

**THESE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
SPECIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**Romain LAMOTHE**

Le 4 Avril 2019

**« Critères diagnostiques du SENLAT Syndrome en  
médecine générale : description de 6 cas en Midi-Pyrénées  
et revue de littérature »**

Directeur de thèse : Docteur Cécile DEBUISSON

**Jury**

Monsieur le Professeur Pierre MESTHE	Président
Monsieur le Professeur Guillaume MARTIN-BLONDEL	Assesseur
Monsieur le Docteur Damien DUBOIS	Assesseur
Madame le Docteur Cécile DEBUISSON	Assesseur

**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2017**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHIZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAUHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAULT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

**Professeurs Émérites**

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN**

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. GAME Xavier	Urologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. PERON Jean-Marie	Hépto-Gastro-Entérologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. LANGIN Dominique	Nutrition		
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne		
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUAUD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique		
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie		
<b>P.U. Médecine générale</b>		<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		<b>P.A Médecine générale</b>	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

### P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROGHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (G.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

### P.U. - P.H. 2ème classe

M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DEGRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ BROUCHET Annie-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Génatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

#### P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve Médecine Générale

Professeur Associé de Médecine Générale  
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.  
Pr WOISARD Virginie

**M.C.U. - P.H.**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safoiane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

**M.C.U. - P.H.**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme GASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jili	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEROUL Yves  
Dr CHICOULAA Bruno  
Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre  
Dr ANE Serge  
Dr BIREBENT Jordan  
Dr LATROUS Leila

# Remerciements

A notre président du jury,

Monsieur le **Professeur Pierre MESTHE**, Président du Jury, Professeur Universitaire,  
Praticien ambulatoire de médecine générale.

*Vous me faites l'immense honneur de présider ce jury. Merci pour votre grande implication dans l'enseignement et la formation de médecine générale. Soyez assuré de trouver dans ce travail le témoignage de ma gratitude et de mon plus profond respect.*

Aux membres du Jury,

Monsieur le **Professeur Guillaume MARTIN-BLONDEL**, Assesseur, Professeur Universitaire en Maladies infectieuses et tropicales, Praticien hospitalier au CHU de Toulouse (Maladies infectieuses et tropicales).

*Vous nous faites l'honneur de siéger à ce jury de thèse. Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de tout mon respect.*

Monsieur le **Docteur Damien DUBOIS**, Assesseur, Maître de conférence universitaire, Praticien hospitalier au CHU de Toulouse (Bactériologie).

*Je vous remercie d'avoir accepté de composer ce jury. Veuillez recevoir ici l'expression de mes sincères remerciements et de tout mon respect.*

A ma directrice de thèse,

Madame le **Docteur Cécile Debuison**, Assesseur, Pédiatre, Praticien Hospitalier aux urgences pédiatriques au CHU de Toulouse.

*Pour avoir accepté de diriger ma thèse, ton soutien, ton enseignement et ton expertise au long de mon stage dans ton service. Ce semestre restera un excellent souvenir de mon internat. Reçois mes plus chaleureux remerciements.*

A mes parents, sans qui tout cela n'aurait pas été possible, merci pour votre amour, votre éducation et tout votre soutien pendant ces études, ça y est je passe enfin ma thèse !

A Camille, Clément et Jules, les Bro's, merci pour votre amour et votre complicité, on n'a pas fini de passer de très bons moments en famille ! Et bienvenue à Ludo et Sophie !

A toute ma famille, mes grands-mères Simone et Yvette, Françoise et Pierre, Jean Phi, Lisa, Fred et Dorian, Simon, Julien, Philippe, merci pour votre soutien infailible depuis des années

A ma belle-famille, Virginie, Joël et Louise, merci de m'avoir si bien accueilli chez vous, et pour votre soutien tout au long de ces 6 années

A Jérémie, Catalina, Joris et Maité, nous avons passé de supers et inoubliables moments durant ces nombreuses années ! Les soirées révisions, les soirées étudiantes, les journées Fifa, les vacances au ski... Merci de m'avoir si souvent recueilli à manger !

A Claire et Fred, les nouveaux cadurciens, merci pour votre amitié sans faille, et toutes mes félicitations pour votre mariage à venir, en espérant pouvoir organiser cet EVG !

A Pierre et Géraldine, Dorian et coach Laure, Ben et Marie, merci pour tous ces bons moments passés ensemble depuis toutes ces années ! On finira tous à Cahors Pierre !

A Arthur, l'exilé clermontois, au souvenir de ces nombreuses soirées ensemble, mélangeant (trop ?) souvent bières, play et pizzas ! Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites avec Camélia

Aux lourdais Simon et Chloé, Margaux, François, merci pour ces supers années d'internat, les journées ski et montagne, les soirées « nourriture light » à Ourdis, la colocation, les restos chez Balou, la foire agricole et j'en passe...

Aux urgentistes toulousains Simon, Rémi, Nicolas, Arnaud, rencontrés durant cet internat, qui ont malheureusement choisi la voie du tourisme médical en hélicoptère ou en voiture à gyrophares dans le 65, je viendrai vous voir souvent !

A Antoine et Guillaume, tic et tac, Gérard Majax et kites surfeurs, on a passé de très bons moments pendant ces années d'études, en espérant vous revoir plus souvent !

Aux limougeaude pharmaciens Jean, Paul et Thibault, merci pour tous ces bons moments passés depuis les premières années de fac !

A toute l'équipe du CSG et des urgences de Lourdes pour la formation que vous m'avez apportée et les bons moments passés pendant cette année d'internat

A l'équipe du POSU pour votre super ambiance, j'ai passé un excellent semestre avec vous !

Au TRIC, bien évidemment, en espérant rempiler pour quelques années de plus

A ceux que j'ai oubliés

A toi Anna, qui partage ma vie depuis 6 ans maintenant. Merci de m'avoir accompagné lors de ces longues années d'études, d'avoir fait tous ces allers-retours lors de weekends dans la grisaille limougeaude, de m'avoir soutenu et supporté tout au long de l'internat malgré ces périodes d'éloignement. Merci de supporter mes (petits) défauts d'hyperactif au quotidien, mais ce n'est que le début ! Je t'aime.

# Table des matières

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>3</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>4</b>
<b>Première partie : description des observations de SENLAT syndrome.....</b>	<b>6</b>
Introduction.....	6
Matériel et méthodes.....	6
Cas cliniques .....	7
Résultats.....	13
Epidémiologie .....	13
Clinique.....	13
Bactériologique .....	13
Prise en charge thérapeutique.....	14
<b>Deuxième partie : revue de la littérature.....</b>	<b>16</b>
Historique.....	17
Données bactériologiques .....	18
<i>Rickettsia slovaca</i> .....	20
<i>Rickettsia raoultii</i> .....	20
Autres agents pathogènes.....	20
Aspects taxonomiques .....	22
Pathogénicité.....	23
Transmission .....	24
Infection des cellules cibles et lésions histologiques .....	24
Dissémination et organes cibles.....	25
Réaction immunitaire.....	26
Epidémiologie du syndrome SENLAT .....	28
Vecteurs.....	28
Réservoirs.....	30
Epidémiologie .....	30
Aspects cliniques et biologiques chez la personne immunocompétente.....	32
Morsure de tique .....	32
Escarre cutanée.....	32
Adénopathies locorégionales .....	32
Autres signes cliniques.....	33

Signes biologiques .....	33
Evolution du syndrome SENLAT .....	33
Autres expressions cliniques et complications des infections à <i>R. slovaca</i> et <i>R. raoultii</i> .....	35
Polymorphisme clinique.....	35
Complications .....	35
Diagnostics différentiels .....	36
Maladies vectorielles à tiques en France.....	36
Rickettsioses pathogènes de retour de voyage .....	37
Autres diagnostics différentiels.....	38
Diagnostic paraclinique.....	38
Diagnostic sérologique et Western Blot.....	38
Examen direct et culture.....	39
Biologie moléculaire et PCR.....	40
Prise en charge thérapeutique .....	41
Doxycycline .....	42
Macrolides.....	43
Autres antibiothérapies.....	43
<b>Discussion .....</b>	<b>44</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>48</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>50</b>

# Liste des abréviations

Ac : Anticorps

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADP : Adénosine diphosphate

ARN : Acide ribonucléique

ATP : Adénosine triphosphate

Cellule NK : cellules natural killer

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CNR : Centre National de Référence

CRP : protéine C réactive

DEBONEL : Dermacentor borne necrosis erythemalymphadenopathy

G6PD : Glucose-6- Phosphate déshydrogenase

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IL-1B : Interleukine 1 bêta

IL-6 : Interleukine 6

INF Gamma : Interferon Gamma

LAR : lymphangitis associated rickettsiosis

NAD : Nicotinamide adénine dinucléotide

NO : Monoxyde d'azote

PCR : Polymerase chain reaction

ROS : Reactive oxygen species

SENLAT : Scalp Eschar and Neck LymphAdenopathy after Tick bite

TBE : Tick borne encephalitis

TIBOLA : Tick borne lymphadenitis

WB : Western blot

# Introduction

Les manifestations cutanées suite aux morsures de tiques représentent un motif fréquent de consultation en médecine générale. La maladie de Lyme et la fièvre boutonneuse méditerranéenne sont les maladies transmises par les tiques les mieux connues en France, mais d'autres pathologies ont été découvertes au cours de ces dernières années.

