

**UNIVERSITÉ DE NANTES**

---

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Année 2017

N° 057

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

DES MÉDECINE GÉNÉRALE

par

Delphine BOUCHER

Née le 18 octobre 1984 à Paris

---

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 2017

---

**Étude des syndromes escarre-ganglion(s) ou « TIBOLA » (Tick-BOrne  
LymphAdenopathy) sur un recueil réalisé au Centre Hospitalier  
Départemental Vendée de 2010 à 2016.**

---

Président du jury – Monsieur le Professeur Raffi

Directeur de thèse – Monsieur le Docteur Guimard

Membres du jury – Madame le Docteur Caillon

Monsieur le Professeur Boutoille

Monsieur le Docteur Perré

## REMERCIEMENTS

**À Monsieur le Professeur François Raffi**, président du jury,

vous me faites l'honneur de présider ce jury, merci pour votre disponibilité. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance la plus sincère.

**À Monsieur le Docteur Thomas Guimard**, directeur de la thèse

pour m'avoir confié ce travail de thèse, reçois mes plus chaleureux remerciements. Tu as su te rendre disponible pour m'encadrer et m'encourager. Merci pour la confiance et l'amitié que tu m'accordes. Ta curiosité insatiable, tant humaine, scientifique que musicale est un enrichissement quotidien.

**À Madame le Docteur Jocelyne Caillon**,

vous me faites l'honneur de vous intéresser à ce travail et de le juger. Soyez assurée de ma sincère gratitude et de mes très respectueux sentiments.

**À Monsieur le Professeur David Boutoille**,

tu as accepté d'être membre de ce jury, reçois ici l'expression de mes remerciements et de mon profond respect.

**À Monsieur le Docteur Philippe Perré**,

avec ton entrain habituel, tu as accepté sans hésiter d'être membre de ce jury. Je te remercie sincèrement pour ta présence ce jour, et pour m'avoir accueillie au sein de ce service de MPU que tu as créé et fait grandir. Ton enthousiasme et ta joie de vivre sont communicatifs, ils nous incitent chaque jour à repousser les limites de ce que nous pensions insurmontable.

# SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	2
INTRODUCTION.....	4
PREMIÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	6
Terminologie.....	6
Clinique.....	7
Épidémiologie .....	8
Agents pathogènes .....	8
Rickettsies.....	8
Autres bactéries .....	10
Co-infections.....	11
Cas non identifiés.....	11
Les tiques, vecteurs de la pathologie.....	12
Diagnostics différentiels .....	15
Examens de laboratoire .....	17
Traitement .....	18
Prévention.....	18
Synthèse des séries de cas existantes.....	18
DEUXIÈME PARTIE : Étude des syndromes associant escarre et ganglion(s) ou « TIBOLA » (Tick-BORne LymphAdenopathy) sur un recueil réalisé au CHD Vendée de 2010 à 2016.....	23
Introduction .....	23
Matériel et méthodes.....	23
Résultats .....	24
Population.....	24
Présentation clinique .....	26
Biologie standard.....	28
Agents pathogènes et vecteurs identifiés.....	28
Prise en charge thérapeutique .....	33
Évolution clinique.....	34
Discussion.....	35
BIBLIOGRAPHIE .....	39
TABLEAUX ET FIGURES .....	42
ANNEXE 1 -.....	43

## INTRODUCTION

Les tiques constituent le deuxième vecteur causant des pathologies humaines après les moustiques (1). Parmi les zoonoses bactériennes transmises par piqûre de tique, la plus fréquente dans le monde, et notamment dans l'hémisphère nord, est la maladie de Lyme liée à *Borrelia burgdorferi*. Cette maladie connue depuis le milieu des années 1970 a fait l'objet de nombreuses études et connaît actuellement une médiatisation importante.

Ces dernières années, de nouveaux agents de maladies transmissibles par les tiques ont été découverts. Ces micro-organismes étaient pour la plupart identifiés sur les tiques avant la mise en évidence d'un lien avec la pathologie humaine.

C'est le cas pour diverses espèces de Rickettsies qui étaient jusque-là considérées comme non pathogènes pour l'homme alors qu'il est maintenant prouvé qu'elles sont associées à des cas symptomatiques. La curiosité du clinicien associée à l'amélioration des outils de détection a ainsi permis de faire un lien entre des syndromes cliniques inhabituels et de nouvelles bactéries.

Parmi les motifs de consultations liées aux piqûres de tiques, les manifestations cutanées occupent une place prépondérante. Si l'érythème migrant est un des signes bien connu de la maladie de Lyme, d'autres affections cutanées liées aux tiques sont souvent moins bien identifiées en pratique courante.

L'association d'une lésion d'inoculation à une adénopathie de voisinage constitue une des présentations cliniques rencontrées après une piqûre de tique. Elle est connue sous l'appellation « TIBOLA » pour Tick-BOrne LymphAdenopathy. Cette entité clinique a été décrite initialement par Lakos *et al.* en 1997 (2). Le premier agent causal mis en évidence par Raoult *et al.* (3) était une *Rickettsia slovaca* isolée chez une patiente de 36 ans présentant une escarre nécrotique du scalp associée à des adénopathies occipitales.

Depuis ces publications, les TIBOLA ont fait l'objet de travaux de recherche ayant permis d'identifier de nouvelles bactéries causales parmi lesquelles figurent de nouvelles espèces de Rickettsies (*raoultii*, *rioja*, *sibirica mongolitimonae* et *massiliae*), *Bartonella henselae*, *Francisella tularensis* et très

récemment une *Coxiella-like* notamment identifiée chez 3 hospitalisés en 2016 au Centre Hospitalier Départemental de la Roche-sur-Yon en Vendée (4)

La connaissance approfondie des « TIBOLA » est nécessaire pour faciliter leur reconnaissance par le clinicien afin de proposer une prise en charge précoce et adaptée. La première partie de ce travail consiste en une revue de la littérature qui reprendra les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, ainsi que les moyens diagnostiques et thérapeutiques de ces syndromes. La seconde partie sera dédiée à l'analyse d'une série de 32 cas de « TIBOLA » identifiés au Centre Hospitalier Départemental Vendée entre janvier 2010 et décembre 2016. À partir de la connaissance de notre épidémiologie locale et au travers de l'étude des tableaux cliniques, nous tenterons de mettre en évidence des différences de présentation selon l'agent causal identifié afin de guider la prise en charge thérapeutique probabiliste.

## PREMIÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

La revue de la littérature a été réalisée à partir d'une recherche sur Pubmed incluant les termes suivants : Tibola[All Fields] OR Debonel[All Fields] OR Senlat[All Fields] AND "humans"[MeSH Terms]. Sur les 40 articles trouvés, ont été exclus les articles de langue autre que l'anglais ou le français, ceux qui concernaient la pathologie animale et enfin ceux dont le terme Tibola faisait référence au nom d'un auteur plutôt qu'au syndrome que nous étudions. Les articles sélectionnés ont ensuite donné lieu à une analyse de leur propre bibliographie.

Au total, 78 articles ont été retenus dont 25 séries de cas et 15 cas isolés. Les séries rapportent un nombre variable de patients allant de 2 à 86. Le nombre exact de cas rapportés à ce jour dans la littérature est difficile à établir du fait du chevauchement de certaines séries publiées.

### TERMINOLOGIE

Le syndrome TIBOLA, acronyme de Tick-BOrne LymphAdenopathy, est défini par l'association d'une lésion d'inoculation au site d'une piqûre de tique avec des adénopathies régionales (5).

La dénomination de cette entité clinique a évolué depuis sa première description en 1997 par Lakos *et al.* qui lui attribuèrent le nom de TIBOLA (6). En 2004, une série de 22 patients présentant ce même tableau clinique fut publiée en Espagne par Oteo *et al.* (7). Les auteurs proposèrent alors le nom de DEBONEL (*Dermacentor-BOrne Necrosis Erythema and Lymphadenopathy*) pour souligner le rôle de la tique du genre *Dermacentor* identifiée comme vecteur de cette pathologie (7). L'acronyme SENLAT, pour Scalp Eschar and Neck LymphAdenopathy after Tick bite, a enfin été donné par l'équipe du Centre National de Référence (CNR) des Rickettsies de Marseille en 2010 afin de préciser la topographie préférentielle de la piqûre de tique qui se situe généralement à la partie supérieure du corps. Il suggère par ailleurs l'existence possible d'autres vecteurs que les *Dermacentor* (8). La *figure 1* représente l'évolution de la dénomination des syndromes escarre-ganglion(s) et les agents pathogènes découverts.

Le travail ci-après emploiera préférentiellement le terme TIBOLA dans la mesure où nous ne limiterons pas nos recherches aux syndromes escarre-ganglion(s) situés au niveau du scalp même si ces derniers sont majoritaires. Le terme de SENLAT pourra être employé pour désigner les TIBOLA dont la lésion d'inoculation est située sur le scalp.

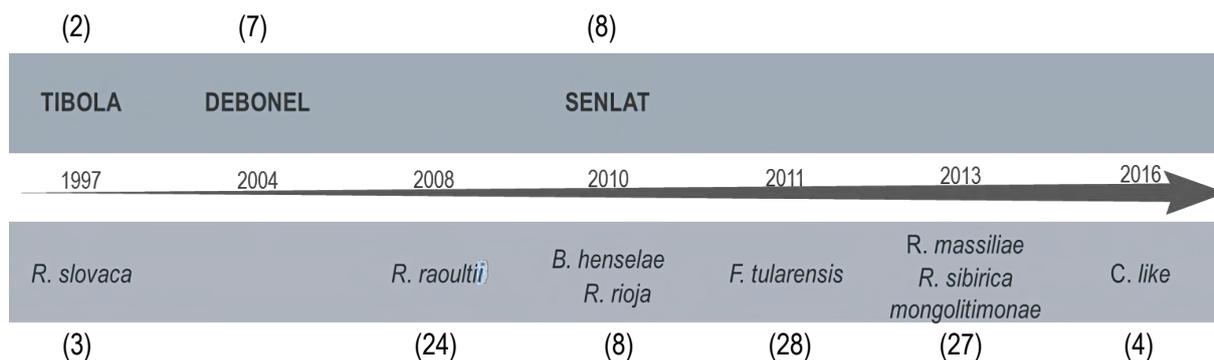


Figure 1 - Évolution de la dénomination des syndromes escarre-ganglion(s) et agents pathogènes découverts

## CLINIQUE

Initialement, la lésion d'inoculation est à type de vésicule, entourée d'une zone érythémateuse. L'évolution se fait vers une ulcération avec formation d'une croûte qui se transforme en une escarre nécrotique (9). C'est généralement à ce stade que le diagnostic de TIBOLA est posé. Cette lésion se situe préférentiellement sur la partie supérieure du corps, en particulier au niveau du scalp entre 90 et 100% des cas selon les séries (cf. Tableau 3). La durée d'incubation après piqûre de tique est variable, allant de 1 à 55 jours, avec une moyenne de 7 jours (10).

Les adénopathies représentent le second élément caractéristique de la TIBOLA. Elles se situent dans la zone de drainage de la lésion et peuvent être uniques ou multiples. Elles sont le plus souvent douloureuses.

Des signes généraux aspécifiques peuvent accompagner cette réaction loco-régionale : asthénie, fièvre, céphalée, raideur de nuque, arthro-myalgies, éruption cutanée diffuse, œdème de la face ou encore conjonctivite (cf. Tableau 3).

Il existe peu de données de la littérature concernant l'évolution clinique des TIBOLA. Dans les séries de cas où un suivi a été effectué après traitement, la durée de régression des adénopathies était d'une semaine alors que l'escarre disparaissait en 1 à 2 mois (9). Une alopecie séquellaire pouvait persister jusqu'à 5 ans (11). Parmi les signes généraux associés, la fièvre régressait en moins de 48 heures (9) alors qu'une asthénie résiduelle pouvait persister plus de 6 mois après traitement (12).

## ÉPIDÉMIOLOGIE

La distribution saisonnière des cas de TIBOLA est le reflet de l'activité des tiques qui sont vecteurs de cette pathologie, en particulier ceux du genre *Dermacentor*. En Europe, cette période concerne les mois les plus froids de l'année. Contrairement à la maladie de Lyme ou la fièvre boutonneuse méditerranéenne, les cas reportés en juillet et août sont quasi-inexistants (cf. *Tableau 3*).

Il existe par ailleurs une nette prédominance de cette pathologie chez les femmes et les enfants. La répartition des âges montre selon les études une médiane entre 9 (13) et 37 ans (9). Les patients sont âgés de 2 à 74 ans avec jusqu'à 78% d'enfants pour certaines études (14). Cette prédominance chez l'enfant pourrait s'expliquer par l'affinité des tiques du genre *Dermacentor* pour une végétation dont la hauteur correspondrait à celle du cuir chevelu des enfants (1-1,5 mètre de haut) (11). Le sex-ratio montre un nombre prédominant de femmes dans l'ensemble des cas décrits dans la littérature (15).

La répartition géographique des TIBOLA est difficile à estimer compte-tenu du probable sous-diagnostic de ce syndrome, méconnu jusque dans les années 1990. Plusieurs équipes spécialisées qui étudient les TIBOLA ont publié les principales séries dont les cas étaient issus de France, Hongrie, Espagne et Italie. Une quinzaine de cas isolés font mention de cette maladie dans d'autres zones géographiques : Allemagne (47), Bulgarie (16), Pologne (17) et Roumanie (18). En dehors de l'Europe, à notre connaissance, seuls des cas publiés en Californie correspondaient aux critères diagnostiques de TIBOLA (19) (20).

