10.

TM



Source: Lutte anti-vectorielle ARS-OI.

- Géolocalisation : 98% des patients sont originaires du sud ou de l'ouest de l'île.

Tableau 1. Géolocalisation des cas du nord et de l'ouest :

Ville	Nombre de cas	Territoire sanitaire
ST Denis	1	Nord
St Gilles les Bains	4	Ouest
St Leu	5	Ouest
La Possession	2	Ouest
Le Port	2	Ouest
Le Piton St Leu	3	Ouest

Tableau 2. La géolocalisation des cas du sud.

Ville	Nombre de cas	Territoire sanitaire
La Rivière St Louis	4	Sud
St Pierre	3	Sud
La Plaine des Cafres	3	Sud
Les Avirons	1	Sud
L'Etang Salé	4	Sud
Petite Ile	1	Sud
Le Tampon	5	Sud
Ravine des Cabris	6	Sud
St Louis	2	Sud
St Joseph	1	Sud

- Taux d'hospitalisation :

76% de nos patients atteints de TM autochtones ont été hospitalisés, la durée moyenne de séjour a été de 6 jours (médiane = 6 jours).

Les services hospitaliers accueillants ont été les services de médecine pour 89% des hospitalisés (maladies infectieuses, médecine polyvalente, diabétologie et gastro-entérologie), la pédiatrie pour le seul enfant de l'effectif, la cardiologie (5%) et la gynécologie (3%).

- *L'exposition à des animaux :*

85% des patients avaient un chat ou un chien au domicile. 25 patients (67% des 37 dossiers complets pour cette question) ont déclaré avoir été exposé à des rats de façon directe ou indirecte. Les patients de notre série ont été en contact avec d'autres rongeurs tels les musaraignes, les souris ou les tangués dans 61% des cas. Sur les 39 questionnaires épidémiologiques posant la question de l'exposition aux puces 11 ont révélé qu'il y a eu un contact direct.

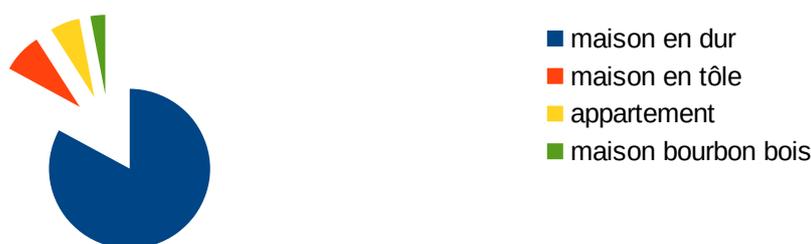
Des élevages de volailles, de cabris et de porcs ont été constatés au domicile-même ou dans les alentours immédiats chez 43% des patients.

- *Le type de logements :*

L'enquête a évalué la typologie du logement dans 37 dossiers. Les patients vivaient dans des maisons en dur (83%), dans une maison en tôle à (8%), en appartement (6%) ou dans une maison Bourbon bois (3%).

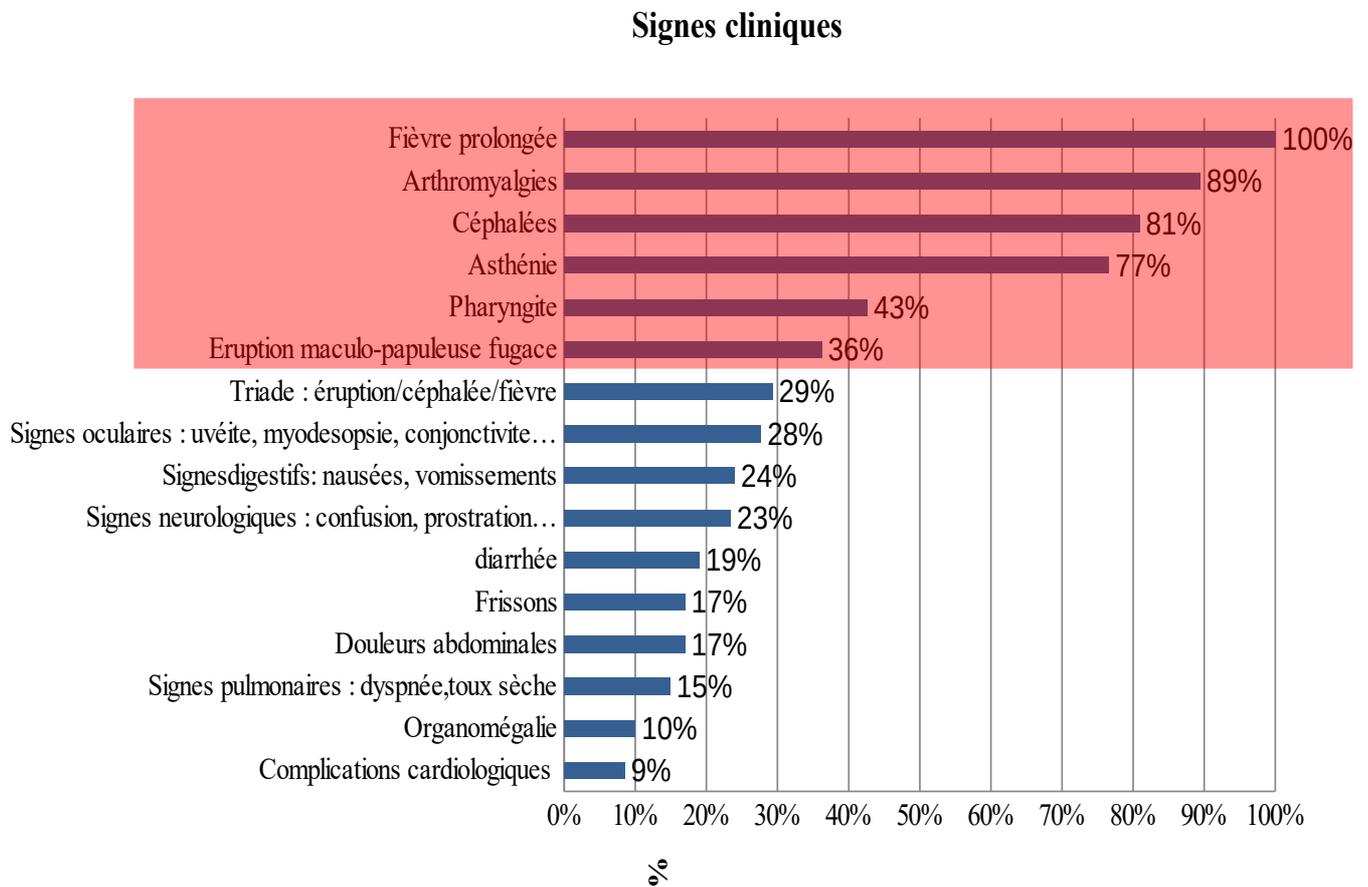
Figure 11.

Typologie de l'habitat



- *Le taux de dératisation :* Cette donnée figure dans 33 dossiers. Il y a eu une dératisation dans les 15 jours qui ont précédé l'apparition du TM autochtone dans 5 cas (15%). L'utilisation de raticide ne s'est pas accompagnée d'un traitement par insecticides. 1 patient à Saint Louis, 1 à la Plaine des Cafres, 1 à Saint Joseph, 1 à la Ravine des Cabris et un au Tampon.