Les rickettsioses sont des zoonoses dues à des bactéries intracellulaires strictes transmises par différentes espèces d'arthropodes, principalement des tiques. La fièvre boutonneuse méditerranéenne, induite par *Rickettsia conorii*, le LAR (lymphangitis associated rickettsiosis) induite par *Rickettsia sibirica mongolitimonae*, et la fièvre africaine à tique induite par *R. africae* sont les 3 principales rickettsioses pathogènes en France [1,2]. Les autres maladies vectorielles à tiques présentes sur le territoire sont la méningo-encéphalite à tique liée au virus TBE (Tick Borne Encephalitis), la tularémie liée à la bactérie *Francisella tularensis*, la babésiose due à un parasite protozoaire *Babesia divergens*, et l'anaplasmose granulocytaire humaine liée à la bactérie *Anaplasma phagocytophilum* [3].

Le syndrome SENLAT (Scalp Eschar and Neck LymphAdenopathy after Tick bite), aussi appelé TIBOLA (Tick-Borne LymphAdenopathy) ou DEBONEL (DERmacentor-Borne Necrosis Erythema Lymphadenopathy), est un syndrome escarre-ganglion, transmis lors d'une morsure de tique. Les deux principales bactéries responsables sont *Rickettsia slovaca* et *Rickettsia raoultii*. Ce syndrome fait partie des zoonoses émergentes en France et en Europe, mais est considéré comme l'une des principales rickettsioses pathogènes en France [4]. Il se manifeste par un tableau clinique stéréotypé associant une escarre d'inoculation avec des adénopathies cervicales douloureuses, en période hivernale [5]. Le diagnostic est souvent tardif du fait de la faible connaissance des cliniciens et des symptômes peu bruyants, dont l'évolution est spontanément favorable. Les femmes et les enfants sont les populations les plus exposées. Le diagnostic est principalement clinique. Les examens paracliniques peuvent aider au diagnostic mais ne doivent pas retarder la mise en route d'un traitement antibiotique adapté [6].

Lors de l'hiver 2015 – 2016 et 2016 – 2017, nous avons diagnostiqué 6 cas de SENLAT syndrome chez des enfants au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse. Ces enfants avaient été pris en charge par le médecin généraliste en soins premiers sans que le diagnostic

ne soit posé. L'objectif principal de ce travail est d'étudier les caractéristiques cliniques, épidémiologiques et la prise en charge thérapeutique de ce syndrome à travers ces cas cliniques. Une revue narrative de la littérature a été réalisée afin de confronter les données cliniques et épidémiologiques de nos cas. Cela nous a permis de définir les critères diagnostiques et de proposer une prise en charge suite à une morsure de tique en soins premiers.

# **Première partie : description des observations de SENLAT syndrome.**

## **Introduction :**

Aucun cas de SENLAT syndrome n'a été publié dans la littérature en région Midi-Pyrénées. Il s'agit d'une pathologie rare dont les principales descriptions se concentrent autour du bassin méditerranéen. Lors de l'hiver 2015-2016, cinq enfants présentant des signes cliniques de cette infection ont été pris en charge au CHU de Toulouse, et un sixième en 2017. L'objectif de cette série de cas est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques ainsi que la prise en charge de ces enfants.

## **Matériels et méthodes :**

Une étude observationnelle rétrospective monocentrique a été réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse de Décembre 2015 à Avril 2017. Les patients se sont présentés en consultation spécialisée de pédiatrie ou aux urgences pédiatriques. Aucune consultation pour ce motif spécifique n'a été enregistrée entre mai 2017 et décembre 2018.

Les critères d'inclusion étaient : escarre cutanée d'inoculation au point de morsure d'une tique avec adénopathies périphériques (critères définissant un syndrome SENLAT dans la littérature [6]). Le recueil a été réalisé par consultation du dossier médical informatisé.

Nous avons décrit les variables suivantes : caractéristiques épidémiologiques (population atteinte, date), description de la tique vectrice, temps d'inoculation de la pathologie, signes cliniques locaux et généraux, données paracliniques, thérapeutiques prescrites, évolution du syndrome et séquelles éventuelles.

Compte tenu du faible nombre de patients, notre étude descriptive se présente sous la forme d'une série de cas.

Une déclaration au CNIL a été réalisée afin de pouvoir utiliser les données et photos recueillies après accord parental.

## Cas cliniques :

### 1. Cas n°1

Paloma, 7 ans, est mordue par une tique au niveau du cuir chevelu le 24 avril 2016 en Aveyron lors d'une journée en centre équestre. Le 29 avril, elle consulte son médecin traitant car la tique est toujours présente. Il retire la tique à l'aide d'un tire-tique et prescrit un traitement antibiotique probabiliste par amoxicilline pour une durée de 5 jours en prévention d'une maladie de Lyme.



Figure 1 : Morsure de tique sur le cuir chevelu ; tique blanche de grande taille, cas n°1.

Malgré ce traitement, il persiste une zone ulcérée saignotante qui évolue en quelques jours vers une escarre avec croûte douloureuse, œdème et érythème fixe. La durée d'incubation est de 7 jours : elle présente des céphalées importantes avec une fièvre à 38°-38.8°, des vomissements, une douleur abdominale, ainsi qu'une apparition d'adénopathies cervicales postérieures et rétro-auriculaires bilatérales.



Figure 2 : Ulcération évoluant en escarre nécrotique, cas n°1.

La jeune fille est vue en consultation au CHU de Toulouse le 9 mai, soit 15 jours après la morsure. Un traitement antibiotique probabiliste par azithromycine est débuté pour une durée de 5 jours devant la suspicion de rickettsiose. Les sérologies *Rickettsia rickettsii*, *R. typhi*, *Borrelia burgdorferi* et *Bartonella henselae* sont réalisées au CHU de Toulouse. *R. rickettsii* revient positive en IgG (256), les autres sont négatives. Le bilan biologique standard réalisé ne présente pas d'anomalie (absence d'hyperleucocytose, CRP négative, bilan hépatique normal). Le sérum est envoyé au CNR (Centre National de Référence) des rickettsioses de Marseille pour bilan complémentaire. Paloma est revue au bout de 24 jours en consultation de contrôle : l'évolution est favorable suite au traitement antibiotique avec la régression des adénopathies et le décollement de la croûte d'escarre. Les sérologies *Rickettsia conorii*, *typhi*, *félis* et *slovaca* réalisées au CNR de Marseille sont revenues négatives. Elle présente cependant une alopecie centimétrique séquellaire.

## 2. Cas n°2

Axel, 10 ans, est mordu par une tique au niveau du cuir chevelu le 20 mars 2016 en Ariège. Il s'agit d'une tique marron de grande taille. Celle-ci est retirée au tire-tique par les parents 3 jours après la morsure. La durée d'incubation est de 10 jours. Axel présente de volumineuses adénopathies rétro-auriculaires et rétro-cervicales avec une croûte suintante jaunâtre au niveau de la morsure. Le médecin traitant suspecte initialement un Lyme primaire : un traitement par amoxicilline est débuté pour une durée de 3 semaines. Devant la mauvaise évolution, un traitement par amoxicilline – acide clavulanique est ensuite prescrit, le médecin suspectant une surinfection à germes pyogènes. Les sérologies de la maladie de Lyme et les prélèvements bactériologiques cutanés sont négatifs. Axel consulte au CHU de Toulouse le 15 avril à J 26 : il présente une escarre nécrotique du cuir chevelu avec des adénopathies rétro-auriculaires. Les signes généraux (céphalées, douleurs abdominales, fièvre) sont absents.