## AGENTS PATHOGÈNES

### Rickettsies

Les principaux agents infectieux identifiés dans les TIBOLA sont des Rickettsies, et plus particulièrement *Rickettsia slovaca* et *Rickettsia raoultii*.

Elles appartiennent au genre *Rickettsia*, famille *Rickettsiaceae*, ordre *Rickettsiales*, classe des alpha-proteobactéries. Ces bactéries sont intracellulaires strictes et mesurent  $0,3-0,5 \times 0,8-2 \mu\text{m}$ . Bien que leur structure s'apparente à celle des bactéries à Gram négatif, elles ne sont pas mises en évidence par la coloration de Gram mais par celle de Gimenez (21).

Il existe plusieurs classifications des Rickettsies qui évoluent parallèlement aux progrès de la biologie moléculaire. La plus utilisée consiste à différencier d'une part le groupe typhus et d'autre part le

groupe boutonneux (22). C'est à ce dernier qu'appartiennent les principales Rickettsies identifiées dans les TIBOLA.

*Rickettsia slovaca* est la première à avoir été formellement identifiée comme agent causal de ce type d'infection. Après avoir été fortement suspectée en 1980 en Slovaquie (23), ce n'est qu'en 1997 que Raoult *et al.* authentifient de façon certaine *R. slovaca* comme agent pathogène d'une TIBOLA chez une femme de 39 ans piquée par une tique dans les Pyrénées (3).

Les génotypes RpA4, DnS14, DnS28 furent mis en évidence en 2002 comme pourvoyeurs de TIBOLA puis regroupés sous le nom de *Rickettsia raoultii* en 2008 (24). C'est le deuxième agent responsable après *Rickettsia slovaca* (12).

De manière plus anecdotique, la démonstration d'une implication en tant qu'agent pathogène a pu être faite pour les espèces suivantes :

- *Rickettsia sibirica mongolitimonae*, connue depuis 2005 pour être à l'origine d'un syndrome clinique appelé « Lymphangitis-Associated Rickettsiosis » ou LAR (25), et retenue en 2013 comme agent étiologique possible de TIBOLA devant la confirmation de 3 cas (23). Ces tableaux cliniques sont reconnaissables par la traînée lymphangitique caractéristique qui s'associe au syndrome escarre-ganglion(s).
- *Candidatus Rickettsia rioja*, identifiée chez un patient symptomatique en 2009 en Espagne (26).
- *Rickettsia massiliae*, retrouvée chez un enfant symptomatique en 2012 en Italie (27).
- *Rickettsia philipii*, dans une série publiée en 2016 concernant neuf patients présentant un tableau escarre-adénopathie(s) après piqûre de tique (20).

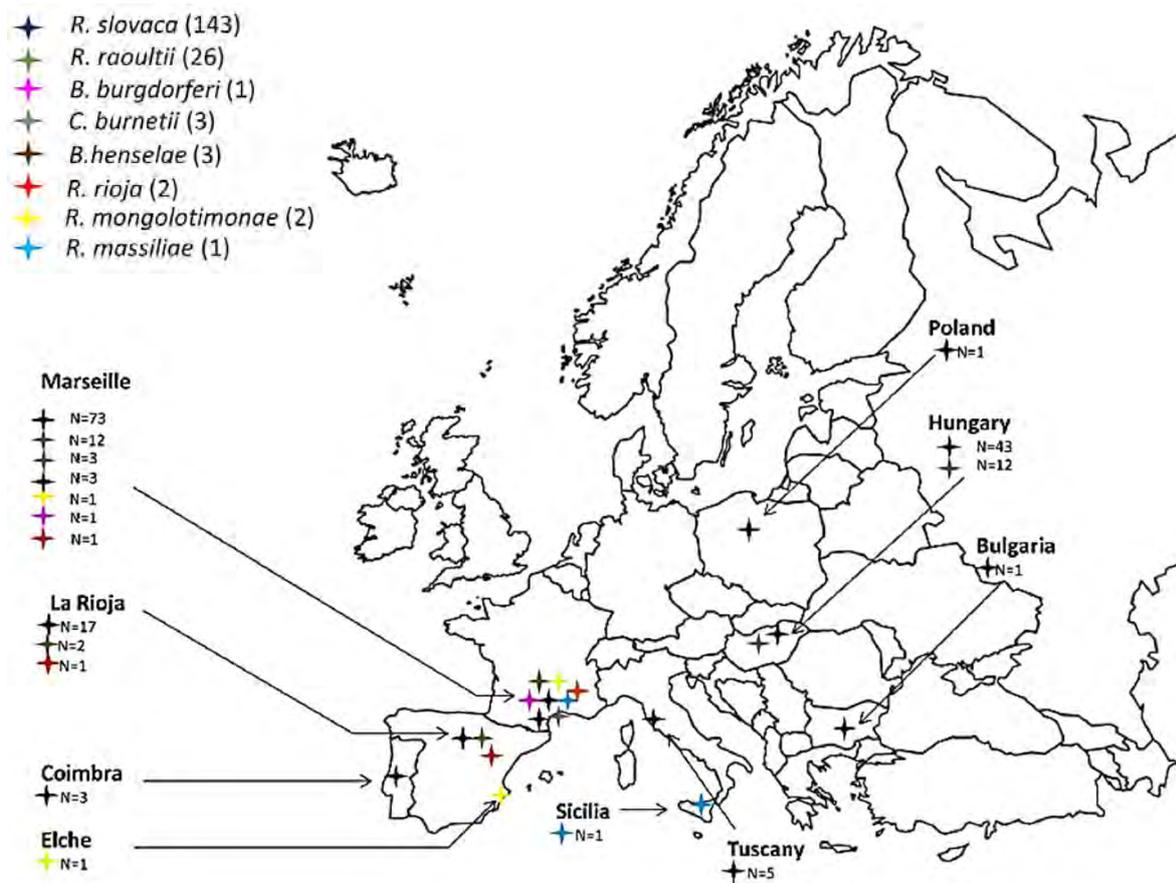


Figure 2 – Répartition géographique des SENLAT (Scalp Eschar and Neck LymphAdenopathy after Tick bite), d'après Dubourg et al. (2014)

## Autres bactéries

*Bartonella henselae*, principalement connue pour être pourvoyeuse de la maladie des griffes du chat, est également impliquée dans les syndromes escarre-ganglions liés aux tiques comme le prouvent Angelakis et al. chez 3 patients symptomatiques (8).

L'agent responsable de la tularémie, *Francisella tularensis*, a lui aussi été mis en évidence chez un patient atteint de TIBOLA (28).

Des bactéries du genre *Coxiella* sont également impliquées dans le syndrome étudié. Elles furent initialement nommées *Coxiella-like* pour les différencier de la *Coxiella burnetii*, agent pathogène de la fièvre Q. Renommée secondairement *Candidatus Coxiella massiliensis* (29), cette bactérie a pu être mise en évidence chez des patients pris en charge au Centre Hospitalier Départemental de la Roche-sur-Yon en Vendée. Deux d'entre eux présentaient des particularités cliniques remarquables puisque le tableau de TIBOLA était précédé d'une urticaire avec apparition secondaire de violentes douleurs neuropathiques persistantes. (4).

## Co-infections

Il existe des cas de co-infections, c'est-à-dire de TIBOLA documentées à plusieurs germes. En effet, les tiques peuvent être contaminées et donc vectrices de multiples bactéries à la fois.

L'association de *Rickettsia slovaca* et *Coxiella burnetii* a été mise en évidence en 2005 dans le Sud de la France chez deux patients présentant une SENLAT (30) (12). L'absence de réaction croisée était vérifiée par Western-Blot après adsorption croisée.

En 2012, une étude hongroise évaluant l'exposition aux chevaux comme facteur de risque de TIBOLA *versus* la maladie de Lyme a elle aussi relevé des cas de double infections associant cette fois *R. slovaca* et *B. burgdorferi* (13).

Plus récemment, Dubourg *et al.* faisaient état de deux co-infections par *R. slovaca* et *R. raoultii* (10) parmi les cas d'une série française publiée en 2014.

Lorsque la co-infection est documentée par une technique de sérologie, la pertinence clinique du résultat doit être discutée. Ainsi, la sérologie positive à *Borrelia burgdorferi* d'un patient présentant un tableau de TIBOLA était-elle révélatrice d'un antécédent d'érythème migrant chronique survenu un an auparavant (5).

## Cas non identifiés

L'évolution des techniques de microbiologie permet d'isoler un nombre croissant de bactéries responsables de TIBOLA. Néanmoins, la recherche étiologique reste fréquemment négative. Cela peut concerner jusqu'à 75% des patients atteints de ce syndrome (29).

## LES TIQUES, VECTEURS DE LA PATHOLOGIE

### Isolement de bactéries pathogènes sur les tiques

En 1997, *R. slovaca* fut le premier agent pathogène mis en évidence sur une tique de type *Dermacentor marginatus*, isolée chez une patiente atteinte de TIBOLA (3). Les tiques étant également vectrices d'autres agents infectieux responsables de ce syndrome, leur analyse s'est révélée positive pour *R. raoultii* (24), *B. burgdorferi* (31), *F. tularensis* (32) ou encore *Candidatus C. massiliensis* (29).

### Caractéristiques épidémiologiques des tiques

Deux espèces de *Dermacentor*, *D. marginatus* et *D. reticularis* sont endémiques en Europe. Les *D. marginatus* évoluent préférentiellement dans un climat chaud et sec tandis que les *D. reticularis* préfèrent un climat tempéré et humide (33). Il existe pourtant des zones de superposition dans leur répartition géographique, notamment en France, comme en témoignent les cartes suivantes :

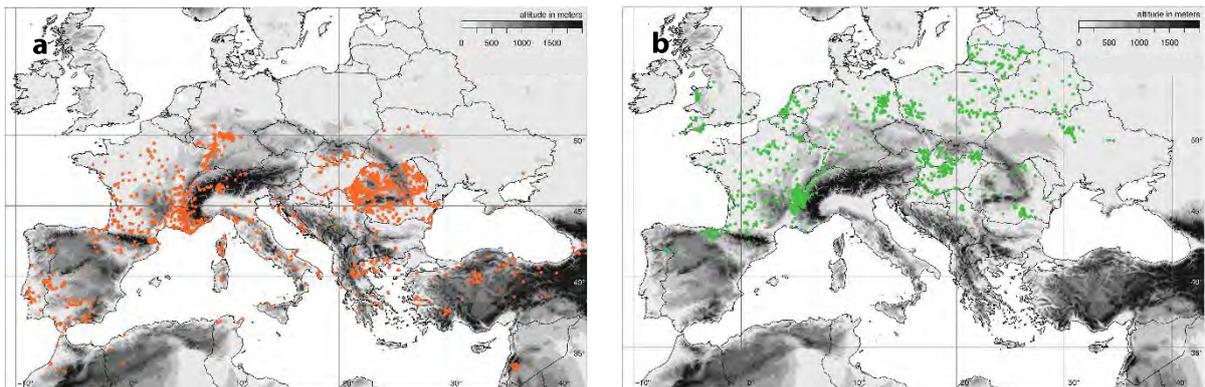


Figure 3 - Répartition géographique des *Dermacentor* ; a : *D. marginatus* ; b : *D. reticularis*, d'après Rubel et al (2016)

Différents types d'hôtes sont infectés par *D. marginatus* et *D. reticularis* dont des bovins, ovins, caprins, chiens, chevaux et plus rarement l'homme. Leur période d'activité maximale en Europe se situe entre octobre et mars (34). Les *Dermacentor* attendent sur une végétation en hauteur le passage d'un potentiel hôte pour s'y fixer (11).

En dehors du genre *Dermacentor* qui prédomine nettement dans les TIBOLA, d'autres tiques telles que *Ixodes ricinus* (10) (vecteur classique de la maladie de Lyme) ou *Haemaphysalis punctata* (12) ont été rapportées. Les données concernant leur distribution géographique et les hôtes infestés ont de grandes similarités avec celles des *Dermacentor* précédemment décrits (34).

Les caractéristiques morphologiques des tiques diffèrent selon les espèces, ce qui permet leur reconnaissance par un examen macroscopique (*cf figure 4*). L'identification précise est actuellement rendue possible par une technique de spectrométrie appelée MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-Of-Flight mass spectrometry) (48).