3-2 Les signes cliniques : figure 12.



La fièvre a été retrouvée chez 100% des patients, le nombre de jours de fièvre a été en moyenne de 11 jours entre la date du début des signes et l'apyrexie (médiane = 11 jours). La fièvre a été en moyenne de 39,4° Celsius (médiane=39° C). Le mode d'apparition est noté brutal (76%) ou gradué (13%), cette caractéristique n'a pu être déterminée chez 11% des patients. Elle s'est accompagnée de frissons dans 17% des cas. Les symptômes associés à la fièvre ont été principalement les arthromyalgies (89%), les céphalées (81%), l'asthénie (77%) et la pharyngite (43%). La triade fièvre céphalée et éruption n'a été présente que dans 29% des dossiers. Le cortège digestif a été présent dans notre cohorte sous forme de nausées (24%), de vomissements (24%), de diarrhées (19%), de douleurs abdominales (17%) et d'une organomégalie (splénomégalie et/ou hépatomégalie) dans 10,6% des cas.

Les arthromyalgies sont diffuses sans articulations préférentielles et touchent une ou plusieurs régions.

Les céphalées ne sont pas localisées. Elles sont de mode d'apparition et de types variables.

La pharyngite est notée chez 43% des patients précoce dans l'histoire de la maladie. Les données ont été insuffisantes pour établir une moyenne entre le début des signes et l'apparition de la pharyngite.

L'éruption décrite a été maculopapulaire ou roséoliforme fugace dans 85%. Elle est apparue en moyenne 6 jours après le début des signes (médiane = 7 jours). Elle s'est localisée au tronc et a évolué de façon centrifuge vers les membres (100%). Une érythrose palmaire associée est décrite dans un seul cas.

- *Les complications cliniques par ordre de fréquence :*

- les manifestations ophtalmologiques (28%) : les plus observées dans l'effectif ont été la conjonctivite (11%), les myodesopsies (9%), l'uvéite (5%) et le flou visuel (4%).

- les manifestations neurologiques avec en premier signe le ralentissement idéo-moteur chez 15% des patients, la confusion chez 6,3% et la prostration chez 4,2% des patients.

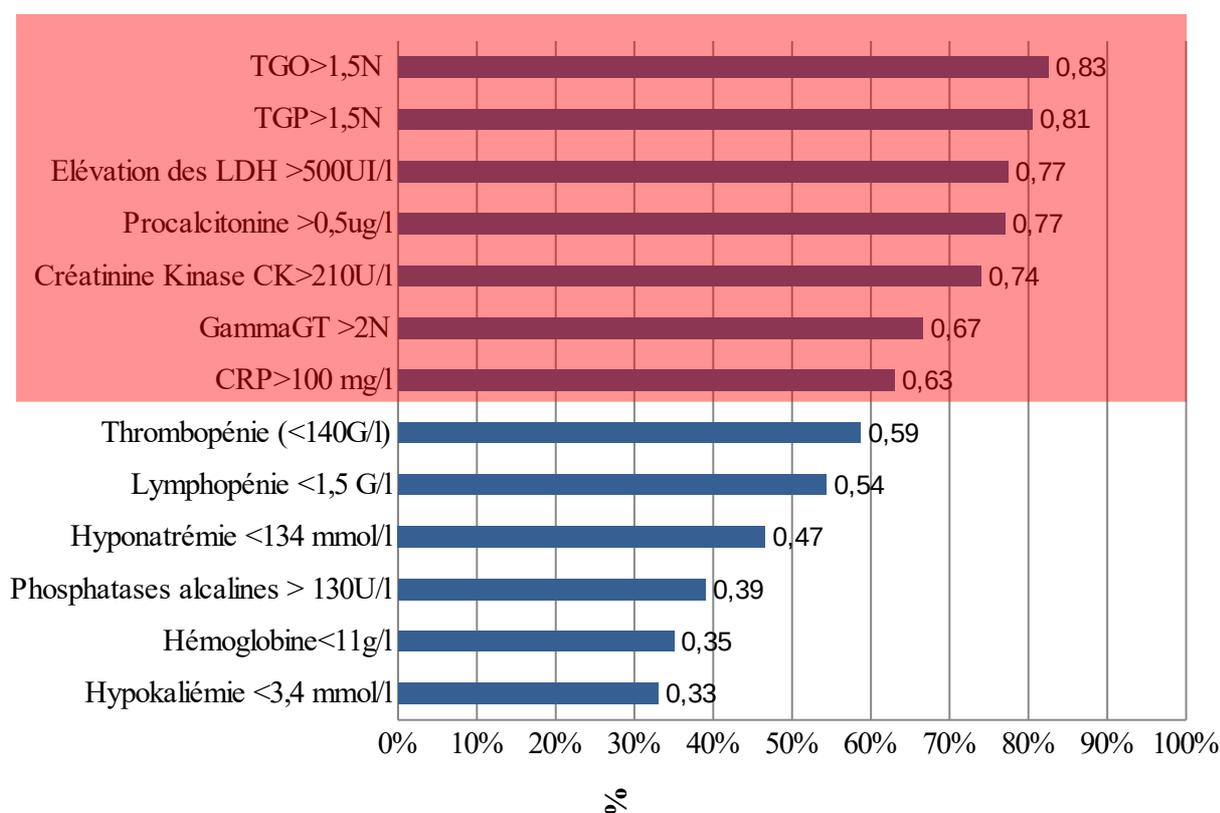
- les manifestations pulmonaires sont retrouvées dans 15% des cas. La toux a été un signe d'accompagnement chez 25% de nos patients. Les radiographies pulmonaires ont révélé une pneumopathie interstitielle dans 13% des cas.

- les manifestations cardiologiques ont été les suivantes : fibrillation auriculaire 5%, anomalie électrocardiographique 3% et myocardite 3%.

3-3 Les caractéristiques biologiques :

Figure 13.

Données biologiques



Il est noté une cytolysé hépatique à 1,5 fois les valeurs normales pour les deux types d'aminotransférases (TGO/ASAT et TGP/ALAT) respectivement dans 83% et 81% des cas. Les lactates déshydrogénases (LDH) ont été supérieures à 500UI/L dans 77% des prélèvements. La CRP a été supérieure à 120 mg/L en moyenne (la médiane est de 129 mg/l). La procalcitonine a été au dessus de la limite supérieure (0,5ug/L) dans 77% des dosages mais seulement 27% des résultats ont montré un taux supérieur à 2 ug/L. Les créatines kinases ou créatines phosphokinases (CPK) ont été supérieures à 200UI/L dans 74% des dosages. Les Gamma GT ont dépassé 2 fois la normale chez 67% des patients. La thrombopénie (plaquettes < 140 G/L) a été retrouvée chez 59% des patients et une lymphopénie < 1,5 G/L chez 54% des patients. Le dosage de la protidémie (29%) et albuminémie (37%) ont été réalisés respectivement chez 26 et 16 patients.