Figure 3 : Escarre nécrotique du cuir chevelu et adénopathie 26 jours après la morsure, cas n°2.

Les sérologies *R. rickettsii* et *R. typhi* réalisées au CHU de Toulouse sont revenues négatives (IgM et IgG). Un bilan sérologique est également envoyé au CNR de Marseille. Un traitement probabiliste par azithromycine est prescrit pour une durée de 5 jours, permettant une régression des adénopathies et un décollement de la croûte d'escarre. Axel présente une alopécie séquellaire à 2 mois. Les sérologies *Rickettsia slovaca*, *conorii*, *typhi* et *félis* réalisées au CNR de Marseille sont revenues négatives.

### 3. Cas n°3

Tiphaine, 5 ans, est mordue par une tique au cuir chevelu le 26 mars 2016 dans l'Aude. La tique n'a pas été décrite, mais est restée 7 jours dans le cuir chevelu avant son retrait. La durée d'incubation a été de 17 jours. Elle présente une croûte en regard de la morsure avec œdème, érythème fixe et adénopathies rétro-cervicales. Un syndrome fébrile bien toléré est associé. Un traitement par amoxicilline est débuté par le médecin traitant pour une durée de 3 semaines. Suite à la persistance des symptômes après le traitement antibiotique, elle consulte au CHU de Toulouse où un traitement par azithromycine est débuté pour une durée de 5 jours. Le bilan sérologique n'a pas été réalisé.



*Figure 4 : Escarre nécrotique d'inoculation au cuir chevelu, cas n°3.*

#### *4. Cas n°4*

Gustave, 5 ans, est mordu par une tique blanche de grande taille au cuir chevelu, le 30 avril 2016 dans l'Aveyron. La tique est restée quatre jours dans le cuir chevelu avant d'être retirée par le médecin traitant à l'aide d'une pince à suture. Un traitement antibiotique probabiliste par amoxicilline est introduit pour une durée de trois semaines devant la présence d'une zone ulcérée saignotante douloureuse. La durée d'incubation est de 11 jours ; la lésion évolue en une escarre nécrotique douloureuse avec œdème et érythème fixe, associés à des adénopathies rétro-cervicales et rétro-auriculaires. Il présente des céphalées légères, sans fièvre, ni signes digestifs. Un bilan biologique prescrit en ambulatoire retrouve une hyperéosinophilie modérée (530/mm<sup>3</sup>) avec une CRP à 20 mg/l. Les polynucléaires neutrophiles sont normaux (2200/mm<sup>3</sup>) ; le bilan hépatique est normal.



Figure 5 : Escarre d'inoculation et adénopathie rétro-auriculaire, cas n°4.

Gustave est vu en consultation au CHU de Toulouse 26 jours après la morsure. Un traitement probabiliste par azithromycine est débuté. Un bilan sérologique est réalisé au CHU de Toulouse : la sérologie *R. rickettsii* est négative, la sérologie Lyme est positive (IgG à 25,19 UA/mL, confirmée au Western Blot). Il n'a cependant présenté aucun symptôme correspondant à une phase primaire ou secondaire de la maladie de Lyme. Le sérum a été envoyé au CNR de Marseille pour bilan complémentaire : les sérologies *Rickettsia conorii*, *typhi*, *félis* et *slovaca* sont revenues négatives. L'évolution fût favorable sans séquelles.

##### 5. Cas n°5

Un enfant de 7 ans, habitant dans le Tarn (Réalmont), est mordu par une tique en février 2016 au niveau du cuir chevelu. La description de la tique et la durée de morsure ne sont pas connues. La durée d'incubation est de 10 jours. L'enfant présente une escarre du cuir chevelu avec œdème, adénopathies rétro-cervicales et rétro-auriculaires. Les signes généraux sont présents (fièvre, céphalées et vomissements). L'enfant est vu en consultation 40 jours après la morsure de tique par son médecin généraliste qui n'instaure pas d'antibiothérapie. Un avis est demandé au service d'infectiologie pédiatrique du CHU de Toulouse. Un traitement par azithromycine est débuté pour une durée de 5 jours devant la présentation clinique. Un bilan sérologique est demandé au CNR de Marseille : les sérologies *R. slovacica*, *R. rickettsii* et *R. africae* sont négatives. Il est revu en consultation 3 mois après la morsure et présente une alopecie séquellaire sur le cuir chevelu.

## 6. Cas n°6

Zoé, 5 ans, vivant dans l'Aveyron, est mordue par une tique en Mars 2017 au cuir chevelu lors d'une randonnée en forêt. La morsure se situe au niveau pariétal droit. La tique est retirée au bout de 24 heures par les parents à l'aide d'un tire-tique. Il s'agit d'une tique de grosse taille, volumineuse. Les parents consultent le pédiatre le lendemain : un traitement par amoxicilline 250 mg trois fois par jour pendant 7 jours est initié suite à l'apparition d'un érythème circulaire sur le lieu de morsure.



Figure 6 : Morsure de tique et escarre d'inoculation, cas n°6

Devant la mauvaise évolution locale et l'apparition d'un œdème inflammatoire sur la zone de morsure, une deuxième antibiothérapie probabiliste par amoxicilline-acide clavulanique dose-poids trois fois par jour est débutée pour 14 jours. Une escarre apparaît sur le lieu d'inoculation, associée à des adénopathies cervicales bilatérales centimétriques douloureuses, motivant une consultation au Centre Hospitalier Intercommunal de Val d'Ariège puis aux Urgences Pédiatriques du CHU de Toulouse le 11 avril. Le diagnostic de SENLAT est évoqué devant les signes cliniques. Un traitement par azithromycine est prescrit pour une durée de 3 jours. Zoé n'a pas présenté de signes généraux. L'évolution est favorable suite au traitement par macrolide, mais Zoé a présenté une surinfection à germes pyogènes sur le lieu de morsure, traitée localement (désinfection). Un bilan étiologique paraclinique a été réalisé lors de la consultation au CHU : les sérologies *Rickettsia slovaca*, *Rickettsia raoultii*, *Rickettsia typhi* et *Rickettsia burgdorferi* se sont révélées négatives. Un prélèvement local de l'escarre d'inoculation pour recherche de *rickettsia* par PCR a également été réalisé et envoyé à Marseille : il s'est avéré négatif. Elle présente une alopecie séquellaire.

## Résultats :

### 1. Epidémiologie :

L'âge moyen des enfants atteints était de 7 ans, avec un sex-ratio homme/femme à 0,5. Tous les enfants ont été mordus par une tique en milieu rural lors d'activité de randonnée, dont une au contact avec les chevaux. La distribution des cas est saisonnière (hiver et printemps) pendant les mois de février (1 cas), mars (4 cas) et avril (1 cas).

Le genre de tique n'a pas pu être formellement identifié mais il s'agissait d'une tique de grande taille dans 5 cas, pouvant correspondre au genre *Dermacentor*.

### 2. Clinique :

Les 6 enfants ont présenté un tableau de SENLAT associant une escarre cutanée au point de morsure avec adénopathies inflammatoires locorégionales (rétrocervicales dans tous les cas, associées à des adénopathies rétroauriculaires dans 4 cas) après morsure de tique.

Les escarres ont été associées à un œdème local (5/6 cas), à un érythème fixe (4/6), à une douleur (2/6) ou à un exsudat (2/6).

Quatre enfants sur six ont présenté des signes généraux. L'association la plus fréquente était la fièvre et les céphalées (3/6 cas), ainsi que les signes digestifs (2/6).

La durée d'incubation moyenne fut de 10,3 jours après un temps de morsure variant de 1 à 7 jours.

### 3. Bactériologie :

Aucune identification bactériologique formelle n'a été établie. Un bilan sérologique comprenant les sérologies *rickettsia* a été réalisé chez 5 enfants : une seule est revenue positive aux Ig G pour *rickettsia rickettsie*, responsable de la fièvre pourprée des montagnes rocheuses. Une sérologie *Borrelia burgdorferi* sur les 4 demandées est revenue positive en IgG, confirmée au western blot (cas n°4).