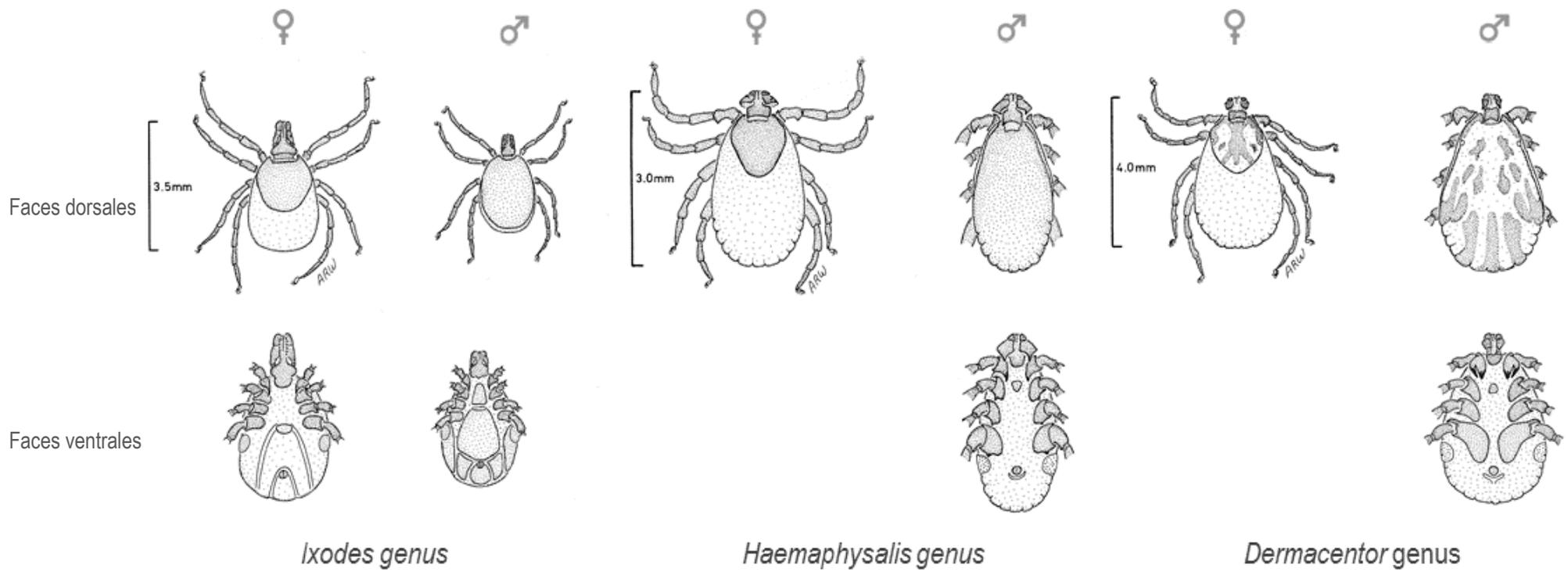


Figure 4 - Description morphologique des tiques, d'après Agustin Estrada-Peña et al.

## DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Comme dans les TIBOLA, il existe à la phase initiale de la **maladie de Lyme** un érythème qui entoure le point de ponction de la tique. Cependant, cet érythème migrant est caractérisé par son évolution centrifuge et l'absence de nécrose en son centre. La lésion peut être située sur l'ensemble du corps alors qu'il existe une nette prédominance au niveau du scalp pour les TIBOLA. Contrairement à la maladie de Lyme, à notre connaissance, il n'a pas été mis en évidence de phase secondaire ou tertiaire dans les TIBOLA. L'incidence élevée chez les femmes et les enfants dans les cas de TIBOLA n'est pas retrouvée dans la population développant une maladie de Lyme. Les deux pathologies diffèrent également quant à leur répartition saisonnière à savoir les mois les plus froids pour la TIBOLA et de la fin du printemps jusqu'au début de l'automne pour la maladie de Lyme (9).

Des différences significatives ont également été relevées par rapport à la **fièvre boutonneuse méditerranéenne** (FBM) due à *Rickettsia coronii*. Celle-ci survient principalement en été et atteint plus fréquemment le sexe masculin (33). Une escarre entourée d'un érythème est moins fréquemment retrouvée. Elle est de plus petite taille, et évolue vers une guérison complète contrairement aux TIBOLA qui sont souvent associées à une alopécie séquellaire. Dans les cas de FBM, fièvre, céphalée et rash maculo-papulaire peuvent être retrouvés (35) ainsi qu'une possible évolution vers une défaillance multiviscérale. A l'inverse, l'évolution des TIBOLA est bénigne.

La **tularémie** est transmise à l'homme principalement par contact (direct ou indirect via un sol ou une eau souillée) avec des mammifères contaminés par *Francisella tularensis*, en particulier le lièvre. La transmission par l'intermédiaire des tiques est plus rare (36). Dans la forme ulcéro-ganglionnaire, les signes généraux marqués peuvent orienter vers le diagnostic de tularémie (fièvre, céphalée, vomissements, prostration) (37). L'évolution de l'adénopathie vers une suppuration voire une fistulisation cutanée est elle aussi évocatrice d'infection à *Francisella tularensis*.

*Bartonella henselae* est la bactérie responsable de la **maladie des griffes du chat** dont la lésion cutanée évolue en une phase vésiculeuse, érythémateuse et papuleuse avec apparition secondaire d'une adénopathie satellite. L'escarrification de la lésion n'est pas classique contrairement aux syndromes de type TIBOLA.

**Au retour de voyage**, d'autres infections liées à des Rickettsies méritent d'être évoquées. Dans le groupe boutonneux, des escarres d'inoculation peuvent être retrouvées dans la fièvre pourprée des

montagnes Rocheuses, la fièvre à tiques africaines, les *Rickettsialpox*, la fièvre boutonneuse à *Rickettsia parkeri* et la fièvre boutonneuse à puces. Dans le groupe typhus, le principal diagnostic différentiel est le typhus des broussailles dû à *Orientia tsutsugamushi* (ex-*Rickettsia tsutsugamushi*).

Tableau 1 - Diagnostic différentiel au retour de voyage (38) (39)

	Rickettsiose	Agent pathogène (vecteur)	Géographie	Clinique	Evolution
Groupe boutonneux	Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses	<i>R. rickettsii</i> (tique)	Etats-Unis, Amérique Centrale, Brésil, Colombie	T°, céphalée, asthénie, myalgie, escarre (rare), éruption cutanée	Possible défaillance multi viscérale
	Fièvre à tiques africaines	<i>R. africae</i> (tique)	Afrique et Antilles	T°, céphalée, asthénie, myalgie, escarres multiples, adénopathies, éruption cutanée	Bénigne
	<i>Rickettsialpox</i>	<i>R. akari</i> (ectoparasite de la souris)	Etats-Unis, Afrique du Sud	T°, céphalée, escarre, lymphangite, adénopathie, éruption cutanée	Bénigne
	Fièvre boutonneuse à <i>Rickettsia parkeri</i>	<i>R. parkeri</i> (tique)	Etats-Unis, Afrique du Sud	T°, céphalée, myalgie, arthralgie, escarre	Bénigne
	Fièvre boutonneuse à puces	<i>R. felis</i> (puce de chat)	Ubiquitaire	T°, céphalée, asthénie, escarre, éruption cutanée	Bénigne
Groupe Typhus	Typhus des broussailles	<i>Orientia tsutsugamushi</i> (larves d'acarien)	Asie du Sud-Est, Indonésie, Australie	T°, céphalée, myalgie, escarre, éruption cutanée	Possible détresse respiratoire

## EXAMENS DE LABORATOIRE

La **biologie standard** montre des anomalies non spécifiques et inconstantes. Une cytolysse existe dans 12 à 22% des cas (11) (40), une élévation de la CRP dans 38% des cas sur la série de 54 cas publiée par Ibarra *et al.* en 2006 (9). La numération-formule sanguine peut quant à elle révéler une anémie, une thrombopénie, une leucopénie ou encore une leucocytose (11) (5) (8) (14) (12).

Le progrès des techniques de biologie diagnostique permet d'identifier un nombre croissant de bactéries responsables des TIBOLA notamment grâce aux techniques de culture cellulaire et de Polymerase Chain Reaction (PCR).

La **sérologie** des Rickettsies du groupe boutonneux fait partie des examens de première intention. Réalisée précocement, elle pourra être répétée en phase tardive pour augmenter sa sensibilité qui reste néanmoins médiocre (11). L'immunofluorescence indirecte est la méthode de référence, elle est considérée positive en présence d'une séroconversion, d'IgM ou d'une augmentation significative du titre des anticorps. Il existe des réactions croisées entre les différentes espèces de Rickettsies qui rendent son utilisation exclusive insuffisante à la caractérisation de la bactérie causale. Le Western-Blot avec adsorption croisée permet alors donner des précisions sur l'espèce bactérienne (21).

**Culture et PCR** peuvent être réalisées sur différents types de prélèvements. La lésion cutanée est analysée par écouvillonnage de l'escarre, prélèvement de la croûte voire biopsie cutanée. Plus rarement, un prélèvement sanguin ou une ponction ganglionnaire peuvent être contributifs. Enfin, lorsqu'elle est disponible, la tique doit être adressée au laboratoire pour apporter pour déterminer son espèce et les bactéries dont elle est le vecteur.

A partir des analyses de laboratoire, Foissac *et al.* proposent de classier les TIBOLA selon le niveau de certitude de la documentation bactériologique (37) :

Tableau 2 - Définition des cas confirmés ou probables selon Foissac *et al.*

<b>Cas confirmé</b>	<b>Cas probable</b>
<i>Culture positive</i>	<i>PCR positive sur la tique</i>
<i>et/ou</i>	<i>et/ou</i>
<i>PCR positive sur sang ou sur échantillon cutané</i>	<i>Western blot +/- adsorption croisée positif</i>

Les espèces recherchées en pratique courante sur les prélèvements adressés au CNR des Rickettsies de Marseille par sérologie, culture ou PCR sont les *Rickettsia spp.*, *Bartonella spp.*, *Coxiella burnetii*, *Borrelia burgdorferi*, *Francisella tularensis* (10) et la *Coxiella like* initialement nommée *Candidatus Coxiella massiliensis*.

## **TRAITEMENT**

Les bactéries les plus fréquemment retrouvées doivent être ciblées par l'antibiothérapie. Ainsi, le traitement probabiliste doit être efficace sur les Rickettsies, en particulier *R. slovaca* et *R. raoultii*. La doxycycline est utilisée en première intention chez l'adulte à la dose de 200 mg/j pendant 7 à 14 jours (37). Cette durée est actuellement mal codifiée et il se pourrait qu'une dose unique soit suffisamment efficace (35). Chez les enfants ou les femmes enceintes pour lesquels les cyclines sont contre-indiquées, les macrolides (clarithromycine, azithromycine ou josamycine) sont une alternative. Les Rickettsies étant des bactéries intracellulaires, il n'y a pas d'efficacité des bêta-lactamines (21). Bien qu'à notre connaissance aucune étude contrôlée n'ait été réalisée, l'antibiothérapie semble diminuer la durée et l'importance des symptômes cliniques (5) (41).

## **PRÉVENTION**

La prévention des piqûres de tiques est essentielle pour éviter le développement de la pathologie. Elle repose sur le port de vêtements longs, l'utilisation de répulsifs cutanés à base de DEET et d'acaricides de contact pour les vêtements. Lorsqu'une piqûre est constatée, la tique doit être retirée rapidement à l'aide d'un tire-tique. Il n'y a pas lieu de débiter une antibioprophylaxie de façon systématique. La surveillance clinique permettra de débiter un traitement adapté si des signes évocateurs de TIBOLA (ou d'une autre pathologie transmise par les tiques) apparaissent.

## **SYNTHÈSE DES SÉRIES DE CAS EXISTANTES**

Le tableau suivant reprend les données issues des séries de cas de TIBOLA publiées à ce jour. Elles proviennent en majorité de centres experts en France, Hongrie, Espagne ou Italie. La sélection de ces 9 publications repose sur le nombre de cas reportés (supérieur ou égal à 5 cas) et l'absence de doublons dans les cas.

Tableau 3 - Revue de la littérature des séries de cas publiées

<b>Auteurs</b>	<b>Date de publication (plage du recueil)</b>	<b>Lieu recueil</b>	<b>Patients</b>	<b>TIBOLA</b>	<b>Sex-ratio (F/H)</b>	<b>Enfants</b>	<b>Age moyenne/médiane [plage]</b>	<b>Saisonnalité</b>
<b>Raoult et al. (11)</b>	2002 (1996 - 2000)	France (Marseille) Hongrie (Budapest)	67	67	1,6	NR	NR	Pic Printemps
<b>Lakos et al. (5)</b>	2002 (1996 - 2000)	Hongrie (Budapest)	86*	NR	1,4	NR	12,6/ [2-57]	NR
<b>Ibarra et al. (9)</b>	2006 (1990 - 2004)	Espagne (Logroño)	54	54	1,5	9 (17 %) < 10 ans	-/37 [3-78]	Pic Automne
<b>Selmi et al. (44)</b>	2008 (2005-2007)	Italie (Lucca)	263†	5	1,5	3 (60%) < 18 ans	19,4/ [6-39]	Pic Printemps/Hiver
<b>Porta et al. (14)</b>	2008 (2000 - 2006)	Espagne (Barcelona)	36	36	0,8	28 (78%) < 18 ans	16,4/-	Pic Printemps/Automne
<b>Parola et al. (12)</b>	2009 (2002 - 2007)	France (Marseille)	98‡	86	2,5	23 (23%) < 12 ans	32/-	Pic Printemps
<b>Lakos et al. (13)</b>	2012 (2007 - 2010)	Hongrie (Budapest)	50	50	4,6	NR	-/9	Pic Printemps/Automne
<b>Beytout et al. (45)</b>	2013 (1998 - 2013)	France (Clermont- Ferrand)	17	17	NR	NR	NR	NR
<b>Dubourg et al. (10)</b>	2014 (2008 - 2013)	France (Marseille)	56	56	2,1	23 (41%) < 19 ans	-/42 [2-74]	Pic Printemps/Automne

\* critère d'inclusion : lésion vésico-ulcéreuse et/ou lymphadénopathie après piqûre de tique, † critère d'inclusion : tiques retirées chez des patients (n=263) parmi lesquels 5 TIBOLA  
‡ critère d'inclusion : TIBOLA (n=86) ou piqûre de tique au niveau du scalp sans symptômes associés (n=12)