Tableau 3. Cas confirmés et cas probables :

Patients	dds	date	Résultats sérologie	date	Résultats sérologie	PCR R. typhi	Western Blott	Classement du cas
T MF/45	01/06/15	01/07/15	IgM= 128 IgG= 0	21/07/15	IgM= 2048 IgG= 1024	NR	NR	Séroconversion
G JB/38	01/03/15	10/03/15	IgM+ IgG > 1280		pas de 2 ^e prélèvement	NR	NR	Probable
M CF/42	30/03/15	02/04/15	IgM= 128 IgG= 0	15/04/15	IgM= 2048 IgG= 8384	PCR R. typhi nég	NR	Séroconversion
SP MI/24	23/03/15	10/04/15	IgM= 640 IgG = 1280		pas de 2 ^e prélèvement	NR	NR	Probable
C Y/41	27/04/15	06/05/15	IgM= 128 IgG= 512	16/06/15	IgM= 1024 /IgG= 1024	NR	NR	Confiné
F JL/50	08/06/15	13/06/15	IgM= 0 IgG= 0	07/07/15	IgM= 512 IgG= 1024	NR	NR	Séroconversion
GR MC/46	21/06/15	30/06/15	IgM= 128 IgG= 0	15/07/15	IgM= 512 IgG= 1024	NR	NR	Séroconversion
P V/33	20/06/15	30/06/15	IgM= 64 IgG= 0	29/09/15	IgM= 512 IgG= 128	NR	NR	Séroconversion
P S/31	01/05/15	12/05/2015	IgM= 128 IgG= 0	28/05/15	IgM= 128 IgG= 1024	PCR R. typhi neg	NR	Séroconversion
D C/80	30/12/14	15/01/15	IgM= 0 IgG= 0	22/01/15	IgM= 128 IgG= 2560	NR	NR	Séroconversion
HM/28	20/11/14	03/12/14	IgM= 256 IgG= 128	29/01/15	IgM= 2048 IgG= 2048	NR	NR	IgGX4
H E/26	09/11/14	17/11/14	IgM= 512 IgG= 128	03/12/14	IgM= 256 IgG= 256	NR	NR	Probable
P L/26	30/10/14	07/11/14	IgM= 256 IgG= 0	20/11/14	IgM= 4096 IgG= 512	NR	NR	Séroconversion
M W/31	14/09/14	10/11/14	IgM= 0 IgG= 0	30/11/14	IgM= 512 IgG= 256	NR	NR	Séroconversion
G JA/33	20/07/14	04/08/14	IgM= 80 IgG= 80	21/10/14	IgM= 2560 IgG= 2560	NR	NR	Séroconversion
D LM/6	27/02/14	05/03/14	IgM= 128 IgG= 0	28/03/14	IgM= 2560 IgG= 128	NR	NR	Séroconversion
L JD/40	02/02/14	17/02/14	IgM= 1024 IgG= 64	18/03/14	IgM= 256 IgG= 512	NR	NR	Séroconversion
V S/38	23/04/14	06/05/14	IgM= 0 IgG= 64	16/05/14	IgM= 256 IgG= 512	NR	NR	Séroconversion
M R/22	06/02/14	15/02/14	IgM= 128 IgG= 0	12/04/14	IgM= 64 IgG= 64	NR	NR	Séroconversion
BJ/23	27/12/13	07/01/2014	IgM= 1024 IgG= 5096	10/02/14	IgM= 512 IgG= 5096	PCR R. typhi negative	NR	Probable
P JR/50	22/12/14	09/01/2014	IgM= 128 IgG= 64	21/02/2014	IgM= 512 IgG= 1024	PCR R. typhi negative	NR	Séroconversion
B V/24	20/12/13	14/01/2014	IgM= 256 IgG= 128	05/01/14	IgM= 2048 IgG= 1024	PCR R. typhi negative	NR	IgGX4

Légende: IgM= immunoglobuline M, IgG=immunoglobuline G, IgT=immunoglobuline totale, PCR: *polymerase chain reaction*, WB= *Western blott* et NR = non réalisé et CNR=Centre National de Référence des Rickettsioses.

Tableau 3 suite.

Patients	dds	date	Résultats sérologie	date	Résultats sérologie	PCR R. typhi	Western Blott	Classement du cas
CF MF/44	12/11/13	13/12/2013	IgM=0 IgG=0	28/12/2013	IgM=1024, IgG=128	PCR R. typhi positive	NR	Séroconversion+PCR
BR ML/58	07/10/13	21/10/13	IgM>0 IgG=1280		Pas de 2 ^e plvt	NR	NR	Probable
CA MC/59	17/10/13	14/11/13	IgM>0 IgG=1280	02/03/14	IgM>0 IgG=1280	NR	positif	Confirmé CNR
H MN/39	10/01/13	27/01/13	IgM>0 IgG=1280	06/06/13	IgM>0 IgG=2560	NR	NR	Confirmé CNR
V MI/58	02/04/13	23/04/13	IgM=0 IgG=0	14/05/13	IgM=2048 IgG=1024	NR	NR	Séroconversion
H P/38	02/09/15	09/09/15	IgG=0 IgM=128	19/09/15	IgG=1024 IgM=2048	NR	NR	Séroconversion
LN/40	28/08/15	15/09/15	IgM=512 IgG=128		Pas de 2 ^e plvt	NR	NR	Probable
V J/53	06/11/15	14/11/15	IgM=256 IgG=256	30/11/15	IgM=512 IgG=512	NR	NR	Probable
P C/19	22/10/15	03/11/15	IgM=64 IgG=0	23/11/15	IgM=2048 IgG=1024	NR	NR	Séroconversion
D K/61	14/01/16	21/01/16	IgM=256 IgG=256	14/02/16	IgM=512 IgG=4096	PCR R. typhi positive	NR	PCR positive
MDV A/56	08/01/11	22/01/11	IgM=256 IgG=512		Pas de 2 ^e plvt	NR	positif	Confirmé CNR
N M/66	14/12/11	25/12/11	IgM=256 IgG=512		Pas de 2 ^e plvt	NR	positif	Confirmé CNR
B MC/41	22/01/12	10/02/12	IgM>0 IgG=1280	03/03/12	IgM>0 IgG=2560	NR	positif	Confirmé CNR
D F/49	16/02/12	02/03/12	IgM=0 IgG=1280		Pas de 2 ^e plvt	NR	positif	Confirmé CNR
P J/44	13/09/12	04/10/12	IgM=256 IgG=64	21/12/12	IgM=512 IgG=512	NR	NR	IgG4
K Y/53	26/10/12	10/01/13	IgM>0 IgG>2560		Pas de 2 ^e plvt	NR	NR	Probable
J A RC/46	15/11/12	02/12/12	IgM=0 IgG=0	28/01/13	IgM=1024 IgG=256	NR	NR	Séroconversion
C E/44	07/12/12	20/12/12	IgM>0 IgT=1280	09/01/13	IgM>0 IgT=2560	PCR R. typhi négative	positif	WB
F P/47	09/12/12	22/12/12	IgM>0 IgT=2560	11/01/13	IgM>0 IgT=2560	PCR R. typhi positive	NR	PCR
B F/49	23/12/12	14/01/13	IgM>0 IgT=320	12/02/13	IgM>0 IgT=2560	PCR R. typhi négative	NR	Séroconversion
D C/21	05/12/12	21/12/12	IgM>0 IgT>2560	06/01/13	Pas de 2 ^e plvt	NR	positif	Confirmé CNR
C C/32	26/12/12	04/02/13	IgM=512 IgG=32	28/02/13	IgM>0 IgT>2560	PCR R. typhi négative	NR	Séroconversion
C T/44	20/02/12	03/03/12	IgM=0 IgT=160	31/03/12	IgM>0 IgT=640	NR	NR	Séroconversion
E J/44	07/02/16	15/02/16	IgM=256 IgG=128	03/03/16	IgM=2048 IgG=1024	PCR R. typhi positive	NR	PCR+IgG4
G J/31	06/12/2011	18/01/11	IgG<<0 IgM+	04/02/11	IgM>0 IgT1280	PCR R. typhi négative	NR	Probable