Une recherche de *rickettsia* par PCR sur prélèvement de l'escarre d'inoculation a été réalisée dans un seul cas et est revenue négative.

#### *4. Prise en charge thérapeutique :*

La prise en charge initiale des 6 enfants atteints de SENLAT a été réalisée en soins premiers par les médecins libéraux (5/6 cas) et par un pédiatre (1 cas). Un traitement antibiotique probabiliste par pénicilline A fut introduit pour une durée comprise entre 5 et 21 jours dans 5 des cas, complété d'une prescription d'amoxicilline-acide clavulanique dans deux cas. Cette prise en charge a systématiquement nécessité une antibiothérapie par macrolide devant la mauvaise évolution. Dans un cas, un traitement par macrolide a été introduit en première intention et n'a pas nécessité de nouvelle antibiothérapie.

L'évolution fût favorable après le traitement par macrolide. Une alopecie séquellaire a été rapportée dans 4 cas.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, paracliniques et traitements des enfants atteints de SENLAT.

Enfant	Site morsure	Temps de morsure	Durée incubation	Escarre et signes associés	Adénopathies	Signes associés	Sérologies	Antibiothérapie	Séquelles	Traitement Lyme préventif
Paloma (10 ans) Ariège	Cuir chevelu (Vertex)	5 jours	7 jours	Oui : œdème, érythème fixe	Rétro-cervicales Rétro-auriculaires	Fièvre Céphalées Vomissements Douleurs abdo	<i>R. rickettsii</i> : + IgG (256) <i>R. typhi</i> : - <i>R. slovaca</i> : - <i>R. felis</i> : - <i>B. henselae</i> : - <i>B. burgdorferi</i> : -	Azithromycine 5j	Alopécie	Amoxicilline 5j
Axel (10 ans) Aveyron	Cuir Chevelu (Vertex)	3 jours	10 jours	Oui : douloureux, suintant	Rétro-cervicales Rétro-auriculaires	non	<i>R. rickettsii</i> : - <i>R. typhi</i> : - <i>R. slovaca</i> : - <i>R. felis</i> : - <i>B. burgdorferi</i> : -	Azithromycine 5j	Alopécie	Amoxicilline 21j
Tiphaine (5 ans) Aude	Cuir chevelu (Pariétal)	7 jours	17 jours	Oui : œdème, érythème fixe, suintant	Rétro-cervicales	Fièvre	Non réalisées	Azithromycine 5j	NC	Amoxicilline 21j
Gustave (5 ans) Aveyron	Cuir chevelu (vertex)	4 jours	11 jours	Oui : œdème, érythème fixe, douleur	Rétro-auriculaires Rétro-cervicales	Céphalées	<i>R. rickettsii</i> : - <i>R. typhi</i> : - <i>R. slovaca</i> : - <i>R. felis</i> : - <i>B. burgdorferi</i> : + IgG	Azithromycine 5j	NC	Amoxicilline 21j
Réalmond (7 ans) Tarn	Cuir chevelu (vertex)	NC	10 jours	Oui : œdème	Rétro-auriculaires Rétro-cervicales	Fièvre Céphalées Vomissements	<i>R. rickettsii</i> : - <i>R. slovaca</i> : - <i>R. affricae</i> : -	Azithromycine 5j	Alopécie	Non
Zoé (5 ans)	Cuir chevelu (pariétal)	1 jour	7 jours	Oui : œdème, érythème fixe	Rétro-cervicales bilatérales	non	<i>R. Rickettsii</i> : - <i>R. Typhi</i> : - <i>R. Slovaca</i> : - <i>B. Burgdorferi</i> : -	Azithromycine 3j	Alopécie	Amoxicilline 14j

NC : non communiqué

## Deuxième partie : revue de la littérature

Pour répondre à notre question de recherche, nous avons effectué une revue non systématique de la littérature. Nos recherches ont été réalisées à partir de :

- bases de données de la littérature scientifique
- l'utilisation des références bibliographiques présentes dans les articles trouvés
- sites internet des institutions et acteurs intervenant dans le champ de notre problématique
- la littérature grise
- moteurs de recherche internet.

Les données décrites lors de cette série de cas sont comparées aux données recueillies lors d'une revue narrative de la littérature approchant les aspects épidémiologiques, bactériologiques, pathogènes, cliniques, paracliniques et thérapeutiques du SENLAT. Ceci nous a permis de proposer une conduite à tenir pour les médecins en soins premiers lors d'une morsure de tique avec apparition d'une lésion cutanée au point d'inoculation.

Les mots clés pertinents ont été identifiés et listés. Leur traduction en anglais a été réalisée avec le MeSH bilingue anglais-français de l'INSERM.

La revue de littérature a été réalisée sur les bases de données et moteurs de recherche Pubmed, EM consulte et Google scholar à partir de l'équation suivante : Tibola [All Fields] OR Debonel [All Fields] OR Senlat [All Fields] OR rickettsia slovaca [All Fields] OR rickettsia raoultii [All Fields] AND childs [MeSH] OR humans [MeSH] OR infection [MeSH] OR disease [MeSH] OR scalp eschar [MeSH].

Les articles ont été sélectionnés par la pertinence de leur titre et de leur abstract, ainsi que selon leur date de publication entre 1969 (1<sup>ier</sup> identification de *R. slovaca*) et Décembre 2018 (fin du recueil). Compte tenu de la faible épidémiologie de ce syndrome, la majorité des articles sélectionnés sont des séries de cas ou des cas isolés.

Ont été exclus les articles non anglophones ou francophones, les articles ayant un thème éloigné de celui de la question de recherche, et ceux dont l'accès en intégralité fut impossible.

Au total, 110 articles ont été retenus dont 40 reports de cas isolés ou séries de cas.

### **Historique :**

On retrouve les premières descriptions de cette pathologie en 1885, dans le livre sur les tiques de type ixodes du Dr Raymondaud, professeur de clinique chirurgicale à l'école de médecine de Limoges [7]. Il y décrit une escarre cutanée causée par une morsure de tique grise cendrée avec une ponctuation brillante, de grande taille, entourée d'un halo inflammatoire et d'une adénopathie périphérique au niveau du bras.

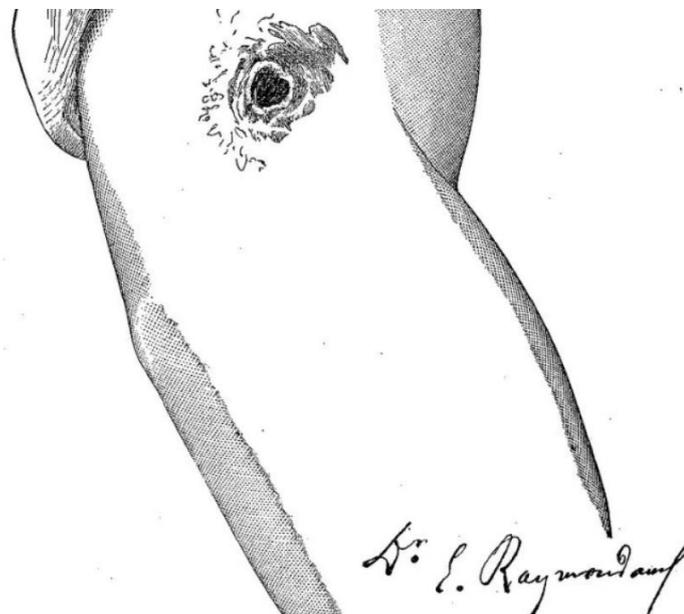


Figure 7 : Illustration escarre cutanée Dr Raymondaud [7].

En 1980, un cas de séroconversion à *R. slovaca* fut décrit chez un patient présentant une méningoencéphalite suite à une morsure de tique, mais la bactérie ne fût pas identifiée formellement du fait de l'existence de sérologies croisées. *Rickettsia slovaca* avait été identifiée en 1968 dans les tiques du genre *Dermacentor* mais son pouvoir pathogène était inconnu [8].