<b>Auteurs</b>	<b>Incubation moyenne/médiane [plage]</b>	<b>Escarre</b>	<b>Localisation lésion d'inoculation</b>	<b>Adénopathie</b>	<b>Fièvre</b>	<b>Autre signe cutané</b>	<b>Céphalée</b>	<b>Alopécie</b>	<b>Myalgies</b>	<b>Asthénie</b>	<b>Œdème de la face</b>
<b>Raoult et al.</b>	-7 [1-55]	67 (100%)	NR	67 (100%)	8 (12%)	8 (12%)	0 (0%)	9 (13,4%)	NR	8 (12%)	NR
<b>Lakos et al.*</b>	9/ [0-55]	70 (81%)	Scalp (96%)	71 (82,5%)	13 (15%)	NR	NR	30/76 (39,5%)	NR	NR	NR
<b>Ibarra et al.</b>	-4,7 [1-13]	54 (100%)	Partie sup. corps (n=54, 100%) Scalp (n=48, 90%)	54 (100%)	20 (37%)	1 (2%) - Rash	- (> 50%)	NR	NR	NR	NR
<b>Selmi et al.</b>	NR	5 (100%)	Scalp (n=5, 100%)	5 (100%)	2 (40%)	NR	NR	2 (40%)	1 (20%)	3 (60%)	NR
<b>Porta et al.</b>	11,5/ [1-45]	29 (81%)	Partie sup. corps (n=35, 97%) Scalp (n=34, 94%)	36 (100%)	19 (53%)	NR	22 (61%)	15 (42%)	12 (33%)	NR	3 (8%)
<b>Parola et al.</b>	NR	17/25 (68%)	NR	23 (27%)	25 (29%)	8 (9%)	20/34 (59%)	16/31 (52%)	NR	28/38 (66%)	8/36 (22%)
<b>Lakos et al.</b>	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>Beytout et al.</b>	NR	15 (88%)	Tête (n=12, 70,5%) ; Cou (n=2, 12%) ; Membre sup. (n=1, 6%)	17 (100%)	9 (53%)	2 (12%)	15 (88%)	4 (23,5%)	NR	NR	NR
<b>Dubourg et al.</b>	7,1/7 [1-15]	56 (100%)	Scalp (n=56, 100%)	56 (100%)	7 (12%)	9 (16%)	4 (7%)	8 (14%)	3 (5%)	NR	NR

\*À la différence des autres études, le nombre de TIBOLA étant indéterminé, les pourcentages font références au nombre de cas total.

<b>Auteurs</b>	<b>Biologie</b>	<b>Documentation bactériologique</b>	<b>Rickettsies</b>	<b>Bactéries autres que Rickettsies</b>	<b>Identification tique (n, proportion de tique disponible)</b>
<b>Raoult et al.</b>	Leucopénie - 1/17 (6%) Thrombopénie - 2/17 (12%) Cytolyse - 2/17 (12%)	17/67* (25%)	<i>R. slovaca</i> (n=17, 25%) [PCR sang/peau/ganglion 17/67, PCR tique 3/3]	NR	<i>D. marginatus</i> (n=2) ; <i>D. reticularis</i> (n=1)
<b>Lakos et al.</b>	Leucocytose - 3 Leucopénie - 2 Cytolyse - 1	19/86 (22%)	<i>R. slovaca</i> (n=19, 22%) [Ser. 19/73 ; PCR sang/peau/ganglion 10/13]	<i>B. burgdorferi</i> (n=8, 9%)	<i>D. spp</i> (n=66).
<b>Ibarra et al.</b>	Leucopénie - 5/47 (11%) Thrombopénie - 3/47 (6%) Anémie - 1/47 (2%) CRP élevée - 18/47 (38%) Cytolyse - 8/51 (16%)	NR	<i>R. SGF†</i> (n=NR) [Ser. 19/31 ; PCR sang 9/31]	NR	<i>D. marginatus</i> (n=10, 100%)
<b>Selmi et al.</b>	NR	3/5 (60%)	<i>R. slovaca</i> (n=3, 60%) [PCR tique 3/5]	NR	<i>D. marginatus</i> (n=5, 100%)
<b>Porta et al.</b>	Leucopénie - 2/36 (6%) Leucocytose - 2/36 (6%) Cytolyse - 8/36 (22%)	16/36 (44%)	<i>R. slovaca</i> (n=2, 5%) [Ser. 2/35 ; PCR sang/escarre 0/21 ; PCR tique 4/7] <i>R. coronii</i> (n=8, 22%) [Ser. 8/36]	<i>B. burgdorferi</i> (n=6, 26%)	<i>D. marginatus</i> (n=7, 100%)
<b>Parola et al.</b>	NR	56/86 (65%)	<i>Rickettsie</i> (n=66, 57%) [Ser. 66/78] <i>R. slovaca</i> (n=49, 87,5%) [Ser. 34 ; PCR ou cult. 6 ; PCR tique 10] <i>R. raoultii</i> (n=7, 8%) [Ser. 4 ; PCR tique 3]	<i>C. burnetii</i> (n=2)	<i>D. marginatus</i> (n=23, 85%) <i>Dermacentor spp.</i> (n=2, 6%) <i>H. punctata</i> (n=1, 3%) non identifié (n=2, 6%)
<b>Lakos et al.</b>	NR	23/50 (46%)	<i>R. coronii‡</i> (n=23/50, 46%) [Ser. 23/50]	<i>B. burgdorferi</i> (n=4)	<i>D. marginatus</i> (n=10, 62,5%) <i>D. reticularis</i> (n=6, 37,5%)
<b>Beytout et al.</b>	NR	7 (41%)	<i>R. slovaca</i> (n=7/17, 41%) [Ser. 6 ; PCR peau 1]	NR	<i>D. spp.</i> (n=1, 100%)
<b>Dubourg et al.</b>	NR	18/56 (32%)	<i>R. slovaca</i> seule (n=11, 20%) [Ser. 0 ; PCR peau 9 ; PCR tique 5 ; Cul.tique 3] <i>R. raoultii</i> seule (n=0, 0%) [Ser 0/1 ; PCR tique 0/2 ; Cul. 0/1] <i>R. slovaca</i> & <i>R. raoultii</i> (n=2, 4%) [PCR tique 2] <i>R. sibirica mongolitimona</i> (n=1, 2%) [PCR peau 1] <i>R. spp</i> (n=1, 2%) [Ser. 1] <i>Candidatus R. rioja</i> (n=1, 2%) [PCR tique 1]	<i>C. burnetii</i> (n=1, 2%) [PCR tique 1] <i>B. burgdorferi</i> (n=1, 2%) [PCR tique 1]	<i>D. marginatus</i> (n=9, 82%) <i>I. ricinus</i> (n=1, 9%) non identifié (n=1, 9%)

\* diagnostic bactériologique considéré positif si PCR positive, † SFG : Spotted Fever Group, ‡ sérologie *R. coronii* utilisée compte-tenu de l'existence de réactions croisées avec *R. slovaca*

<b>Auteurs</b>	<b>Pas d'antibiotique</b>	<b>Antibiotique</b>	<b>Durée de traitement (moyenne/[plage]) (j)</b>	<b>Patients suivis</b>	<b>Évolution clinique</b>	<b>Délais de disparition des symptômes en fonction des traitements (moyenne, [plage]) (j)</b>
<b>Raoult et al.</b>	1	D/DO (n=10) MAC (n=3) NR (n=53)	Tous traitements -/[10-30]	2-5	Alopécie [1a n=3, 5a n=1] Asthénie [4m n=1, 7m n=1, 12m n=1]	
<b>Lakos et al.</b>	14	D/DO (n=16) AZM ou AMC (n=18) C (n=2) Multiples (n=25) NR (n=11)	Tous traitements 21/[5-60]	≥ 30	Alopécie [mois ou années, n=30/76]	D/DO (50, [10-138]) AZM ou AMC (61, [6-210]) C (5, [4-6]) Sans traitement (63 [12-180])
<b>Ibarra et al.</b>	0	D/DO (n=43) AZM (n=10) JOS (n=1)	D/DO 14/[-] AZM 5/[-] JOS 14/[-]	34	Fièvre [48h] Adénopathie [1s] Escarre [1-2m] Alopécie [34%]	
<b>Selmi et al.</b>	0	D/DO (n=5)	Tous traitements 16,2/[15-21]	NR	NR	
<b>Porta et al.</b>	3	D/DO (n=14) CLA (n=15) JOS (n=3) E (n=1)	D/DO 3,8/[-] CLA 5,7/[5-10] JOS 5/[-] E 5/[-]	NR	Résolution symptômes [4s, n=100%] Alopécie [>1a, n=2]	
<b>Parola et al.</b>	NR	NR	NR	NR	NR	
<b>Lakos et al.</b>	NR	NR	NR	NR	NR	
<b>Beytout et al.</b>	NR	NR	NR			D/DO efficace quand appliqué tôt
<b>Dubourg et al.</b>	NR	D/DO (n=24) AZM (n=3) JOS (n=5) Autre MAC (n=2) FA ou PR/PT ou AMX (n=3)	Tous traitements -/[5-30]	NR	Alopécie [n=3] Asthénie [n=1]	

\* sigles des antibiotiques : AMC (amoxicilline-acide clavulanique), AZM (azithromycine), C (cloramphénicol), CLA (clarithromycine), E (erythromycine), FA (acide fusidique), JOS (josamycine), MAC (macrolide), NR (non renseigné), PR/PT (pristimamycine)

# **DEUXIÈME PARTIE : Étude des syndromes associant escarre et ganglion(s) ou « TIBOLA » (Tick-BORne LymphAdenopathy) sur un recueil réalisé au CHD Vendée de 2010 à 2016.**

## **INTRODUCTION**

L'objectif de cette étude est de décrire les aspects cliniques et épidémiologiques des cas de TIBOLA recensés au Centre hospitalier de Vendée et de les confronter avec les données actuelles de la littérature. Les agents pathogènes présents et leurs spécificités cliniques seront étudiés afin d'améliorer notre prise en charge des TIBOLA.

## **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

Étude observationnelle rétrospective monocentrique réalisée au Centre Hospitalier Départemental (CHD) de Vendée, de janvier 2010 à décembre 2016, incluant les patients admis aux urgences, en consultation spécialisée ou dans un service d'hospitalisation :

- présentant des symptômes répondant à la définition de TIBOLA (escarre au point de ponction de la tique et adénopathie(s) dans la zone de drainage de la lésion)
- pour lesquels une recherche de *Bartonella henselae* et/ou *Rickettsia spp.* et/ou *Francisella tularensis* a été effectuée quel que soit le type de prélèvement.

Le recueil a été réalisé par consultation du dossier médical (données informatiques et dossier papier) puis via un questionnaire téléphonique lorsque les patients étaient joignables. Cette évaluation était réalisée avec au minimum un mois de recul par rapport au diagnostic.

Les variables étudiées sont les caractéristiques des patients (âge, sexe), leur milieu de vie (urbain ou rural, contact avec des animaux), la pathologie (date de survenue des symptômes, notion de piqûre de tique, délai d'incubation, localisation de la lésion et des ganglions, signes cliniques associés), la biologie standard, les résultats bactériologiques et l'évolution clinique.

Les examens de biologie standard sont réalisés au laboratoire du CHD Vendée, les sérologies *Borrelia burgdorferi* au CHU de Nantes et les autres recherches bactériologiques sont envoyées au CNR des Rickettsies de Marseille.

## RÉSULTATS

### Population

Les recherches de *B. henselae* et/ou *Rickettsia* spp. et/ou *F. tularensis* étaient au nombre de 1116 correspondant à 861 patients, en tenant compte du fait qu'une, deux, voire trois recherches différentes ont pu être réalisées pour chaque patient. Sur les 861 dossiers de patients analysés, 32 présentaient les critères cliniques d'inclusion.

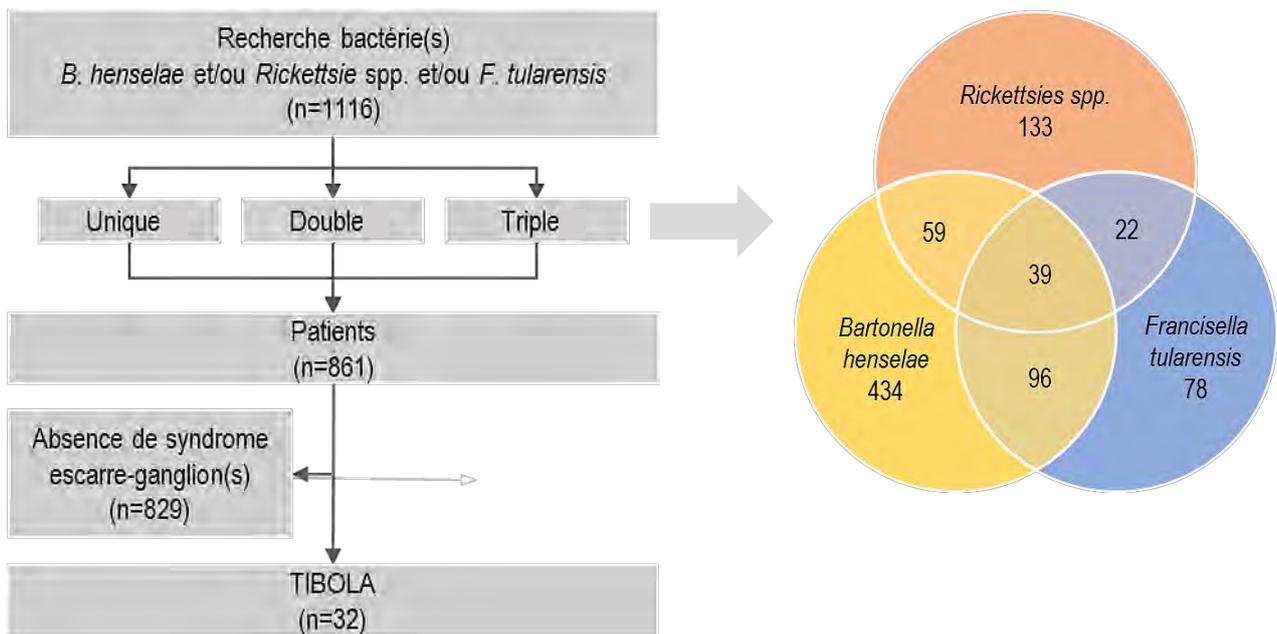


Figure 5 - Diagramme de flux

Le premier contact médical était un médecin généraliste libéral pour 19 patients. L'admission hospitalière concernait les services de médecine post-urgence et infectiologie (n=23), des urgences adultes (n=4), de pédiatrie (n=3), de dermatologie (n=1) et d'ORL (n=1).