Légende : IgM = immunoglobuline M, IgG=immunoglobuline G, IgT=immunoglobuline totale, PCR : *polymerase chain reaction*, WB= *Western blott* et NR = non réalisé et CNR=Centre National de Référence des Rickettsioses .

3-4 Traitements :

La doxycycline à la posologie de 200 mg par jour a été prescrite chez 68% des patients soit en première soit en seconde intention. La durée de traitement a été de 7 jours en moyenne (médiane = 5 jours).

Le traitement de la femme enceinte a été la spiramycine à raison de 6 MUI par jour durant 3 jours (100%).

3-5 Evolution :

L'apyrexie a été obtenue en moyenne en 4 jours. Cette donnée n'a figuré que sur 16 des 47 dossiers.

L'évolution à 3 mois a été favorable dans 100% des cas. Aucun décès n'a été observé. Les complications séquellaires ont été une asthénie prolongée (10%), une sensation vertigineuse durable (2%) et une dyspnée d'effort (2%).

La patiente qui a présenté le tableau de myocardite a eu une régression complète de ses symptômes cardiaques. Elle a été traitée par doxycycline pendant 3 jours. Les contrôles biologiques, échocardiographiques et Holter ECG à un mois et 3 mois sont revenus normaux.

4/ Discussion :

L'identification du TM autochtone à La Réunion est récente [2]. Les premiers cas ont été diagnostiqués en avril 2012. Rétrospectivement deux cas de 2011 ont été rajoutés. En février 2016 nous dénombrons 47 dossiers cliniques de TM autochtone.

Notre étude a inclut 9 patients classés cas probables. Ces derniers sont intégrés dans notre travail car la présomption clinique de TM autochtone était forte. Il n'y a pas eu de diagnostics différentiels posés. Ces patients ont présenté une première sérologie *R. typhi* positive à IgM avec ou sans IgG. Le deuxième prélèvement afin d'évaluer la cinétique des anticorps n'a pas été effectué. La réponse au traitement a été favorable.

4-1 Saisonnalité, répartition géographique et exposition ;

***Saisonnalité :**

De nombreux auteurs s'accordent à dire que le TM trouve des conditions favorables à son développement dans les zones tropicales [1,9,20]. Les conditions climatiques de ces régions seraient propices. La distribution des cas cumulés par mois dans notre étude montre que 51% des patients ont contracté le TM entre décembre et fin mars. Cette période correspond à l'été austral réunionnais. Cette saison apporte son lot de pluies torrentielles et les températures sont les plus chaudes de l'année. Une étude entomologique récente de 2014-2015 [8,17] a étudié les puces durant douze mois et retrouve également un pic d'infestation des hôtes plus marqué en saison humide. La saisonnalité du TM semble effective à La Réunion. Ceci nous rapproche du constat fait lors de l'étude réalisée en Tunisie en 2015 [1].

***Répartition géographique :**

Le TM a une distribution mondiale, son agent causal *R. typhi* est retrouvé au Texas, en Méditerranée, à Hawaï, en Indonésie, en Afrique de l'est [4,5,9,12,15]. La répartition géographique des cas réunionnais montre que 98% d'entre eux se situent dans le sud et l'ouest de l'île. Une incidence anormale du TM autochtone dans les villes du sud est présente à la Ravine des Cabris, à L'Étang Salé, Le Tampon et Saint-Louis. Un cluster épidémiologique est également identifié dans l'ouest dans les villes de Saint-Leu et Saint-Gilles-les-Bains. Le seul cas originaire du Nord est un patient qui se déplace souvent dans le Sud pour des activités sportives. La densité varie dans ces zones géographiques de 500 et 1500 habitants au km². Les données démographiques indiquent que 62% de la population réunionnaise vit dans le sud et l'ouest. C'est également la zone où les températures sont les plus chaudes. L'enquête entomologique sus-citée a retrouvé les puces vectrices (*X. cheopis*) du TM dans cette région. Ces paramètres pourraient expliquer la forte représentativité du TM autochtone dans cette partie de l'île.

Dans le sud il y a eu 5 dératisations sans traitement adjuvant par insecticides dans les 15 jours qui ont précédé l'apparition des signes de TM autochtone. Cette notion est en prendre en compte même si le nombre de dossiers informatifs est faible. L'utilisation de raticides est d'une pratique courante dans la population réunionnaise, comme moyen de prévention de la leptospirose. On suppose que les puces libérées cherchent un nouvel hôte ce qui majore le risque de contact avec un animal domestique ou un être humain. Il a également été identifié des sujets atteints de TM autochtone autour du seul port de La Réunion. Les rats se logent dans les entrepôts ou bien infestent les navires. Une surveillance par les services sanitaires dans cette région est déjà en place depuis le diagnostic des premiers cas de TM autochtones en 2012.

*Exposition :

Les activités humaines qu'elles soient sportives, agricoles, domestiques ou professionnelles favorisent le contact avec les rongeurs. Le taux d'exposition mis en avant dans notre enquête épidémiologique que ce soit aux chats et aux chiens (85% sur 47 dossiers), aux rats (67% des 37 dossiers), autres rongeurs (61% sur 37 dossiers) et au contact direct avec les puces (28% des 39 dossiers) mérite que l'on s'attache à cette donnée anamnestique. Devant une fièvre inexplicée cette notion d'exposition est primordiale. Concernant les rats, elle fait partie des questions posées par les praticiens réunionnais qui sont déjà confrontés à la leptospirose. Nous pouvons supposer également une transmission du TM à La Réunion par le biais des chats ou des chiens ce qui nous rapprocherait des hypothèses de Galveston [10].

4-2 Tableau clinico-biologique du typhus murin :

Les antécédents de nos patients ne montrent pas une maladie chronique favorisante. L'asthme, l'hypertension, le diabète de type 2 et les antécédents de maladies infectieuses (chikungunya, leptospirose et syndromes dengue-like) sont les plus répétés. Le dépistage en déficit en G6PD n'a pas été effectué.