En 1997, l'équipe du Pr Raoult décrivit une patiente française présentant une escarre nécrotique du cuir chevelu, associée à des adénopathies occipitales et un syndrome pseudo-grippal, suite à une morsure de tique dans les Pyrénées. Ils identifièrent *Rickettsia slovaca* comme bactérie responsable de ce syndrome atypique [9]. Dans un même temps, Lakos *et Al.* [10, 11] rapportaient les 2 premières séries de 27 et 86 patients hongrois qui présentaient le même syndrome clinique stéréotypé avec une identification de *R. slovaca* chez 19 de ces patients. Le premier cas date de 1987 en Hongrie, mais avait été décrit initialement comme une surinfection à germes pyogènes. Le nom de TIBOLA (Tick borne lymphadenitis) fût proposé pour cette nouvelle pathologie compte tenu de sa symptomatologie particulière.

Entre 2002 et 2006, plusieurs séries de cas furent rapportées en France et en Espagne [12]. Les tiques du genre *Dermacentor* ont été identifiées comme vecteur chez la plupart des patients. Les auteurs proposèrent le nom de DEBONEL, permettant de préciser le vecteur en cause et d'éviter la confusion entre TIBOLA et la fièvre EBOLA [13].

Depuis, de nombreuses séries de cas ont été décrites dans la littérature dans toute l'Europe, principalement en France, en Espagne et en Hongrie. De nouveaux agents étiologiques ont été découverts, notamment *Rickettsia raoultii* [14], ainsi que de nouveaux vecteurs. En 2010, Angelakis *et Al.* [15] proposèrent l'acronyme SENLAT pour définir cette pathologie présentant des caractéristiques cliniques propres mais avec de multiples vecteurs et agents étiologiques possibles.

Le nombre exact de cas de SENLAT syndrome décrits dans la littérature est difficile à évaluer compte tenu de l'évolution du syndrome et de l'existence de chevauchements dans certaines séries publiées. On estime à environ 450 le nombre de cas décrits.

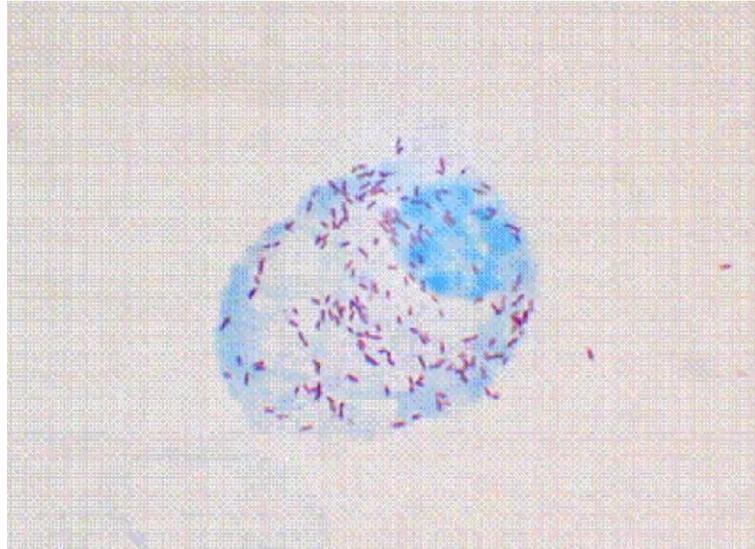
### **Données bactériologiques :**

Le SENLAT est un syndrome clinique principalement causé par 2 agents étiologiques : les bactéries *Rickettsia slovaca* et *Rickettsia raoultii*.

Elles font partie des rickettsioses du groupe « boutonneux », famille des *Rickettiaceae* au sein du sous-groupe alpha 1 des protéobactéries.

Les rickettsies sont des bacilles intracellulaires stricts de petite taille (0,3 à 0,5 µm de diamètre) en bâtonnets sphéroïdes. Leur multiplication se réalise uniquement dans les

cellules eucaryotes au niveau du cytoplasme et du noyau des cellules infectées par simple scissiparité. Elles sont entourées par un glycocalyx (slime). Leur structure est proche des Bacilles Gram négatifs mais elles ne sont pas colorées par la coloration de Gram. Elles nécessitent le recours à la coloration de Gimenez qui utilise la fushine basique, ainsi que celle de Giemsa [5,16]



*Figure 8 : Rickettsia conorii subsp. conorii à l'intérieur d'une cellule endothéliale humaine. Coloration de Gimenez [5].*

Les rickettsies ont un temps de doublement de 9 à 12 heures. Elles exploitent les ressources cytoplasmiques des cellules hôtes riches en protéines, potassium, ATP, ADP et NAD. Les besoins énergétiques sont fournis principalement par le glutamate. Les bactéries n'utilisent pas de glucose et leur synthèse d'ATP est faible. Elles métabolisent l'ATP et l'ADP de la cellule infectée [17]. Ces bactéries se multiplient par scissiparité uniquement en milieu intracellulaire. Elles passent rapidement d'une cellule à une autre par projection cellulaire puis par un mécanisme de phagocytose induite.

Leur culture est possible mais difficile. Elle est réalisée par culture cellulaire dans des cellules eucaryotes embryonnaires ou cellules animales. La culture en milieu synthétique est impossible [18].

Initialement, une seule bactérie fût identifiée comme agent étiologique du syndrome SENLAT : *Rickettsia slovaca*. Aujourd'hui, on compte 11 bactéries identifiées pouvant être à l'origine de cette infection.

### 1. *Rickettsia slovaca*

Cette rickettsiose fut identifiée pour la première fois en 1968 dans des tiques du genre *Dermacentor Marginatus* [19] en République Tchèque, mais son pouvoir pathogène était alors inconnu. Elle est identifiée responsable du syndrome SENLAT pour la première fois en 1997 [9]. D'après les grandes séries de cas dans la littérature où le diagnostic microbiologique fut établi, elle est responsable de la majorité des cas du syndrome (*tableau 2*).

### 2. *Rickettsia raoultii*

De découverte plus récente, elle est la deuxième bactérie responsable du syndrome SENLAT en termes de fréquence. Ses 3 génomes furent identifiés à partir de 1999 ; ce n'est qu'en 2008 où ils furent regroupés sous le nom de *Rickettsia raoultii* [14]. Elle est moins pathogène que *Rickettsia slovaca* [20]. Elle serait responsable d'environ 10% des cas [21].

### 3. *Autres agents pathogènes responsables du syndrome SENLAT*

Ces dernières années, de nouvelles bactéries ont été identifiées comme agents étiologiques. Il s'agit de cas anecdotiques ; l'immense majorité des cas est liée aux 2 bactéries précédemment citées.

On retrouve :

- *Bartonella henselae* [15], responsable de la maladie des griffes du chat.
- *Candidatus rickettsia Rioja* [22, 23].
- *Francisella tularensis* [24], responsable de la Tularémie.
- *Rickettsia massiliae* [25,26].
- *Rickettsia sibirica mongolitimonae* [23,29], responsable du syndrome clinique appelé « Lymphangitis-associated Rickettsiosis » ou LAR.
- *Borrelia burgdorferi* [23], responsable de la maladie de Lyme.

- *Coxiella burnetti* [23], responsable de la fièvre Q.
- *Rickettsia philipii* [27]
- *Coxiella-like bactérie* [28]

Les données de la littérature laissent penser que d'autres germes pourraient être en cause. En effet, les études récentes ne retrouvent pas d'étiologie dans 25% des cas [15,21], contre 75% lors des premières parutions [10, 11, 20] (tableau 2).

Tableau 2 : Etiologies des cas de SENLAT rapportés dans les grandes séries de littérature.