L'âge moyen était de 34,6 ans [médiane – 37 ans, plage - 2 à 73 ans]. Les enfants (âge ≤ à 18 ans) étaient au nombre de 9 soit 28% de l'effectif. Les femmes étaient plus fréquemment atteintes avec un ratio F/H à 1,13. Tous les patients fréquentaient le milieu rural (lieu d'habitation ou activités extérieures) et avaient en majorité (n= 25) des contacts avec des animaux de la classe des mammifères, des reptiles ou des oiseaux. La répartition des espèces animales, réservoirs potentiels des tiques, est détaillée ci-dessous (cf. Figure 6).

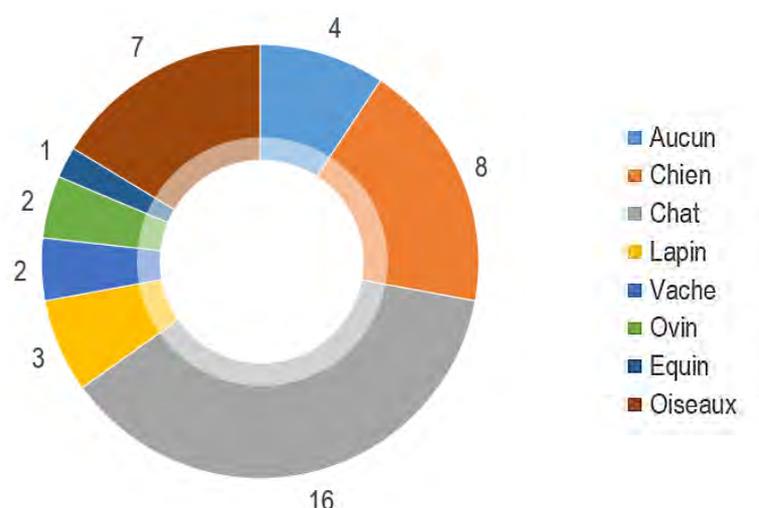


Figure 6 - Répartition des animaux en contact avec les patients

La distribution saisonnière des cas montre un pic au printemps avec 17 cas (53%), une moindre incidence pendant l'été (n=7 ; 22%) tandis que le nombre de cas le plus faible était constaté pendant les mois les plus froids de l'année (hiver - n=4 - 12,5% ; automne – n=4 – 12,5%). Depuis 2010, le nombre de patients inclus est en augmentation. La moitié des inclusions a été réalisée sur la seule année 2016.

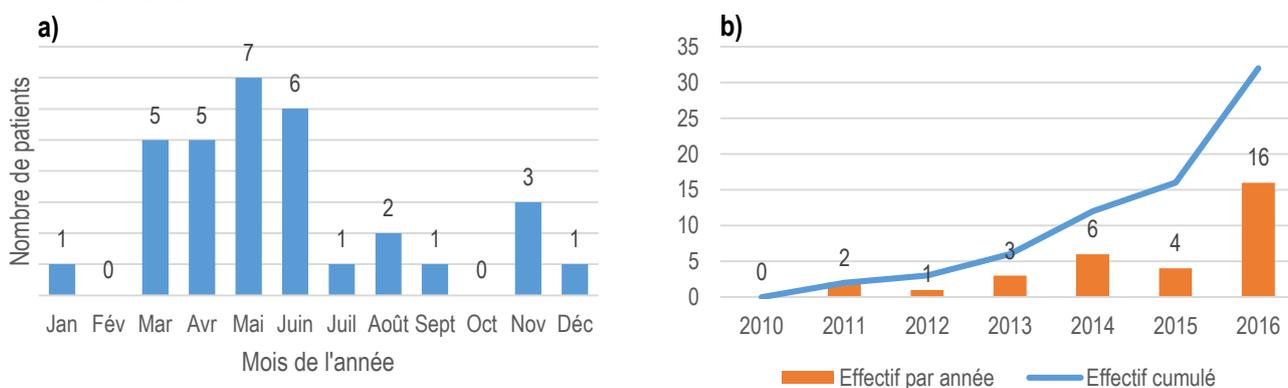


Figure 7 – a) Distribution mensuelle des diagnostics de TIBOLA. b) Répartition des effectifs par années

## Présentation clinique

La notion d'une piqûre de tique était retrouvée chez 19 patients (60%). La répartition géographique des piqûres montrait une prédominance en Vendée (n=15) suivi de la Loire Atlantique (n=2), la localisation n'était pas renseignée pour 2 patients. L'incubation moyenne était de 5,4 jours [plage - 0 à 14 jours]. Une lésion d'inoculation était systématiquement retrouvée à type d'ulcération, de croûte ou d'escarre nécrotique avec une taille variant de 1 à 5 centimètres. Dans 15 des 18 cas renseignés, la lésion était entourée d'une zone érythémateuse.



*Figure 8 - Prélèvement de la croûte chez une patiente présentant une escarre du scalp associée à une adénopathie cervicale droite*

Les lésions d'inoculation étaient situées en majorité au niveau du scalp (n=21 - 66%). Les autres localisations étaient : membres inférieurs (n=9), membres supérieurs (n=2), et tronc (n=2). Les adénopathies, situées dans les zones de drainage des lésions, étaient localisées au niveau de la tête, du cou, des creux axillaires ou inguinaux. Elles étaient plus souvent multiples (n=18) qu' uniques (n=13) et douloureuses pour 22 patients (cf. Figure 9).

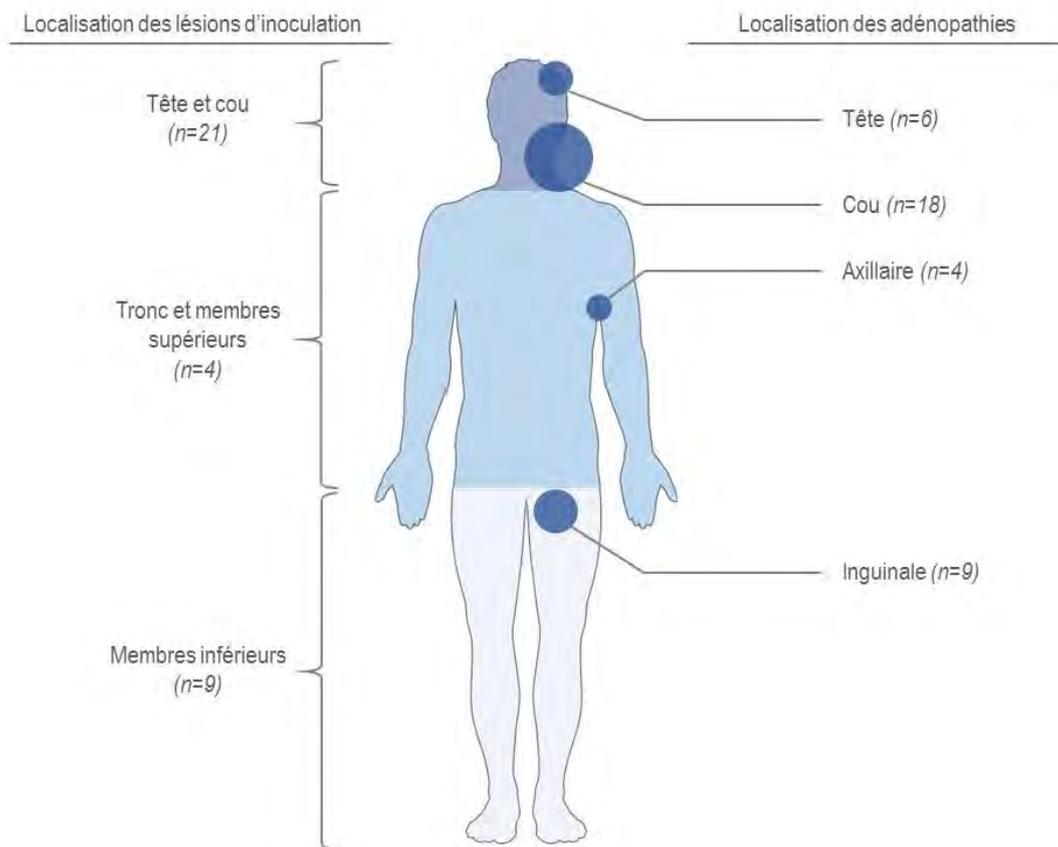


Figure 9 - Localisation des lésions d'inoculation et des adénopathies

Vingt-neuf patients présentaient un ou plusieurs signes généraux associés (cf. Figure 10) tandis que trois d'entre eux présentaient un syndrome escarre-ganglion(s) isolé. L'association symptomatique la plus fréquente était fièvre, asthénie et céphalée (n=4). Trois patients répondaient au diagnostic de LAR associant une lymphangite au syndrome escarre-ganglion(s).

Signes associés	nombre
Fièvre ou sueurs	21
Asthénie	15
Céphalée	10
Arthro-myalgies	9
Erythème	6
Raideur de nuque	5
Douleur autre localisation	4
Œdème face	4
Rash	4
Aucun	3

Figure 10 - Signes cliniques associées au syndrome escarre-ganglion(s)

## Biologie standard

Un syndrome inflammatoire biologique, défini par une élévation de la CRP et/ou une hyperleucocytose à PNN, était présent dans 56% des cas (n=13/23). Un retentissement hépatique à type de cytolyse concernait seulement 2 patients sur les 9 bilans hépatiques réalisés. Par ailleurs, la numération-formule sanguine était normale pour 17 patients (n=17/23) alors que les 6 autres présentaient les anomalies suivantes (cf. Tableau 4).

Tableau 4 - Anomalies de la numération-formule sanguine

n =	neutrophiles > 7500 / mm <sup>3</sup>	lymphocytes < 150 / mm <sup>3</sup>	plaquettes > 400.10 <sup>3</sup>	lymphocytes > 4000 / mm <sup>3</sup>
	4	4	2	1

## Agents pathogènes et vecteurs identifiés

La recherche initiale de l'agent pathogène était effectuée sur différents types de prélèvements sur lesquels sont réalisés : sérologie sur prélèvements sanguins ; culture et PCR sur tous les types de prélèvements (cf. Figure 11). Les recherches bactériennes visaient à mettre en évidence les bactéries pourvoyeuses de TIBOLA : *Rickettsia spp.*, *Francisella tularensis*, *Bartonella henselae*, *Borrelia burgdorferi* et *Coxiella spp.*

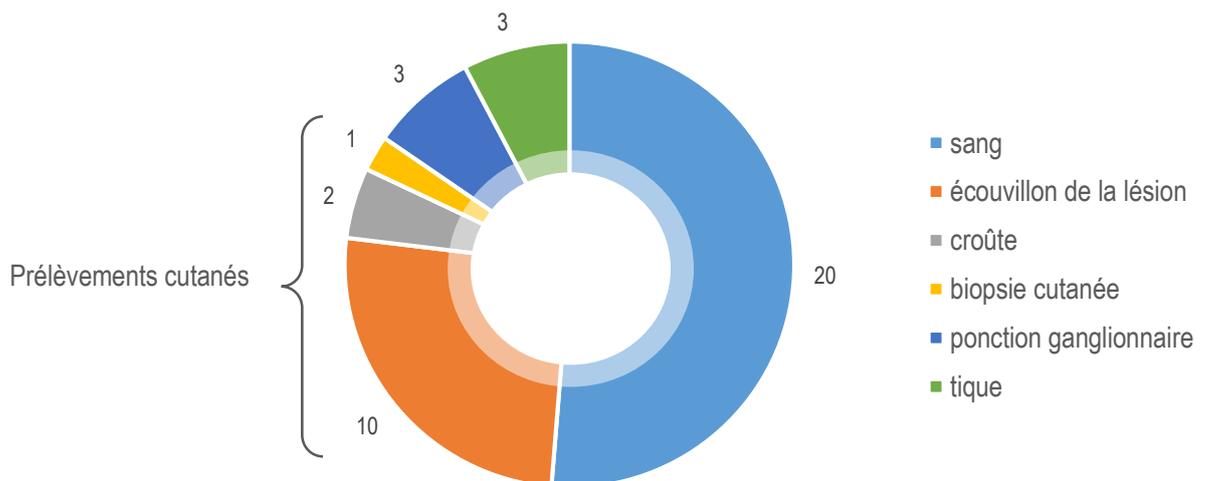


Figure 11 - Types de prélèvements pour la recherche d'agents pathogènes

### **Recherche des Rickettsies**

Trente et un patients (97%) ont bénéficié d'une recherche de Rickettsies pour un total de 39 prélèvements (cf. Tableau 5). La PCR est revenue positive pour 8 prélèvements correspondant à 6 patients. Malgré le faible effectif, on note que les prélèvements cutanés (n=13/23), comprenant écouvillon de la lésion, croûte ou biopsie, sont les plus intéressants en termes d'identification (n=6/8).