Le diagnostic de TM autochtone de part sa présentation clinique non spécifique est difficile à poser surtout lorsque la consultation a lieu au début de l'histoire de la maladie. Le tableau fébrile est au premier plan. Tous nos patients ont présenté de la fièvre, son apparition est brutale dans 76% des cas (moyenne = 39,4° C). Elle s'accompagne de frissons dans 17% des cas. Cette donnée ne figure que sur quelques dossiers ce qui expliquerait la différence avec la prévalence (26 à 60%) rapportée à Galveston ou en Espagne [7,10,13]. La triade classique fièvre-céphalée-éruption dans notre effectif n'est que de 29%. La fréquence de cette dernière est bien inférieure à celle décrite dans la littérature (50 à 80%) [1,3,4,9,12,20]. Le taux d'éruption cutanée de 36% pourrait expliquer cette différence. Les chiffres rapportés lors d'analyses de cas sur de grandes cohortes en Espagne, en Grèce, au Vietnam et aux États-Unis sont plus élevés de l'ordre de 62 à 80% [3,7,11,20].

Dans notre travail lorsque l'éruption cutanée est présente elle apparaît en moyenne 6 jours après le début de la fièvre (médiane = 7 jours). Ses caractéristiques sont d'être maculo-papulaires ou roséoliforme et fugace (85%). Sa localisation est préférentielle au tronc et aux membres (100%) avec une évolution centrifuge. Une érythroïse palmaire associée est observée chez un de nos patients. La littérature décrit classiquement une éruption épargnant les paumes des mains et les plantes des pieds [1,3,20]. Les céphalées qui complètent le tableau de la triade sont retrouvées dans la même proportion (34-90%) [3,14,20]. L'utilité de cette triade au vu des modes d'apparition de ces différentes composantes est discutée par de nombreux spécialistes américains depuis 1997 [10,15]. Elle reste un outil diagnostique majeur du TM lorsqu'elle est effective. Les arthromyalgies (89%) sont les symptômes les plus fréquents après la fièvre dans notre analyse de données. Elles ne sont mentionnées que dans 40 à 77% des cas dans la littérature [1,3,20]. Elles n'ont pas de localisations privilégiées et peuvent toucher plusieurs régions anatomiques. La pharyngite est mise en évidence dans 43% de notre effectif. C'est un signe clinique précoce dans l'évolution du TM autochtone à La Réunion. Les éléments notés dans les descriptifs cliniques sont insuffisants pour établir une moyenne entre le début de la fièvre et l'apparition de cette pharyngite. Lors de la revue des articles traitant du TM, cette notion ne figure pas. Il est prévu de le spécifier pour nos futurs cas (fiche clinique déjà élaborée). La trace de piqûre est difficile à mettre en évidence. Elle n'a pas été notée dans notre étude. Au niveau de la littérature on la retrouve dans 0 à 13% des cas [1,4,9,20].

En général le TM est considéré comme une maladie aiguë peu sévère. Il peut se compliquer (27% au Texas)[10]. Le taux d'hospitalisation de notre étude est de 76%. Les articles tunisiens, espagnols et grecs notent entre 65 et 100% d'hospitalisation pour leurs patients [1,3,7]. Le séjour a duré de 2 à 19 jours (médiane = 6 jours). Dans notre travail les services accueillant sont des services de médecine (89%) mais également le service d'unité de soins intensif de cardiologie et celui de gynécologie-obstétrique.

Les complications du TM les plus représentées dans notre cohorte sont les manifestations ophtalmologiques (28%), ceci est en accord avec les études tunisiennes et méditerranéennes [1,4]. La conjonctivite et les myodesopsies sont les plus observées. L'uvéïte est également constatée. La muqueuse conjonctivale est connue pour être une porte d'entrée de *R. typhi* dans l'organisme humain par contact direct avec les déjections des puces [5,9]. L'examen ophtalmologique peut aider au diagnostic devant un patient suspect de TM. La recherche biologique de *R. typhi* fait partie du bilan de l'uvéïte pour nos ophtalmologistes réunionnais. Le cortège digestif (diarrhée, nausées, vomissements) révélé à 24% est en accord avec les chiffres des études réalisées en Grèce et au Mexique (26 à 40%) [3,11].

L'expression neurologique du TM est de 15-45% [1,5,9]. Dans notre analyse 15% des patients présentent un tableau de ralentissement idéomoteur, 6% de la confusion et deux cas ont une attitude de prostration. A noter qu'il n'y a pas eu de syndrome méningé comme souvent décrit [1,5,9,20].

Ces manifestations neurologiques associées à une éruption cutanée fébrile sont à considérer comme pouvant être symptomatique de TM dans les zones d'endémie. 13% de nos patients ont développé une pneumopathie interstitielle clinique et radiologique (taux connu 6-12%) [1,9,20]. Cet infiltrat serait attribué à une extravasation à partir de capillaires endommagés lors de phase d'invasion de *R. typhi*. Deux patients ont séjourné en soins intensifs de cardiologie (USIC). Nous avons observé un cas de myocardite (3%) ce qui concorde avec les données de la littérature [1,9,20] et l'autre patient a présenté un trouble du rythme type fibrillation auriculaire (5%). Le diagnostic de myocardite a été porté chez une patiente de 40 ans sans antécédents. Un deuxième cas de fibrillation auriculaire sans nécessité d'hospitalisation en USIC a été signalé. Ce trouble du rythme pourrait trouver une explication par le sepsis qui favorise ce genre de complications. La fièvre due au TM a entraîné un accouchement prématuré à 37 SA.

Il n'a pas été observé de défaillance rénale dans nos dossiers. Cependant quatre patients ont signalé une hématurie passagère sans répercussion sur la fonction rénale. Les analyses cyto-bactériologiques sont revenues stériles. Les analyses biologiques standards devant un patient dont la présomption clinique de TM autochtone est forte ne sont pas spécifiques mais peuvent apporter une aide au diagnostic et justifier ou non la prescription de sérologies et /ou de PCR à *R. typhi*. Il existe une élévation des transaminases majeure, critère constant dans la littérature [1,3,9,20], en faveur d'un tropisme de *R. typhi* pour les hépatocytes. La cholestase biologique n'est pas fréquente. Les Gamma GT (GGT) sont élevées à plus de 2 fois la normale chez 67% des patients de notre série ce qui est supérieur aux pourcentages retrouvés dans la littérature [1,20]. L'augmentation des phosphatases alcalines n'a été notée que dans 39% des résultats de notre étude. Les GGT sont localisées dans les membranes cellulaires de nombreux tissus. Les LDH ont été supérieures à 500UI/L dans 77% de nos analyses biologiques et cette valeur a été retrouvée à 70% à Austin, en Tunisie et au Vietnam [1,3,4,5,20]. Il s'agit d'enzymes intracytoplasmiques non spécifiques d'organe qui lorsqu'ils sont libérés dans le plasma témoignent de lésions tissulaires. Les CK ou CPK quant à elles sont moins documentées dans les études ; - dans notre étude leurs dosages ont été supérieurs à la limite dans 74% des cas ce qui reflète une lyse cellulaire. La numération formule sanguine a noté une thrombopénie (59%) comparable au taux américains, tunisiens et néo-zélandais [1,5,9,14]. Elle témoignerait d'une consommation de plaquettes engendrée par les blessures capillaires lors de la phase d'invasion de *R. typhi* qui a un tropisme pour les cellules endothéliales. La lymphopénie (54%) et l'anémie (35%) ont été comparables aux différents résultats trouvés dans la littérature [1,4,5,9,10]. La CRP est retrouvée élevée à plus de 120 mg/L en moyenne et la procalcitonine est notée augmentée dans 77% des cas dans notre étude. Pour la CRP ces chiffres se rapprochent de ceux retrouvés dans la littérature [1,3,20]. La procalcitonine est peu documentée. Ces derniers résultats sont attendus devant une infection bactérienne. Les ionogrammes sanguins ont montré une hyponatrémie chez 47% de nos patients. Cette hyponatrémie associée à la cytolyse est reconnue pour être une perturbation habituelle dans le TM (50 à 90%) [5,14,20].