Etudes	Nombre de patients de l'étude	Cas identifiés à R. Slovaca (%)	Cas identifiés à R. Raoultii (%)	Autres étiologies identifiées (%)	Cas d'étiologie indéterminée (%)
Lakos, 2002 [11]	86	19 (22 %)			67 (78 %)
Raoult et al., 2002 [12]	67	17 (25,3 %)			50 (74,6 %)
Oteo et al., 2004 [13]	22	4 (13,6 %)			18 (86,4 %)
Ibarra et al., 2006 [20]	54	17 (31,5 %)			35 (64,8 %)
Gouriet et al., 2006 [64]	14	13 (93 %)			1 (7 %)
Selmi et al., 2008 [66]	5	5 (100%)			0
Parola et al., 2009 [21]	86	49 (57 %)	7 (8 %)		30 (34,8 %)
Angelakis et al., 2010 [15]	28	15 (53,6 %)	3 (10,7 %)	B. Henselae 3 (10,7 %)	7 (25 %)
Porta et al., 2008 [65]	36	14 (39 %)			18 (61 %)
De Sousa et al., 2013 [68]	3	3 (100 %)			0
Rigal et al., 2014 [67]	5				5 (100 %)
Beytout et al., 2013 [80]	17	7 (41%)			10 (59%)
Dubourg et al., 2014 [23]	56	13 (23 %)	2 (3,5%)	C. Burnetii 1 (1,8 %) B. Bugdorferi 1 (1,8 %) C. Rioja 1 (1,8 %) R. Sibirica mongolitimone 1 (1,8%)	38 (67 %)

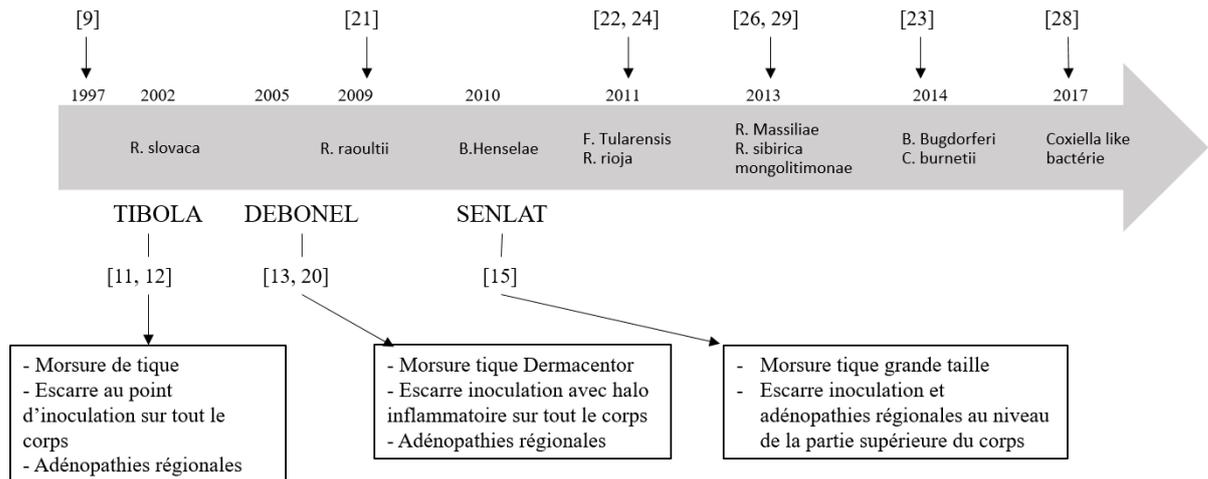


Figure 9 : Evolution de l'acronyme SENLAT à travers les cas rapportés dans la littérature et les organismes identifiés comme agents étiologiques (adapté de Dubourg [23]).

### Aspects taxonomiques :

Actuellement, il existe plus de 25 espèces de rickettsies reconnues dans le monde. Le genre *rickettsia* contient 3 groupes : groupe boutonneux, groupe typhus, et *rickettsia belli*.

Tableau 3 : Position taxonomique de *R. Slovaca* et *R. Raoultii*

DOMAINE	Bactéries
PHYLUM	Protéobactéries
CLASSE	Alpha-protéobactéries
ORDRE	Rickettsiales
FAMILLE	Rickettsiaceae
GENRE	Rickettsia
ESPECES	Boutonneux / Typhus / Rickettsia Belli

Actuellement, 5 séquences génétiques de *rickettsia* sont reconnues pour définir le groupe, le sous-groupe et l'espèce [30,31] :

- ARN 16s (gène rrs), glt-A (codant pour citrate synthétase) : qui sont des gènes communs au domaine des bactéries.
- Séquences OmpA, OmpB et le gène D (Sca4) codant pour des protéines de surface de haut poids moléculaires.

Ces cinq séquences d'ADN permettent de définir l'appartenance des bactéries au genre *Rickettsia* lors du séquençage PCR de l'ADN bactérien. Si la similarité lors du séquençage est supérieure à 98,1 % pour l'ARN 16s et à 86,5 % pour le gène *glt-A* avec l'une des 25 espèces déjà connues et séquencées, la bactérie appartient au genre rickettsia.

Une nouvelle espèce est définie par une similarité inférieure à 98,8 % pour l'ARN 16s, à 99,4% pour *glt-A*, à 98,8% pour *OmpA*, à 99,9 % pour *OmpB*, et à 99,4% pour *Sca4* avec l'espèce validée la plus homologue [32].

Tableau 4 : Les espèces de la famille Rickettsiaceae et les pathologies associées [5].

Groupe	Espèces	Maladie	Disease
Groupe typhus	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Typhus épidémique	<i>Epidemic typhus</i>
	<i>Rickettsia typhi</i>	Typhus murin	<i>Murine typhus</i>
	<i>Rickettsia canadensis</i>	Pathogénicité inconnue	<i>Unknown pathogenicity</i>
Non classifié	<i>Rickettsia bellii</i>	Pathogénicité inconnue	<i>Unknown pathogenicity</i>
Groupe boutonneux	<i>Rickettsia akari</i>	Fièvre vésiculeuse ou « rickettsialpox »	<i>Rickettsialpox</i>
	<i>Rickettsia felis</i>	Fièvre boutonneuse à puces	<i>Flea-borne spotted fever or cat flea typhus</i>
	<i>Rickettsia australis</i>	Fièvre du queensland	<i>Queensland tick typhus</i>
	<i>Rickettsia helvetica</i>	Fièvre anéruptive	<i>Aneruptive fever</i>
	<i>Rickettsia asiatica</i>	Pathogénicité inconnue	<i>Unknown pathogenicity</i>
	<i>Rickettsia tamurae</i>	Pathogénicité inconnue	<i>Unknown pathogenicity</i>
	<i>Rickettsia massiliae</i>	Fièvre boutonneuse	<i>Spotted fever</i>
	<i>Rickettsia aeschlimannii</i>	Fièvre boutonneuse	<i>Spotted fever</i>
	<i>Rickettsia montanensis</i>	Pathogénicité inconnue	<i>Unknown pathogenicity</i>
	<i>Rickettsia rhipicephali</i>	Pathogénicité inconnue	<i>Unknown pathogenicity</i>
	<i>Rickettsia rickettsii</i>	Fièvre pourprée des montagnes rocheuses	<i>Rocky mountain spotted fever</i>
	<i>Rickettsia sibirica</i> subsp. <i>sibirica</i>	Typhus sibérien	<i>Siberian tick typhus</i>
	<i>Rickettsia sibirica</i> subsp. <i>mongolitimonae</i>	LAR	<i>LAR</i>
	<i>Rickettsia slovaca</i>	TIBOLA	<i>TIBOLA-DEBONEL</i>
	<i>Rickettsia africae</i>	Fièvre à tiques africaine	<i>African tick bite fever</i>
	<i>Rickettsia conorii</i> subsp. <i>conorii</i>	Fièvre boutonneuse méditerranéenne	<i>Mediterranean spotted fever</i>
	<i>Rickettsia conorii</i> subsp. <i>israelensis</i>	Fièvre boutonneuse d'Israël	<i>Israeli spotted fever</i>
	<i>Rickettsia conorii</i> subsp. <i>caspia</i>	Fièvre d'Astrakhan	<i>Astrakhan fever</i>
	<i>Rickettsia conorii</i> subsp. <i>indica</i>	Fièvre boutonneuse indienne	<i>Indian tick bite typhus</i>
	<i>Rickettsia heilongjiangensis</i>	Fièvre boutonneuse d'Extrême-Orient	<i>Far Eastern tick-borne rickettsiosis</i>
<i>Rickettsia japonica</i>	Fièvre boutonneuse japonaise	<i>Japanese or oriental spotted fever</i>	
<i>Rickettsia parkeri</i>	Fièvre boutonneuse	<i>Spotted fever</i>	
<i>Rickettsia peacockii</i>	Pathogénicité inconnue	<i>Unknown pathogenicity</i>	
<i>Rickettsia honei</i>	Fièvre boutonneuse des îles Flinders	<i>Flinders island spotted fever</i>	
<i>Rickettsia raoultii</i>	TIBOLA	<i>DEBONEL-TIBOLA</i>	

## Pathogénicité :

Les rickettsioses pathogènes du groupe boutonneux ou typhus sont responsables de fièvres éruptives chez l'homme. Elles provoquent une vascularite (ou endothélite) rickettsienne liée à l'angiotropisme des rickettsioses. Cette pathogénicité est variable : elle peut entraîner une symptomatologie locale et bénigne, ou une pathologie grave engageant le pronostic vital, comme la fièvre pourprée des montagnes rocheuses.