Tableau 5 – Identification de Rickettsie par PCR selon le type de prélèvement

<b>Prélèvement</b>	<b>PCR Rickettsies</b>		<b>Rickettsies identifiées</b>		
	<b>Réalisée (n=)</b>	<b>Positive (n=)</b>	<b>R. slovaca (n=)</b>	<b>R. sibirica mongolitimonae (n=)</b>	<b>R. groupe boutonneux * (n=)</b>
<b>Sang</b>	4	0	-	-	-
<b>Écouvillon lésion</b>	10	4	3	1	-
<b>Croûte</b>	2	1	1	-	-
<b>Biopsie cutanée</b>	1	1	1	-	-
<b>Ponction ganglion</b>	3	0	-	-	-
<b>Tique</b>	3	2	1	-	1
<b>Total</b>	<b>23</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

\* sans précision d'espèce possible

Toutes les sérologies sanguines réalisées étaient négatives (n=20) ainsi que leur contrôle (n=9) effectués dans un délai moyen de 17 jours (plage – 2 à 108 jours).

Onze des 12 cultures effectuées étaient négatives quel que soit le type de prélèvement du patient (sang, écouvillon cutané, croûte, biopsie cutanée ou ponction ganglionnaire). Une culture réalisée sur tique est revenue positive à *R. slovaca*.

En somme, 9 prélèvements (PCR n=8 ; culture n=1) ont permis l'identification d'une Rickettsie chez 6 patients dont 5 positifs à *R. slovaca* et 1 à *R. sibirica mongolitimonae* (cf. Tableau 8).

### Recherche d'autres bactéries pourvoyeuses de TIBOLA

Vingt-six patients ont bénéficié de recherches bactériennes hors Rickettsies. En accord avec les données de la littérature, les bactéries habituellement recherchées sont *Francisella tularensis*, *Bartonella henselae*, *Borrelia burgdorferi*, *Coxiella spp.* En dehors de la sérologie Lyme, ces recherches sont réalisées au CNR des Rickettsies à partir d'une demande émise par le clinicien en fonction du contexte et peuvent être élargies selon l'avis du centre expert. Le *tableau 6* présente le nombre de recherches positives et le nombre de recherches réalisées pour chaque technique et le type de prélèvement bactérien.

Une recherche exhaustive des quatre agents pathogènes a été réalisée pour 15 patients tandis qu'une exploration partielle a été faite pour les 11 autres : 3 bactéries recherchées (n=4) ; 2 bactéries recherchées (n=3), 1 bactérie recherchée (n=4).

Au total, la preuve d'une infection à l'un de ces germes a été faite sur 14 prélèvements correspondant à 10 patients qui étaient positifs à *Francisella tularensis* (n=5), *Bartonella henselae* (n=1), co-infection *Borrelia burgdorferi* & *Bartonella henselae* (n=1) et *Coxiella like* (n=3). On note qu'un seul patient présentait une co-infection *Rickettsia slovaca* & *Coxiella like* (cf. *Tableau 8*).

Tableau 6 - Identification bactérienne hors Rickettsies selon le type de prélèvement et de la technique réalisée

Type de prélèvements	Sang			Écouvillon sur escarre	Croûte	B. cutanée	P. ganglion	Tique
	Sérologie	Culture	PCR	PCR	PCR	PCR	PCR	PCR
<i>Francisella tularensis</i>	3/9	0/2	0/4	1/11	0/2	0/1	3/4	0/1
<i>Bartonella henselae</i>	0/8	0/2	0/3	1/11	0/2	1/1	1/4	0/1
<i>Borrelia burgdorferi</i>	1/9	0/0	0/1	0/11	0/2	0/1	0/3	0/1
<i>Coxiella like</i>	0/3	0/1	1/2	0/11	0/2	0/1	0/3	2/2

\* les résultats présentés (n/m) correspondent au ratio [nombre d'examens positifs / nombre d'examens réalisés].

† Trame de fond verte pour souligner les prélèvements positifs

### **Identification des vecteurs**

Trois tiques ont pu être conservées par les patients puis analysées au laboratoire. Il s'agissait dans tous les cas d'un *Dermacentor marginatus*.

### **Bactériologie toutes espèces confondues**

Le *Tableau 8* présente les documentations bactériologiques des 32 patients inclus dans notre étude. De manière globale, aucune preuve bactériologique n'a été retrouvée pour 17 patients (53%). Parmi les cas documentés, on retrouvait :

- une infection isolée à Rickettsie pour 5 patients
- une infection isolée à bactérie hors Rickettsie pour 8 patients
- une co-infection bactérienne pour 2 patients

L'utilisation de la classification de Foissac *et al.* permettait de différencier les cas avec documentation bactériologique confirmée ou probable sur notre cohorte (*cf.* *Tableau 2*). On remarque une majorité d'infections confirmées (n=11 ; 65%) dont les germes principaux sont *R. slovaca* (n=4) et *F. tularensis* (n=3).

*Tableau 7 - Classification des infections selon Foissac et al.*

<b>Classification</b>	<b>Confirmé</b>	<b>Probable</b>
<i>R. slovaca</i>	4	1
<i>F. tularensis</i>	3	2
<i>B. henselae</i>	2	0
<i>R. sibirica</i>	1	0
<i>C. like</i>	1	2
<i>B. burgdorferi</i>	0	1
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>6</b>

Le nombre de patients avec une documentation bactériologique s'est accru au cours du temps : 6 cas documentés de 2010 à 2015 contre 9 cas sur la seule année 2016.

Tableau 8 - Documentation bactériologique des patients de la série

Patient	Bactériologie sang			Bactériologie autre prélèvement	
	Sérologie	Culture	PCR	Culture	PCR
1	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-
3	<i>F. tularensis</i>	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	<i>R. slovaca</i> (B)
6	-	-	-	-	-
7	<i>F. tularensis</i>	-	-	-	<i>F. tularensis</i> (P)
8	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	<i>R. slovaca</i> (E)
10	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	<i>R. slovaca</i> (E+C)
14	-	-	-	-	<i>R. slovaca</i> (E)
15	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-
17	<i>F. tularensis</i>	-	-	-	-
18	<i>B. burgdorferi</i>	-	-	-	<i>B. henselae</i> (B+P)
19	-	-	-	-	<i>F. tularensis</i> (E+P)
20	-	-	-	-	<i>F. tularensis</i> (P)
21	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-
23	-	-	-	-	<i>R. sibirica mongolitimonae</i> (E)
24	-	-	-	-	<i>C. like</i> (T)
25	-	-	<i>C. like</i>	-	-
26	-	-	-	-	-
27	-	-	-	-	-
28	-	-	-	-	-
29	-	-	-	-	-
30	-	-	-	<i>R. slovaca</i> (T)	<i>C. like</i> + <i>R. slovaca</i> (T)
31	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	<i>B. henselae</i> (E)

E : écouvillon sur escarre ; C : croûte ; B : biopsie cutanée ; P : ponction ganglion ; T : tique

## Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des TIBOLA a reposé sur l'initiation d'une antibiothérapie, à l'exception d'un patient qui n'a pas été traité. La doxycycline était administrée chez l'adulte à une posologie moyenne de 192 mg par jour pour une durée moyenne de traitement de 9,4 jours. Les patients qui recevaient de la doxycycline en première ligne n'ont pas nécessité de seconde ligne dans 10 cas sur 12 ce qui pourrait présumer d'une efficacité satisfaisante du traitement. À contrario, les patients recevant de la pénicilline A avaient nécessité une seconde ligne de traitement dans 100% (n=16) des cas. L'utilisation des macrolides était quant à elle insuffisante dans 2 cas sur 3 en première ligne et 1 cas sur 5 en deuxième ligne de traitement. Lorsqu'elles étaient utilisées, les fluoroquinolones n'avaient pas nécessité une autre antibiothérapie au décours.

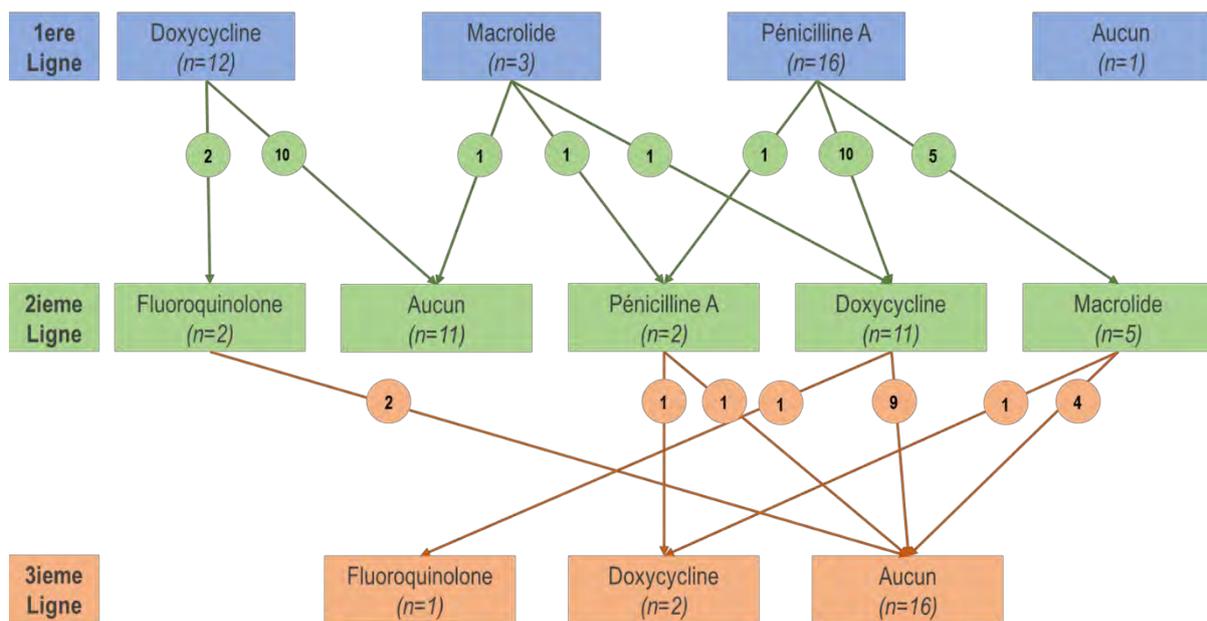


Figure 12 - Lignes de traitements

Les patients qui ont consulté un médecin généraliste libéral avaient reçu en première ligne de traitement de la pénicilline A (n=15), de la doxycycline (n=1), des macrolides (n=1). Données non renseignées pour 2 cas.

## Évolution clinique

L'évaluation des symptômes par contact téléphonique a pu être réalisée pour 90% (n=29) des patients dont près de la moitié (n=17) avec un recul supérieur à un an. Les patients avaient une médiane de suivi de 446 jours (plage 77 jours – 5 ans et 8 mois). La durée de persistance des symptômes était évaluée à partir de la mise en place de la première consultation hospitalière.

Lésion d'inoculation et adénopathie(s) régresaient progressivement avec une disparition respectivement de 34% (n=11) et 43% (n=15) avant une semaine et de 53% (n=17) et 75% (n=24) avant un mois. La lésion d'inoculation pouvait donner lieu à une cicatrice qui persistait pendant plus d'un an pour 5 patients. Une alopécie séquellaire était retrouvée dans 5 cas dont 3 pour lesquels elle était toujours présente à 1 an du début des symptômes.

La fièvre était le premier signe associé à disparaître. L'apyrexie était obtenue chez plus de 80% (n=18) des patients dans la première semaine de traitement. Au-delà d'un mois, aucun patient ne présentait fièvre, raideur de nuque, rash cutané, œdème de la face ou arthro-myalgie. Parmi les signes généraux associés aux TIBOLA, seule l'asthénie pouvait perdurer plus d'un an après le début de la prise en charge (n=2).

Tableau 9 - Persistance des signes cliniques au cours du temps

Signes cliniques	Signes cliniques présents (n=)					
	Au diagnostic	1 jour – 1 semaine	1 semaine – 1 mois	1 mois – 1 an	> 1 an	Indéterminé*
Lésion / cicatrice	32	29	21	15	5	3
Adénopathie	32	27	17	8	1	5
Asthénie	15	13	6	3	2	2
Fièvre	21	17	3	0	0	4
Céphalée	10	7	1	1	0	3
Raideur de nuque	5	5	0	0	0	0
Rash	4	2	1	0	0	2
Erythème	6	4	2	1	0	2
Œdème face	4	2	1	0	0	2
Arthro-myalgies	9	7	1	0	0	2
Douleur non liée à l'adénopathie	4	3	2	1	0	1
<b>Patients évaluables (n=)</b>	<b>32</b>	<b>32</b>	<b>32</b>	<b>32</b>	<b>17</b>	

\* Absence de réévaluation téléphonique possible ou donnée non récupérable auprès du patient

## DISCUSSION

L'étude décrit une série de 32 patients qui présentaient un syndrome associant escarre d'inoculation et ganglion(s) répondant à la définition de Tick-Borne Lymphadenopathy (TIBOLA). Notre objectif était d'améliorer la connaissance sémiologique de ce syndrome et de décrire notre épidémiologie locale afin de pouvoir proposer une prise en charge pertinente pour les patients.