Dans notre travail la créatininémie est notée normale dans 100% des résultats. Dans la littérature, une insuffisance rénale est observée selon les études entre 4 et 10% [3,12,20]. Le traitement est bien codifié, la référence en est la doxycycline qui est de prescription courante à La Réunion. Les patients de notre étude ont été traités majoritairement par antibiothérapie (89%). Un quorum d'experts américains a rédigé récemment un article sur cette molécule. Elle est décrite comme ne présentant pas les mêmes effets indésirables tératogènes que son précurseur la tétracycline [6]. Le Centre de référence de Agents Tératogènes (CRAT) autorise la doxycycline lors du premier trimestre et au-delà de ce terme dans les situations où elle présente un réel avantage. Le seul risque pour l'enfant est celui d'une coloration des dents. Pour ce qui est de l'allaitement les auteurs sont rassurants quant aux événements indésirables pour des durées de traitement d'une semaine. Il n'y a pas de conclusions pour des traitements prolongées. Cette expertise américaine conclut que la doxycycline pourraient être prescrite aux enfants de bas âges. Les autres antibiotiques utilisés pour nos patients ont été principalement les bêtalactamines (amoxicilline, ceftriaxone IV) qui ont été inefficaces dans cette indication et les macrolides (efficace chez la parturiente). Les bêtalactamines sont souvent prescrites à La Réunion en première intention devant une fièvre dans l'hypothèse d'une leptospirose. En ce qui concerne les parturientes elles ont bénéficié d'un traitement par macrolides (Spiramycine 6 MUI par jour) sur 3 jours. Les macrolides agissent sur les germes intracellulaires et peuvent présenter une alternative thérapeutique aux tétracyclines dans le traitement du TM en cas d'allergie. L'apyrexie a été obtenue rapidement sous antibiothérapie adaptée. Des études de larges cohortes grecque et vietnamienne trouvent un chiffre moyen de 3 jours [3,20]. Cinq patients ont eu une résolution spontanée de leurs symptômes soit parce que le diagnostic a été rétrospectif, soit parce que les symptômes n'étaient plus présents lors de la consultation spécialisée. L'asthénie séquellaire durant le premier mois après la date du début des signes s'est vue chez 10% de nos patients. Elle est reconnue pour être un signe accompagnant l'histoire clinique du TM autochtone [1,5,9,20].

4-3 Emergence ou diagnostic sous estimé ?

L'identification récente du TM à La Réunion pose la question de l'émergence. Une enquête de séroprévalence du TM et des SFGR (*spotted fever group rickettsiose*) récente de 2015 a été réalisée sur la sérothèque de CoPlan FLU Réunion 2009 (sérothèque H1N1) [18]. Elle fournit un argument sérologique pour la présence de TM autochtone antérieure à 2011. La séroprévalence augmente avec l'âge des patients ce qui laisse à penser que l'exposition de la population réunionnaise est antérieure à 2009. Cependant les résultats doivent être approfondis car les techniques utilisées par IFA entraînent des réactions croisées entre les autres rickettsioses mais aussi avec *Coxiella Burnetti* agent de la fièvre Q. Ces nouveaux éléments associés à celui d'un tableau clinico-biologique non spécifique suggèrent que le TM n'est pas une maladie émergente sur l'île et que son diagnostic est sous estimé comme le soulignent les données de la littérature [1,5,9,14,20].

5/ Conclusion :

Les preuves cliniques, biologiques et entomologiques sont suffisantes pour dire que le TM est endémique et circule à la Réunion. Il est responsable de fièvres prolongées. Au vu de notre étude et en visitant la littérature sur le sujet, nous nous accordons pour décrire le tableau clinico-biologique du TM autochtone comme non spécifique. Une saisonnalité est mise en évidence sur notre île. Un tableau nosologique associant une fièvre prolongée inexpliquée à un syndrome algique durant la l'été austral devrait faire évoquer le diagnostic de TM autochtone. D'autant plus s'il est accompagné d'arthromyalgies, de céphalées, d'une éruption, d'une pharyngite ou de manifestations ophtalmologiques. Une exposition aux muridés ou aux animaux domestiques sera alors recherchée. Le praticien peut s'aider d'un bilan biologique sanguin standard comprenant une numération formule sanguine (NFS), une CRP, un bilan hépatique, un ionogramme sanguin, des LDH et des CPK. Si les résultats montrent une cytolyse hépatique, une rhabdomyolyse et/ou des LDH associés à une thrombopénie, il pourra en second lieu demander une sérologie rickettsiose ou une PCR *R. typhi* (fonction du délai entre la DDS et la consultation). Les deux examens sont réalisables localement. Une fiche clinico-biologique est déjà fonctionnelle pour aider les médecins réunionnais dans leur démarche diagnostique devant une fièvre prolongée dans l'hypothèse d'un TM autochtone. Le traitement antibiotique doit être entrepris dès la présomption clinique. La doxycycline est le traitement de référence, disponible en officine. Il n'existe pas de vaccin contre le TM autochtone. La meilleure façon de s'en prémunir est de limiter l'exposition aux rats et aux puces. Pour cela des mesures environnementales préventives doivent être mises en place telles l'amélioration de l'habitat, les meilleures gestions des déchets et une maîtrise du stockage des aliments. La sensibilisation des populations dans les zones à risque est un autre axe de la prévention. L'utilisation des raticides devrait être accompagner d'insecticides afin que les puces soient éliminées dans le même temps que les rats.

La prévalence du TM est probablement sous-estimée à La Réunion devant une présentation clinique peu spécifique. La question de l'émergence reste posée.

La réalisation de la technique de Western Blott ou celle de cross adsorption sur la sérothèque de 2009 pourrait nous permettre répondre à cette question.