*R. slovaca* et *R. raoultii* sont des rickettsioses faiblement pathogènes, entraînant une symptomatologie locale. Même si des signes généraux sont fréquents, les complications sont très rares, et ces symptômes sont spontanément résolutifs en quelques semaines.

### *1. Transmission*

Les rickettsies sont des zoonoses associées aux arthropodes hôtes : elles infectent principalement les tiques, mais aussi les poux, puces, cochenilles et acariens. Dans le cas du SENLAT, les tiques sont les vecteurs et les principaux réservoirs des agents pathogènes. Les bactéries sont inoculées dans la peau de l'hôte lors de la morsure de tique, via la salive, pendant le repas.

Le temps d'attachement de la tique et la quantité bactérienne inoculée sont des facteurs pronostiques de la sévérité de la pathologie [33].

Dans la majorité des cas, la transmission des rickettsies pathogènes se fait par voie cutanée lors de morsure ou piqûre de l'arthropode vecteur. Dans certains cas, la transmission peut se réaliser par contact avec les muqueuses conjonctivales [34].

### *2. Infection des cellules cibles et lésion histologique locale*

Les cellules cibles initiales lors de l'infection cutanée n'ont pas encore été identifiées, mais les cellules cibles principales sont les cellules endothéliales vasculaires. Les hypothèses sont une infection des fibroblastes, des macrophages, des cellules dendritiques et des cellules endothéliales lymphatiques du derme et de l'hypoderme [35]. Les bactéries de ce syndrome sont uniquement intracellulaires ; leur réplication ne peut pas avoir lieu en extracellulaire, et elles entrent rapidement dans les cellules nucléées de la peau.

L'adhésion aux cellules cibles se fait via les protéines de surface rOmpA [28] et rOmpB, qui reconnaissent les protéines membranaires Ku70 de la cellule hôte. Elles entrent dans la cellule cible par phagocytose. Puis, elles détruisent la vacuole phagocytaire à l'aide de production des protéines phospholipase D et hémolysine C [36]. Elles se multiplient par scissiparité dans le cytoplasme et le noyau de la cellule infectée.

Une fois dans la cellule, les rickettsioses activent le réseau d'actine intracellulaire, leur permettant de se mouvoir et de contaminer les autres cellules à proximité sans passer dans l'espace extracellulaire, échappant ainsi à la réponse immunitaire [37].

Les cellules cibles principales sont les cellules endothéliales vasculaires entraînant une vascularite. L'escarre locale est liée à une nécrose locale par la destruction des cellules endothéliales. De plus, l'atteinte des cellules endothéliales crée des thromboses microvasculaires qui, associées à une réaction lymphoplasmocytaire périvasculaire, entraînent une ischémie locale [38].

### 3. *Dissémination et organes cibles :*

Une dissémination hématogène des rickettsies va se produire via les monocytes macrophages jusqu'à plusieurs organes cibles. Les rickettsies peuvent infecter tous les tissus et organes. Outre les cellules endothéliales, elles infectent les monocytes, hépatocytes, cellules musculaires lisses, neurones et fibroblastes [39].

Cette dissémination entraîne également une vascularite à distance avec des thromboses microvasculaires. La multiplication des rickettsies à l'intérieur des cellules cibles entraîne leur éclatement et leur destruction en 4 à 5 jours par vésiculation cytoplasmique, perte de l'intégrité membranaire et destruction du noyau. Les cellules endothéliales altérées diminuent la production des facteurs antithrombotiques, relarguent le facteur Von Willebrand, augmentent la perméabilité vasculaire et l'adhésion plaquettaire [40]

Après une durée d'incubation de 10 à 14 jours en moyenne, les symptômes les plus courants sont un syndrome fébrile, des éruptions cutanées, myalgies, céphalées et toux. Les rickettsies les plus pathogènes peuvent s'avérer mortelles de par leur atteinte multiviscérale, notamment sur le plan neurologique, cardiaque, hépatique, respiratoire et rénal (fièvre pourprée des montagnes rocheuses à *R. rickettsii*, typhus exanthématique à *R. prowazekii*).

Dans le cas du SENLAT, la faible pathogénicité des bactéries entraîne une réaction principalement locale avec une destruction des cellules cutanées et des cellules endothéliales vasculaires proches du lieu de piqûre responsable d'une escarre. *R. slovaca* atteint une multiplication maximale entre J2 et J4 sur le site d'infection (x24) [41,42].

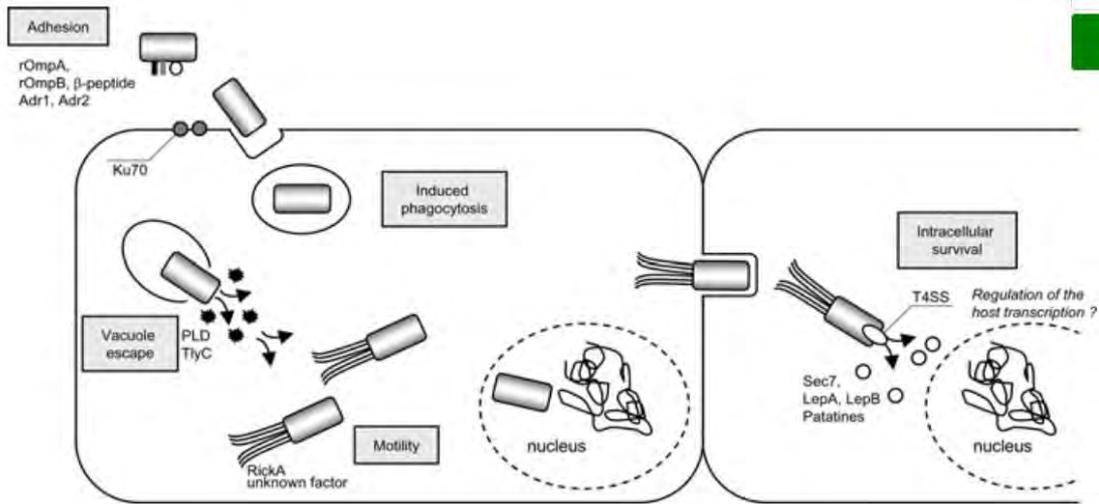


Figure 10 : Représentation de l'interaction rickettsiose-cellule endothéliale [36].

#### 4. Réaction immunitaire :

Les lymphocytes B produisent plusieurs anticorps (Ac) lors d'une infection à rickettsie. Les Ac dirigés contre les fragments lipopolysaccharides (LPS) sont comparables d'une souche de rickettsie à une autre. Les Ac dirigés contre les protéines de surface de haut poids moléculaire rOmpA et rOmpB sont spécifiques d'espèce. Chez l'homme, les réactions immunologiques sont principalement dirigées contre les LPS, moins spécifiques, expliquant les sérologies croisées entre les espèces de rickettsies. Les anticorps n'ont pas d'effet direct sur les rickettsies du fait de leur développement intracellulaire. Cette réaction immunitaire humorale permet cependant de limiter le développement des bactéries. En se liant aux protéines de surface, les Ac permettent l'opsonisation des rickettsies pour la phagocytose, l'inhibition des mécanismes de liaison des rickettsies aux cellules cibles et l'activation du complément [43].

L'immunité cellulaire a une part plus importante dans la défense des infections à rickettsies pathogènes. Les cellules infectées (cellules endothéliales, macrophages) vont produire des cytokines pro-inflammatoires : TNF-alpha, INF-gamma, IL-1B, IL-6, des chimiokines et des prostaglandines. Ces molécules vont permettre le recrutement et l'infiltration locale des cellules immunitaires (cellules NK, lymphocytes T CD4+ et CD8+, polynucléaires neutrophiles). Elles vont également produire du NO, ROS et I-tryptophane et permettre la destruction des bactéries intracellulaires [44]. Les cellules NK, médiées par INF-gamma, ont un rôle important lors de la réponse immunitaire précoce, permettant de lyser les cellules infectées.