Le recrutement de patients atteints de TIBOLA a constitué une difficulté dans l'élaboration de cette étude puisque les deux signes qui définissent ce syndrome sont fréquents et aspécifiques. C'est l'association escarre-ganglion(s) dans un contexte de piqûre de tique qui doit faire évoquer le diagnostic. La notion de piqûre de tique était avérée ou supposée puisqu'une fois gorgée de sang, la tique peut se laisser tomber spontanément et passer inaperçue, notamment lorsque la piqûre est située au niveau du cuir chevelu (42). La revue de la littérature nous a permis d'identifier les bactéries qui étaient connues comme pourvoyeuses de TIBOLA avant 2016 à savoir *Rickettsies spp.*, *Francisella tularensis*, et *Bartonella henselae*. A partir des recherches effectuées pour une ou plusieurs de ces bactéries, nous avons sélectionné les patients qui présentaient un tableau clinique de TIBOLA. Bien qu'il existe un biais de sélection, cette approche est également utilisée par le Centre National de Référence des Rickettsies qui collecte les données cliniques correspondant à des prélèvements reçus de la France entière par le biais d'un questionnaire rempli par le prescripteur de l'examen de bactériologie (questionnaire en annexe). Depuis 2010, lorsque ce questionnaire oriente vers une TIBOLA, le CNR lance une recherche systématique d'un panel de bactéries comme décrit précédemment. Grâce à cette démarche, un nombre croissant d'agents pathogènes a pu être identifié ce qui prouve que ce syndrome escarre-ganglion(s) n'est pas spécifique d'une seule espèce causale.

Le caractère monocentrique de notre travail réduisait le nombre de cas étudiés mais nous apportions des données cliniques grâce à la consultation des observations et comptes rendus médicaux et grâce aux interrogatoires téléphoniques de nos patients. Il existait certes un biais de mémoire mais les renseignements collectés pouvaient donner des informations supplémentaires non mentionnées dans les dossiers médicaux. Cet interrogatoire à distance du diagnostic a permis d'obtenir des données sur l'évolution clinique et les séquelles de TIBOLA alors qu'il existe actuellement peu de données de la littérature décrivant cette évolution.

Les données épidémiologiques de notre étude montraient une prédominance de ce syndrome chez les adultes jeunes (âge moyen de 34,6 ans). Les enfants, qui représentaient 28% des cas, étaient moins représentés que dans les séries préalablement publiées. Il semblerait que cette sous-représentation infantile puisse s'expliquer par une absence de recherche bactériologique systématique aux urgences pédiatriques du CHD Vendée. Le sex-ratio montrait une légère prédominance féminine (ratio F/H 1,13) qui était moins franche que dans les données de la littérature (cf. *Tableau 3*). Cette prédominance de femmes pourrait être liée aux conditions de vie des tiques vectrices de ce syndrome. Leurs hôtes préférentiels étant des animaux au pelage abondant, ces tiques piquent préférentiellement les humains ayant une longue chevelure (11).

Une recrudescence au printemps était observée. Il s'agit de la période d'activité maximale des tiques vectrices qui appartenaient à l'espèce *Dermacentor marginatus*. Cette périodicité, caractérisée par une faible incidence en été, était retrouvée dans les autres séries publiées.

Les lésions d'inoculation étaient en majorité retrouvées au niveau du scalp. Cette tendance avait été mise en exergue par la dénomination SENLAT (Scalp Eschar and Neck LymphAdenopathy after Tick bite) proposée en 2010 par Angelakis *et al.* Pour notre travail, nous avons choisi de continuer à utiliser le terme de TIBOLA puisque des localisations d'inoculation étaient également retrouvées sur d'autres parties du corps. La prédominance des lésions du scalp pourrait être liée à la hauteur de l'habitat des *Dermacentor* puisqu'ils vivent dans des herbages hauts et des arbres (34).

Nos données précisaient les signes cliniques associés à ce syndrome ainsi que leurs fréquences respectives. Comme dans les précédentes publications, nous retrouvions un nombre important de patients présentant fièvre et/ou céphalée et/ou asthénie. Dans les cas de Rickettsies, ces manifestations systémiques ont une explication physiopathologique puisque l'infection bactérienne concerne les cellules endothéliales, créant ainsi une vascularite responsable des symptômes (21). Certaines présentations cliniques moins fréquentes, comme une phase prodromale avec urticaire associée à des douleurs neuropathiques persistantes au point d'inoculation, orientaient vers un diagnostic étiologique nouveau : la *Coxiella like*.

La stratégie diagnostique employée par le clinicien pour mettre en évidence l'agent causal était analysée. La réalisation d'une biologie standard était peu contributive pour le diagnostic de TIBOLA puisque seule la moitié des cas présentait un syndrome inflammatoire biologique et que les autres anomalies de la numération-formule sanguine étaient aspécifiques. L'utilisation de la sérologie s'est

révélée peu contributive avec seulement 4 bactéries isolées par ce biais. Aucune des Rickettsies n'a pu être mise en évidence avec cette méthode. Même si elle est simple de réalisation, il faut souligner la faible rentabilité de la sérologie Rickettsies : lenteur de positivité, faible sensibilité et réactions croisées entre différentes espèces (21). La réalisation d'une sérologie à distance pourrait s'avérer utile pour ne pas méconnaître une séroconversion tardive (13). L'utilisation de la PCR semblait quant à elle plus performante pour le diagnostic étiologique des TIBOLA. Initialement réalisée sur des biopsies cutanées, elle montre également un intérêt sur des examens moins invasifs et plus rapides à effectuer en consultation comme l'écouvillon de la lésion ou le retrait de la croûte. En pratique courante, ces examens sont de plus en plus effectués par les infectiologues du CHD Vendée.

Les examens de laboratoire avaient permis une documentation bactériologique chez près de la moitié des patients inclus (n=15). Plusieurs facteurs semblent intervenir pour comprendre l'augmentation du nombre de diagnostics bactériologiques au cours du temps : recours plus systématique à une technique de documentation bactériologique avant mise en place d'un traitement probabiliste, caractère non invasif d'obtention des prélèvements cutanés, progrès de la biologie moléculaire et enfin la diversité des espèces bactériennes testées au CNR de Marseille.

Les Rickettsies, historiquement premiers agents identifiés des TIBOLA, étaient les bactéries les plus fréquemment isolées dans notre travail. Les deux espèces présentes étaient *R. slovaca* et *R. sibirica mongolitimonae*. Nous n'avons pas retrouvé de *R. raoultii* au CHD Vendée. Les autres bactéries mises en évidence étaient *Francisella tularensis*, *Bartonella henselae*, *Borrelia burgdorferi*, et *Coxiella like*. La connaissance de notre épidémiologie bactérienne locale permet la reconnaissance précoce et la mise en place d'un traitement efficace.

La majorité des patients ayant consulté leur médecin généraliste avait reçu un traitement par pénicilline A qui n'était donc pas efficace. L'utilisation fréquente de l'amoxicilline (avec ou sans acide clavulanique) en première intention devant un tableau de TIBOLA suggère qu'il pourrait être confondu avec une phase primaire de maladie de Lyme ou évoquer une infection cutanéoganglionnaire à pyogènes. Les patients qui avaient reçu une antibiothérapie adaptée en médecine ambulatoire n'étaient quant à eux pas adressés au centre hospitalier ce qui a pu entraîner une sous-évaluation de la fréquence des TIBOLA dans notre étude.

L'évolution avec traitement par doxycycline ou macrolide était largement favorable. Actuellement, les infectiologues du CHD Vendée prescrivent en première intention une antibiothérapie par

doxycycline à 200 mg/jour pendant 5 à 10 jours. Chez l'enfant, les macrolides sont préférés car ils présentent moins d'effets secondaires. Des études complémentaires seraient nécessaires pour analyser l'efficacité de traitements courts et notamment de l'utilisation de doses uniques proposées par certains auteurs (35).

Alors qu'il existe peu de données de la littérature concernant l'évolution clinique des TIBOLA, le rappel téléphonique a permis un suivi de nos patients. L'évolution était bénigne dans tous les cas. Une alopécie et une asthénie pouvaient persister plusieurs mois ou années après le diagnostic. Nous avons peu de données comparatives sur l'évolution naturelle de la pathologie c'est-à-dire en l'absence de traitement (n=1).

Le nombre de diagnostics de TIBOLA est en augmentation au CHD Vendée, avec un total de 16 cas pour la seule année 2016. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour tenter d'expliquer cette recrudescence : propagation des tiques vecteurs de la pathologie, amélioration des techniques de diagnostic bactériologique et surtout connaissance clinique accrue du syndrome par les cliniciens notamment par le biais de formations effectuées auprès des médecins généralistes.

Les maladies liées aux piqûres de tique restent un domaine de recherche en pleine expansion. Des projets de surveillance épidémiologique sont mis en place pour la prévention et la prise en charge de ces pathologies émergentes. Le projet OH! Ticks, financé par l'Agence Nationale de la Recherche, a ainsi pour objectifs l'identification d'agents pathogènes et la mise en évidence d'un lien épidémiologique entre la piqûre de tique, la présence d'un agent pathogène et le tableau clinique (43).

Les changements environnementaux et socio-économiques créent les conditions nécessaires à l'émergence de maladies nouvelles. Les agents pathogènes sont portés par des vecteurs dont l'habitat est sans cesse en évolution. Ainsi, l'aire de répartition des *Dermacentor* est en pleine expansion en Europe (33). Ils sont notamment retrouvés en Vendée, comme le montre notre série de cas. Il existe à ce jour un nombre limité d'études portant sur les TIBOLA. Elles ont toutes été réalisées par des investigateurs européens, ce qui pourrait laisser penser que ce syndrome est peut-être sous diagnostiqué à l'échelle mondiale. Le nombre important de recherches étiologiques négatives pourrait par ailleurs suggérer que la liste des micro-organismes impliqués dans les TIBOLA pourrait s'accroître à l'avenir.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Parola P, Raoult D. Ticks and Tickborne Bacterial Diseases in Humans: An Emerging Infectious Threat. *Clin Infect Dis*. 15 Mar 2001;32(6):897-928.
2. Lakos A. TIBOLA--a new tick-borne infection. *Orv Hetil*. 21 Déc 1997;138(51):3229-32.
3. Raoult D, Berbis P, Roux V, Xu W, Maurin M. A new tick-transmitted disease due to *Rickettsia slovaca*. *The Lancet*. Juil 1997;350(9071):112-3.
4. Guimard T, Amrane S, Prudent E, Raoult D, Angelakis E. Scalp eschar and neck lymphadenopathy after a tick bite (SENLAT) and bacteremia due to *Coxiella*-like bacteria. [article soumis]
5. Lakos A. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). *Wien Klin Wochenschr*. 31 Juil 2002;114(13-14):648-54.
6. Lakos A. Tick-borne lymphadenopathy--a new rickettsial disease? *The Lancet*. Oct 1997;350(9083):1006.
7. Oteo JA, Ibarra V, Blanco JR, et al. Dermacentor-borne necrosis erythema and lymphadenopathy: clinical and epidemiological features of a new tick-borne disease. *Clin Microbiol Infect*. Avr 2004;10(4):327-31.
8. Angelakis E, Pulcini C, Waton J, et al. Scalp Eschar and Neck Lymphadenopathy Caused by *Bartonella henselae* after Tick Bite. *Clin Infect Dis*. 15 Fév 2010;50(4):549-51.
9. Ibarra V, Oteo J., Portillo A, et al. *Rickettsia slovaca* Infection: DEBONEL/TIBOLA. *Ann N Y Acad Sci*. 1 Oct 2006;1078(1):206-14.
10. Dubourg G, Socolovschi C, Del Giudice P, Fournier PE, Raoult D. Scalp eschar and neck lymphadenopathy after tick bite: an emerging syndrome with multiple causes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. Août 2014;33(8):1449-56.
11. Raoult D, Lakos A, Fenollar F, et al. Spotless Rickettsiosis Caused by *Rickettsia slovaca* and Associated with Dermacentor Ticks. *Clin Infect Dis*. 15 Mai 2002;34(10):1331-6.
12. Parola P, Roveery C, Rolain JM, et al. *Rickettsia slovaca* and *R. raoultii* in Tick borne Rickettsioses. *Emerg Infect Dis*. Juil 2009;15(7):1105-8.
13. Lakos A, Kőrösi Á, Földvári G. Contact with horses is a risk factor for tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA): a case control study. *Wien Klin Wochenschr*. Sept 2012;124(17-18):611-7.
14. Porta FS, Nieto EA, Creus BF, et al. Tick-Borne Lymphadenopathy: A New Infectious Disease in Children. *Pediatr Infect Dis J*. Juil 2008;27(7):618-22.
15. Silva-Pinto A, Santos M de L, Sarmiento A. Tick-borne lymphadenopathy, an emerging disease. *Ticks Tick-Borne Dis*. Oct 2014;5(6):656-9.
16. Komitova R, Lakos A, Aleksandrov A, Christova I, Murdjeva M. A Case of Tick-transmitted Lymphadenopathy in Bulgaria Associated with *Rickettsia slovaca*. *Scand J Infect Dis*. Jan 2003;35(3):213-213.