6/ Bibliographie :

1. A. Aouam, A. Toumi, H. Ben Brahim, C. Loussaief, M. Chakroun and al.
Epidemiological, clinical and laboratory features of murine typhus in central Tunisia.
Médecine et maladies infectieuses 45 (2015) 124–127
2. Elsa Balleydier, Guillaume Camuset, Cristina Socolovschi, Marie-Pierre Moiton and al.
Murine Typhus, Reunion, France, 2011–2013.
Emerging Infectious Diseases vol. 21, No. 2, February 2015.
3. Chaliotis G, Kritsotakis EI, Psaroulaki A, Tselentis Y, Gikas' A. and al.
Murine typhus in central Greece: epidemiological, clinical, laboratory, and therapeutic-response features of 90 cases. *Int J Infect Dis* 2012;16:591–6.
4. Emmanouil Angelakis, Cristina Socolovschi, Philippe Parola, Didier Raoult and al.
Murine Typhus as a Cause of Fever in Travelers From Tunisia and Mediterranean Areas.
Journal of Travel Medicine 2010; Volume 17 (Issue 5): 310–315
5. Azad AF. Epidemiology of murine typhus. *Annu Rev Entomol* 1990;35:553–69.
6. Rose McGready Daniel, Henry Paris and al.
Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood Time to rebuild its reputation?
Article in expert opinion on drug safety Décembre 2015
7. Bernabeu-Wittel M, Pachón J, Alarcón A and al.
Murine typhus as a common cause of fever of intermediate duration: a 17-year study in the south of Spain. *Arch Intern Med.* 1999 Apr 26;159(8):872-6.
8. Vanina Guernier, Erwan Lagadec, Elsa Balleydier, Pablo Tortosa and al.
Fleas of Small Mammals on Reunion Island: Diversity, Distribution and Epidemiological.
Neglected Tropical Diseases September 2014 | Volume 8 | Issue 9 | e3129.
9. Raoult D, Roux V.
Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases.
Clin Microbiol Rev 1997;10:694-719.
10. Lucas S. Blanton, Rahat F. Vohra, Donald H. Bouyer, David H. Walker.
Réémergence of Murine Typhus in Galveston, Texas, USA, 2013
Emerging Infectious Diseases Vol. 21, No. 3, March 2013

11. *Dzul-Rosado K, González-Martínez P, Peniche-Lara G and al.*
Murine typhus in humans, yucatan, Mexico.
Emerg Infect Dis. 2013 Jun;19(6):1021-2.
12. *Gaëlle Walter, Cristina Socolovschi, Didier Raoult, and Philippe Parola and al.*
Murine Typhus in Returned Travelers: A Report of Thirty-Two Cases.
Am. J. Trop. Med. Hyg., 86(6), 2012, pp. 1049–1053
13. *Santibáñez S, Astasio A, Villa-Real R, Cámara JA, Oteo JA, Márquez FJ and al.*
Serologic study of Rickettsia typhi infection among the human population of southern Spains.
Clin Microbiol Infect. 2009 Dec;15 Suppl 2:247-8.
14. *Roberts S, Hill P, Crosson M, Austin P, McKay J, Ellis-Pegler R.*
The evidence for rickettsial disease arising in New Zealand.
N Z Med J. 2001 Aug 24;114(1138):372-4.
15. *J McQuiston, DVM, C Paddock, MD, J Sumner, J Krebs and al.*
Murine typhus Hawaii 2002.
Epidemiology Program Office Div of Viral and Rickettsial Diseases, National Center for Infectious Diseases, CDC
16. *A. Znazen, A. Hammami- Les rickettsioses: aspects bactériologiques et particularités diagnostiques.* *Revue Tunisienne d'Infectiologie.* Avril 2011, Vol.5, N°2 : 68 - 71
- 17- *Constantin Dieme, Philippe Parola, Vanina Guernier and al.*
Rickettsia and Bartonella Species in Fleas from Reunion Island
Am. J. Trop. Med. Hyg., 92(3), 2015, pp. 617–619
- 18- *Données issues d'un mémoire de Master de Biologie 2015:*
Marie Bactora , Pablo Tortosa, Julien Jaubert and al.
Seroprevalence of Spotted Fever Group and Typhus Group Rickettsial on Reunion Island.
- 19- *Stefano Giulieri, Katia Jatou, Alain Cometta and al.*
Development of a duplex real-time PCR for the detection of Rickettsia spp. and typhus group rickettsia in clinical samples *FEMS Immunol Med Microbiol* 64 (2012) 92–97
- 20- *Sugihiro Hamaguchi, Ngo Chi Cuong, Doan Thu Tra and al.*
Clinical and Epidemiological Characteristics of Scrub Typhus and Murine Typhus among Hospitalized Patients with Acute Undifferentiated Fever in Northern Vietnam
Am. J. Trop. Med. Hyg., 92(5), 2015, pp. 972–978

7/ Annexes :

**Annexe : Questionnaire d’investigation de l’étude exploratoire cas de typhus murin vus à l’hôpital
Ile de la Réunion**

Numéro identifiant : ____ / ____ / ____ / ____

(Année / n°ordre / 1° lettre du nom / 1° lettre du prénom / année naissance)

DONNÉES ADMINISTRATIVES

Nom	
Prénoms	
Date de naissance	Mois : _____ Année : _____ <i>(pour les moins de 2 ans, préciser le jour : _____)</i>
Sexe	Masculin _____ Féminin _____
Adresse	
Code postal	974 ____
Ville	
Téléphone fixe	02
Téléphone portable	06

DONNEES CLINIQUES

Médecin prescripteur

Médecin traitant

Date de début des signes (DDS) ___ / ___ / _____

<p>Hospitalisation</p>	<p>Oui</p> <p><i>Hôpital :</i></p> <p><i>Service :</i></p> <p><i>Date entrée : ___ / ___ / _____</i></p> <p><i>Date sortie : ___ / ___ / _____</i></p>	<p>Non</p>	<p>Inconnu</p>
<p>Facteurs de risques de complication ou terrain</p>	<p>Maladies chroniques, déficit immunitaires, antécédents notables :</p>		
<p>Autres diagnostics envisagés</p>	<p><i>Préciser :</i></p>		

Signes cliniques et atteintes organiques			
Fièvre	Oui <i>Température max : degrés Celsius</i> <i>Nombre de jours de fièvre : jours</i> <i>Apparition fièvre : brutale gradué</i>	Non	Inconnu
Céphalées	Oui	Non	Inconnu
Arthromyalgies	Oui <i>Préciser les localisations :</i>	Non	Inconnu
Nausées	Oui	Non	Inconnu
Vomissements	Oui	Non	Inconnu
Diarrhées	Oui	Non	Inconnu
Pharyngite	Oui / <i>A combien de jours de la DDS</i>	Non	Inconnu
Toux sèche	Oui	Non	Inconnu
Conjonctivite	Oui	Non	Inconnu
Asthénie	Oui	Non	Inconnu
Hépatomégalie	Oui	Non	Inconnu
Splénomégalie	Oui	Non	Inconnu
Eruption	Oui <i>A combien de jours de la DDS J+</i> <i>Type : maculaire papuleuse prurigineuse urticaire</i> <i>pétéchiale autre, préciser :</i> <i>Apparition : visage bras paume tronc jambes</i> <i>plante pieds</i> <i>Propagation : bras jambes vers tronc tronc vers</i> <i>bras/jambes autre, préciser :</i>	Non	Inconnu

Atteinte pulmonaire	Oui	Non	Inconnu
	<i>Pneumopathie atteinte interstitielle dyspnée Autre, préciser :</i>		