17. Switaj K, Chmielewski T, Borkowski P, Tylewska-Wierzbanowska S, Olszynska-Krowicka M. Spotted fever rickettsiosis caused by *Rickettsia raoultii*--case report. *Przegl Epidemiol.* 2012;66(2):347-50.
18. Zaharia M, Popescu CP, Florescu SA, et al. *Rickettsia massiliae* infection and SENLAT syndrome in Romania. *Ticks Tick-Borne Dis.* Jul 2016;7(5):759-62.
19. Johnston SH, Glaser CA, Padgett K, et al. *Rickettsia* spp. 364D Causing a Cluster of Eschar-associated Illness, California: *Pediatr Infect Dis J.* Sept 2013;32(9):1036-9.
20. Padgett KA, Bonilla D, Eremeeva ME, et al. The Eco-epidemiology of Pacific Coast Tick Fever in California. *Lopez JE, éditeur. PLoS Negl Trop Dis.* 5 Oct 2016;(10):1-17.
21. Renvoisé A, Raoult D. L'actualité des rickettsioses. *Médecine Mal Infect.* Fév 2009;39(2):71-81.
22. Portillo A, Santibáñez S, García-Álvarez L, Palomar AM, Oteo JA. Rickettsioses in Europe. *Microbes Infect.* Nov 2015;17(11-12):834-8.
23. Mittermayer T, Brezina R, Urvölygi J. First report of an infection with *Rickettsia slovacica*. *Folia Parasitol (Praha).* 1980;27(4):373-6.
24. Mediannikov O, Matsumoto K, Samoylenko I, et al. *Rickettsia raoultii* sp. nov., a spotted fever group rickettsia associated with *Dermacentor* ticks in Europe and Russia. *Int J Syst Evol Microbiol.* 1 Jul 2008;58(7):1635-9.
25. 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.* 15 Mai 2005;40(10):1435-44.
26. Pérez-Pérez L, Portillo A, Allegue F, et al. *Dermacentor*-borne Necrosis Erythema and Lymphadenopathy (DEBONEL): A Case Associated with *Rickettsia rioja*. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(2):214-5.
27. Cascio A, Torina A, Valenzise M, et al. Scalp Eschar and Neck Lymphadenopathy Caused by *Rickettsia massiliae*. *Emerg Infect Dis.* Mai 2013;19(5):836-7.
28. Edouard S, Gonin K, Turc Y, et al. Eschar and neck lymphadenopathy caused by *Francisella tularensis* after a tick bite: a case report. *J Med Case Reports.* Déc 2011;5(1):1-3.
29. Angelakis E, Mediannikov O, Jos SL, et al. *Candidatus Coxiella massiliensis* Infection. *Emerg Infect Dis.* Fév 2016;22(2):285-8.
30. Rolain JM, Gouriet F, Brouqui P, et al. Concomitant or Consecutive Infection with *Coxiella burnetii* and Tickborne Diseases. *Clin Infect Dis.* 1 Jan 2005;40(1):82-8.
31. Angelakis E, Pulcini C, Waton J, et al. Scalp Eschar and Neck Lymphadenopathy Caused by *Bartonella henselae* after Tick Bite. *Clin Infect Dis.* 15 Fév 2010;50(4):549-51.
32. Hestvik G, Warns-Petit E, Smith LA, et al. The status of tularemia in Europe in a one-health context: a review. *Epidemiol Infect.* Jul 2015;143(10):2137-60.
33. Rubel F, Brugger K, Pfeiffer M, et al. Geographical distribution of *Dermacentor marginatus* and *Dermacentor reticulatus* in Europe. *Ticks Tick-Borne Dis.* Fév 2016;7(1):224-33.

34. Estrada-Peña A, Bouattour A, Camicas JL, Walker AR. Ticks of domestic animals in the Mediterranean region. Jan 2004.
35. Botelho-Nevers E, Socolovschi C, Raoult D, Parola P. Treatment of Rickettsia spp. infections: a review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. Déc 2012;10(12):1425-37.
36. Ellis J, Oyston PCF, Green M, Titball RW. Tularemia. *Clin Microbiol Rev*. Oct 2002;15(4):631-46.
37. Foissac M, Socolovschi C, Raoult D. Les nouveautés sur le syndrome SENLAT : Scalp Eschar and Neck Lymphadenopathy after Tick bite. *Ann Dermatol Vénérologie*. Oct 2013;140(10):598-609.
38. Bouchaud O. Médecine des voyages et tropicale: médecine des migrants. 2<sup>ème</sup> éd. Elsevier Masson;2013.
39. Botelho-Nevers E. Rickettsioses et ehrlichioses. *EMC - Dermatologie*. Oct 2014;9(2):1-8.
40. Parola P, Socolovschi C, Jeanjean L, et al. Warmer Weather Linked to Tick Attack and Emergence of Severe Rickettsioses. *PLoS Negl Trop Dis*. 18 Nov 2008;2(11):1-8.
41. Ibarra V. DEBONEL/TIBOLA: Is Rickettsia slovaca the Only Etiological Agent? *Ann N Y Acad Sci*. 1 Déc 2005;1063(1):346-8.
42. Tissot Dupont H, Raoult D. Maladies transmises par les tiques. *Rev Médecine Interne*. Mai 1993;14(5):300-6.
43. Chirouze C. Projet OH! Ticks One-Health approach to identify threat posed by tick-borne pathogens responsible of unexplained infectious syndrome in humans and animals. *JNI*; 2015 12 Juin; Nancy.
44. Selmi M, Bertolotti L, Tomassone L, Mannelli A. Rickettsia slovaca in Dermacentor marginatus and Tick-borne Lymphadenopathy, Tuscany, Italy. *Emerg Infect Dis*. Mai 2008;14(5):817-20.
45. Beytout J. Tick born lymphadenitis (TIBOLA): 17 observations d'un service d'infectiologie. *Médecine et maladies infectieuses*. 2013;43(4HS):36.
46. Ramos JM, Jado I, Padilla S, et al. Human Infection with Rickettsia sibirica mongolitimonae, Spain, 2007–2011. *Emerg Infect Dis*. Fév 2013;19(2):267-9.
47. Pluta S, Tewald F, Hartelt K, et al. Rickettsia slovaca in Dermacentor marginatus ticks, Germany. *Emerg Infect Dis*. Déc 2009;15(12):2077-8.
48. Yssouf A, Flaudrops C, Drali R, et al. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for Rapid Identification of Tick Vectors. *J Clin Microbiol*. 1 Fév 2013;51(2):522-8.

## TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 - Diagnostic différentiel au retour de voyage (38) (39) .....	16
Tableau 2 - Définition des cas confirmés ou probables selon Foissac et al.....	17
Tableau 3 - Revue de la littérature des séries de cas publiées.....	19
Tableau 4 - Anomalies de la numération-formule sanguine.....	28
Tableau 5 – Identification de Rickettsie par PCR selon le type de prélèvement.....	29
Tableau 6 - Identification bactérienne hors Rickettsies selon le type de prélèvement et de la technique réalisée.....	30
Tableau 7 - Classification des infections selon Foissac et al. ....	31
Tableau 8 - Documentation bactériologique des patients de la série.....	32
Tableau 9 - Persistance des signes cliniques au cours du temps.....	34
Figure 1 - Évolution de la dénomination des syndromes escarre-ganglion(s) et agents pathogènes découverts .....	7
Figure 2 – Répartition géographique des SENLAT (Scalp Eschar and Neck LymphAdenopathy after Tick bite), d’après Dubourg et al. (2014).....	10
Figure 3 - Répartition géographique des Dermacentor ; a : D. marginatus ; b : D. reticularis, d’après Rubel et al (2016).....	12
Figure 4 - Description morphologique des tiques, d’après Agustin Estrada-Peña et al.....	14
Figure 5 - Diagramme de flux.....	24
Figure 6 - Répartition des animaux en contact avec les patients .....	25
Figure 7 – a) Distribution mensuelle des diagnostics de TIBOLA. b) Répartition des effectifs par années.....	25
Figure 8 - Prélèvement de la croûte chez une patiente présentant une escarre du scalp associée à une adénopathie cervicale droite .....	26
Figure 9 - Localisation des lésions d’inoculation et des adénopathies .....	27
Figure 10 - Signes cliniques associées au syndrome escarre-ganglion(s) .....	27
Figure 11 - Types de prélèvements pour la recherche d'agents pathogènes.....	28
Figure 12 - Lignes de traitements.....	33

## ANNEXE 1 -

### FICHE DE RECUEIL DES RENSEIGNEMENTS CLINIQUES RICKETTSIOSE BOUTONNEUSE

ETAT CIVIL	
NOM : .....	NOM D'EPOUSE.....
PRENOM : .....	
SEXE	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
DATE DE NAISSANCE : ...../...../.....	
HOPITAL : .....	SERVICE : .....
MEDECIN TRAITANT : .....	
CODE POSTAL : .....	VILLE : .....

FACTEURS DE RISQUE	
REGION OU LE PATIENT A ETE INFECTE Préciser.....	
CONTACT AVEC DES ANIMAUX	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON Préciser.....
CONTACT AVEC DES TIQUES	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
PIQURE DE TIQUE	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON

## PRESENTATION CLINIQUE

DATE DU CONTAGE : ...../...../.....

DATE DE DEBUT DES SYMPTOMES : ...../...../.....

FIEVRE  $\geq$  39°C  OUI  NON

MYALGIES  OUI  NON

ARTHRALGIES  OUI  NON

CEPHALEES  OUI  NON

ERUPTION  OUI  NON

MACULO-PAPULEUSE  OUI  NON

Autre, préciser.....

ESCARRE D'INOCULATION  OUI  NON

Préciser la localisation.....

ESCARRES MULTIPLES  OUI  NON

Préciser la localisation.....

ADENOPATHIES  OUI  NON

LYMPHANGITE  OUI  NON

Autres symptômes.....

## EVOLUTION

TRAITEMENT      ATB : .....      Posologie...../jour      Durée.....jours

GUERISON  OUI  NON

DECES  OUI  NON

SEQUELLES  OUI  NON

Décrire.....

## BIOLOGIE

PLAQUETTES < 150 G/l  
TRANSAMINASES > 50 G/l

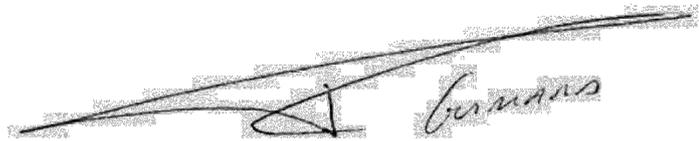
OUI       NON  
 OUI       NON

Selon la loi de bioéthique de 2004, les patients doivent être informés que les résultats de leurs investigations pourront être utilisés à des fins de recherche et être publiés après avoir été rendus anonymes.

Vu, le Président du jury, Professeur François Raffi,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized loop followed by a horizontal stroke.

Vu, le Directeur de thèse, Docteur Thomas Guimard,

A handwritten signature in black ink, featuring a long horizontal line with a small loop and the name 'Guimard' written in cursive to the right.

Vu, le Doyen de la Faculté,

---

## TITRE DE THÈSE

---

Étude des syndromes escarre-ganglion(s) ou « TIBOLA » (Tick-BOrne LymphAdenopathy) sur un recueil réalisé au Centre Hospitalier Départemental Vendée de 2010 à 2016.

---

## RÉSUMÉ

---

Après une piqûre de tique, la présence d'une escarre d'inoculation associée à une adénopathie constitue un tableau clinique connu sous le nom « TIBOLA » pour Tick-BOrne LymphAdenopathy.

L'objectif était de décrire les aspects cliniques et épidémiologiques des TIBOLA au Centre Hospitalier Départemental (CHD) Vendée. La détermination des agents pathogènes présents et leurs spécificités cliniques ont été étudiées.

L'étude était observationnelle rétrospective monocentrique, de 2010 à 2016. Les critères d'inclusion étaient : a) symptômes de TIBOLA ; b) recherche de *Bartonella henselae* et/ou *Rickettsia spp.* et/ou *Francisella tularensis*.

Trente-deux patients ont été inclus. L'âge médian était de 37 ans avec 9 enfants (28%). Le sex-ratio femmes/hommes était de 1,13. Les patients fréquentaient le milieu rural et avaient en majorité des contacts animaliers (n= 25). La distribution saisonnière montre un pic au printemps avec 17 cas (53%). L'incubation moyenne était de 5,4 jours. Les lésions d'inoculation étaient situées en majorité au niveau du scalp (n=21 - 66%) avec des adénopathies dans leurs zones de drainage. Des signes cliniques associés (principalement fièvre, asthénie et céphalée) étaient retrouvés chez 29 patients.

Sérologie, PCR ou culture ont permis une documentation bactériologique pour 15 patients : *Rickettsia slovaca* (n=4), *Rickettsia sibirica mongolitimoae* (n=1), *Francisella tularensis* (n=5), *Bartonella henselae* (n=1), *Coxiella like* (n=2), et deux co-infections bactériennes (*C. like* / *R. slovaca* et *B. burgdorferi* / *B. henselae*). Les trois tiques analysables étaient des *Dermacentor marginatus*.

La prise en charge reposait sur une antibiothérapie efficace par doxycycline ou macrolides. La lésion d'inoculation pouvait donner lieu à une alopecie séquellaire.

Les diagnostics de TIBOLA sont en augmentation au CHD Vendée. La recherche d'une étiologie bactérienne reste parfois négative, ce qui suggère que la liste des micro-organismes impliqués dans les TIBOLA pourrait s'accroître à l'avenir.

---

## MOTS-CLÉS

---

TIBOLA, SENLAT, tiques, zoonose, *Dermacentor spp.*, *Rickettsie*