Atteinte ophtalmique	Oui	Non	Inconnu
	<i>Uvéite myodesopsie flous Autre, préciser :</i>		

Atteinte neurologique	Oui	Non	Inconnu
	<i>Ralentissement psychomoteur confusion prostration Autre, préciser :</i>		

Atteinte méningée	Oui	Non	Inconnu
	<i>Raideur nuque photophobie Autre, préciser :</i>		

Atteinte cardiaque	Oui	Non	Inconnu
	<i>Insuffisance cardiaque myocardite œdème aigu du poumon Autre, préciser :</i>		

Autres signes			
----------------------	--	--	--

Evolution	En cours	Séquelles	Guérison	Décès
		Préciser : Apyrexie : combien de jours		Date : _ / _ / _
Traitement	Nom de l'antibiotique :	Posologie :	Date de début : _ / _ / _	Durée en jours :

DONNEES BIOLOGIQUES

Lymphopénie (<1 000/mm3)	Oui	Valeur :	Non	Non fait
Elevation CPK 210UI/l)	oui	Valeur :	Non	Non fait
Procalcitonine >2ug/l	oui	Valeur :	Non	Non fait
GammaGT > 2N	oui	Valeur :	Non	Non fait
Thrombopénie (< 150 000/mm3)	Oui	Valeur :	Non	Non fait
Cytolyse hépatique (transaminase > 2N)	Oui	Valeur :	Non	Non fait
Elévation LDH (> 500 UI/L)	Oui	Valeur :	Non	Non fait
Anémie (homme < 13g, femme < 12g, enfant > 11-12g)	Oui	Valeur :	Non	Non fait
Leucopénie (< 4G/L)	Oui	Valeur :	Non	Non fait
Hypercréatinémie (femme <10 mg/L, homme <14 mg/L)	Oui	Valeur :	Non	Non fait
Inflammation CRP (>6 mg / L)	Oui	Valeur :	Non	Non fait
Autres anomalies				

Diagnostic typhus murin	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___	___/___/___
Date de prélèvement					—
Laboratoire d'analyse					
Valeur IgM					
Seuil IgM					
ConclusionIgM					
Valeur IgG					
Seuil IgG					
ConclusionIgG					
Valeur IgTotaux					
Seuil Ig Totaux					
Conclusion IgTotaux					
PCR (<i>pos/nég/lim</i>)					
Western Blot					
Envoi au CNR	Oui Date: ___/___/___	Non		Inconnu	
Résultats CNR	Cas confirmé	Cas probable		Cas exclu	

Résumé : Le typhus Murin (TM) est une zoonose endémique dont l'agent infectieux est *Rickettsia typhi*. Les signes cliniques et biologiques ne sont pas spécifiques. Les premiers cas à La Réunion sont récents (avril 2012). Une étude entomologique a localisé le vecteur, la puce (*Xenopsyllia cheopis*) dans l'île. L'étude que nous avons conduite a comme objectif de décrire les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques du TM autochtone à La Réunion. **Méthode** : Nous avons mené une étude descriptive rétrospective de patients présentant une présomption clinique de TM autochtone entre janvier 2011 et février 2016. Le diagnostic biologique a été posé sur la présence d'IgM spécifiques (>1/64) et/ou des IgG spécifiques (>1/128) et/ou par un test de confirmation Western Blott positif et/ou par une technique de PCR *R. typhi* positive. **Résultats** : Nous avons inclus 47 patients d'une moyenne d'âge de 41 ans. Les patients atteints de TM ont été localisés dans le sud et l'ouest de l'île (98%). Nous avons noté une saisonnalité. Une exposition des sujets TM a été retrouvée aux chats/chiens (85%), aux rats (67%) et aux puces (28%). Le taux d'hospitalisation a été de 76% (5% en soins intensifs) avec un séjour moyen de 6 jours. Les principaux symptômes décrits ont été une fièvre prolongée > à 7 jours (100%), des arthromyalgies (89%), des céphalées (81%), une asthénie (77%), une pharyngite (43%). La triade classique fièvre-céphalée-éruption a été décrite (29%). Nous avons relevé une cytolysse à 1,5N (81%), des CPK > 200UI/L (74%), une élévation des LDH > 500UI/L (77%), des GGT > 2N (67%) et une thrombopénie < 140G/L (59%). Les complications ont été ophtalmologiques (28%), digestives (24%), neurologiques (23%), pulmonaires (15%), cardiologiques (9%) et gynécologique (3%). La doxycycline a été prescrite (68%) durant 7 jours. Nous avons observé une asthénie séquellaire (10%) le 1^{er} mois. L'évolution à 3 mois a été favorable (100%) sans aucun décès. **Conclusion** : A La Réunion durant l'été austral, une fièvre prolongée associée à un syndrome algique ou mieux à une éruption doit faire évoquer le TM autochtone.

Abstract : The Murine typhus (MT) is an endemic zoonose, the infectious agent of which is *Rickettsia typhi*. The clinical signs and the biological characteristics are not specific. The first cases identified in Reunion are recent (in April, 2012). An entomological study located vector, the flea (*Xenopsyllia cheopis*) in the island. The retrospective study which we led has for objective to describe the epidemiological, clinical, biological and therapeutic aspects of the native MT in Reunion. **Method** : We led a retrospective descriptive study of patients presenting a clinical assumption of native MT between January, 2011 and February, 2016. The biological diagnosis was on the presence of specific IgM (> 1/64) and/or specific IgG (> 1/128) and/or by a positive confirmation of test Western Blott and/or by a positive PCR *R. typhi*. **Results**: We included 47 patients of a mean age of 41 years. The patients suffered of MT are located in the West and the South of the island (98%). We noted a seasonality. An exhibition of the subjects MT is found in pets (85 %), in rats (67%), and the fleas (28%). The rate of hospitalization was 76% (5% in intensive care) with an average duration of stay of 6 days. The main described symptoms were a prolonged fever in 7 days (100 %), some arthromyalgia (89 %), headaches (81 %), an asthenia (77 %) and a pharyngitis (43 %). The classical triad fever-headache-éruption (29%). We noted a cytolysse in 1,5N (81%), the CPK > 200UI / L (74%), a rise of the LDH > 500UI / L (77 %), the GGT > 2N (67%), a thrombopénia < 140G / L (59%). The main complications were ophtalmological (28 %), digestive (24%), neurological (23%), pulmonary (15%), cardiological (9%) and gynecological (3%). The doxycycline was prescribed (68%) for 7 days. An asthenia was noticed as main aftereffect (10%) the first month. The evolution at three month was favorable (100%) without any death. **Conclusion** : In Reunion, a prolonged fever associated with an algetic syndrome or an eruption during the southern summer has to make evoke the native TM.

Mots-clés : La Réunion, endémie, typhus murin, autochtone, climat, non spécifique.

Keywords: Réunion Island, endemia, Murine typhus, native, climate, no specific.

Université de Bordeaux - Collège Sciences de la Santé – Médecine tropicale.

UFR des Sciences de la santé 146 rue Léo Saignat,

CS 61292, 33076 - BORDEAUX-CEDEX