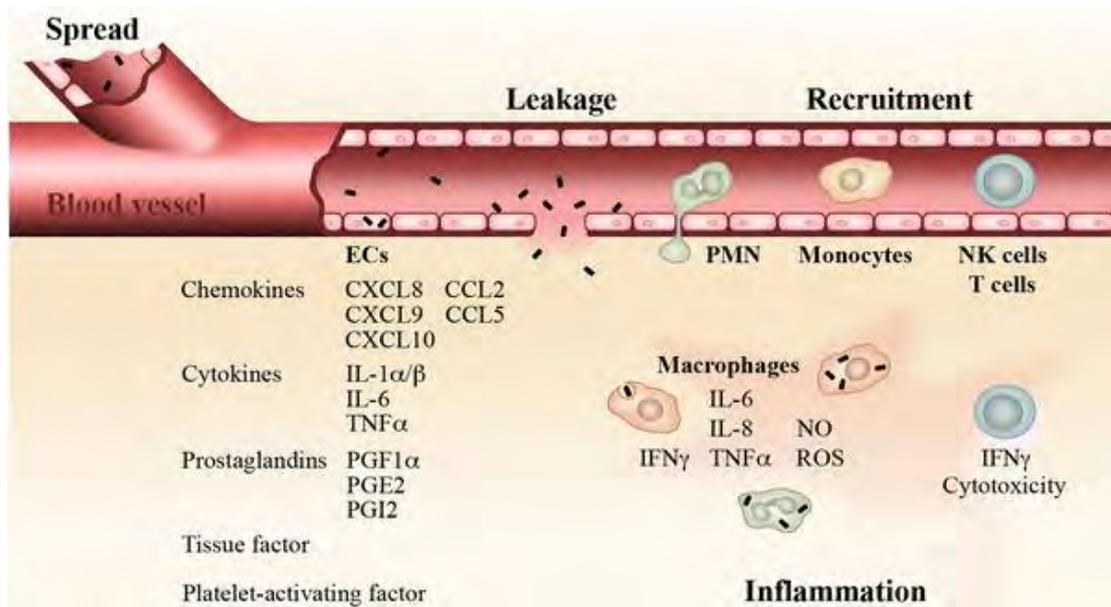


Figure 11 : Illustration de la réaction immunitaire cellulaire lors des infections à rickettsia [39].

La réponse immunitaire humorale envers les rickettsioses du groupe boutonneux est faible. La protéine de surface rOmpA est un des principaux immunogènes des bactéries de ce groupe [45]. Certaines études ont montré que les Ac dirigés contre les rickettsies du groupe boutonneux ne conféraient pas de protection dans les infections chez les animaux [46]. Cependant, Diaz-Montero *et Al.* [47] ont réussi à immuniser des souris contre des rickettsioses du groupe boutonneux en injectant des fragments de protéines de surface rOmpA et rOmpB. En 2004, Feng *et Al.* ont montré que l'administration d'Ac anti-rickettsia conorii a permis de protéger les souris immunodéprimées d'une inoculation mortelle de *R. conorii* [48]. Il ne semble pas y avoir d'immunité acquise suite à une infection humaine de rickettsie du groupe boutonneux. La réponse cellulaire est plus importante. Une augmentation des cytokines pro-inflammatoires TNF-alpha en phase aigüe de la fièvre boutonneuse méditerranéenne a été démontrée [49].

La réponse immunitaire humorale est plus importante lors d'une infection à une rickettsiose du groupe typhus. Les immunogènes des rickettsies du groupe typhus, principalement la protéine de surface rOmpB, sont capables d'induire une immunité protectrice chez l'homme et l'animal [43] suite à une infection.

Il faut noter que le déficit en G6PD semble prédisposer à une expression clinique plus sévère lors des infections à *rickettsia* [50, 51].

## Epidémiologie du syndrome SENLAT :

### 1. Vecteurs

Les rickettsioses sont associées aux arthropodes. *R. slovaca* et *R. raoultii* sont liées aux tiques type Dermacentor européennes, qui en sont le principal vecteur. Elles ont été mises en évidence dès les premières études en 2002 : dans l'étude de Lakos *et Al.* [11], 88% des patients présentant ce syndrome clinique furent piqués par des tiques de type Dermacentor : 2 furent identifiées comme *dermacentor marginatus*. Raoult *et Al.* [12] identifièrent 2 types de tiques : *dermacentor marginatus* et *dermacentor réticulatus*. Ibarra *et Al.* [20], dans leur étude de 2006, proposèrent d'ailleurs l'acronyme de DEBONEL à ce syndrome en rapport à la tique Dermacentor. *D. marginatus* et *D. réticulatus* font partie de la famille des *Ixodidae*, tiques dite dures. Ce sont des tiques de grande taille. Leur activité a lieu lorsque les températures sont basses, entre +4 et +16 degrés : pendant les mois d'octobre à mai. Elles mordent principalement les animaux à poils longs. Elles possèdent une diapause marquée en été. Ceci explique les données épidémiologiques montrant que la quasi-totalité des cas recensés dans la littérature ont lieu pendant les périodes froides d'octobre à mai (*cf. Figure 13*).

Ces 2 tiques font parties des espèces vectrices de plusieurs maladies zoonotiques dont la maladie de Lyme et la Tularémie. Elles sont considérées comme posant des risques écoépidémiologiques et de santé publique pour l'Homme [52]

*Dermacentor marginatus* : Il s'agit d'une tique commune en région méditerranéenne européenne. On la retrouve dans des régions avec de hautes herbes, des buissons denses et des forêts d'arbres chêne – pins. Elle est également présente en Afrique du nord (montagnes de l'Atlas). Leurs hôtes principaux sont les bovins, moutons, chèvres et chevaux pour les tiques matures, tandis que les larves et les nymphes grandissent sur des rongeurs ou des oiseaux. [53]



Figure 12 : tique type *d. marginatus* et répartition géographique en Europe [49].

*Dermacentor réticulatus* : Cette tique est commune dans les régions humides et froides de l'Europe (France, Pays-bas, Allemagne). Elle est absente en Afrique. Ses hôtes principaux sont les animaux à poils longs : chiens, bovins, carnivores [53].



Figure 13 : tique type *d. réticulatus* et répartition géographique en Europe [54].

D'autres vecteurs ont été identifiés dans la littérature mais de manière ponctuelle. Les tiques *Ixodes Ricinus* et *Haemaphysalis Punctata* ont été identifiées comme vectrices dans des cas de TIBOLA [21,23] ; de même que *Dermacentor Silvarum* en Chine [55]. *D. Silvarum* n'a pas provoqué de syndrome SENLAT proprement dit, mais a transmis *R. raoultii* pathogène dans 2 cas avérés [83]. D'autres vecteurs potentiels ont été identifiés, mais sans transmission à l'homme : *Dermacentor Variabilis*, la tique du chien américain, est porteuse de *R. slovaca* [56]. *R. slovaca* a été récemment identifiée dans les puces des sangliers en Algérie [57].

## 2. Réservoir

Le principal réservoir de *R. slovaca* et *R. raoultii* est la tique elle-même, lié une transmission transovarienne des bactéries lors de leur reproduction [58]. Dans les principales études, les tiques *Dermacentor* sont infectées à *R. slovaca* dans 5 à 34% des cas, et à *R. raoultii* dans 20 à 40% des cas [20, 21, 59].

Plusieurs animaux ont été identifiés comme réservoir de ces rickettsioses. En Espagne, Ortuno *et Al.* [60, 61] ont mis en évidence que 50% des sangliers sauvages, 15,7 % des moutons, 20,8 % des chèvres et 65% des bovins présentaient une sérologie positive à *R. slovaca*. En 2012, Lakos *et Al.* [62] ont montré que le contact prolongé avec les chevaux est un facteur de risque de développer un syndrome TIBOLA.

Les animaux domestiques pourraient être aussi un réservoir de cette rickettsie. En 2007, une étude néerlandaise a montré que 1,7% des tiques des animaux domestiques sont *Dermacentor. réticulatus*, sans parvenir à retrouver une rickettsiose pathogène [63].

## 3. Epidémiologie

L'incidence réelle des cas de SENLAT n'est pas connue. Cela est dû à plusieurs facteurs : maladie émergente, peu connu des cliniciens, avec une symptomatologie locale, non sévère et non spécifique. Elle est très probablement sous-diagnostiquée. On note cependant une répartition saisonnière des syndromes SENLAT recensés en Europe ; cela s'explique par l'activité des 2 principaux vecteurs qui possèdent une diapause estivale (*cf. Figure 13*).

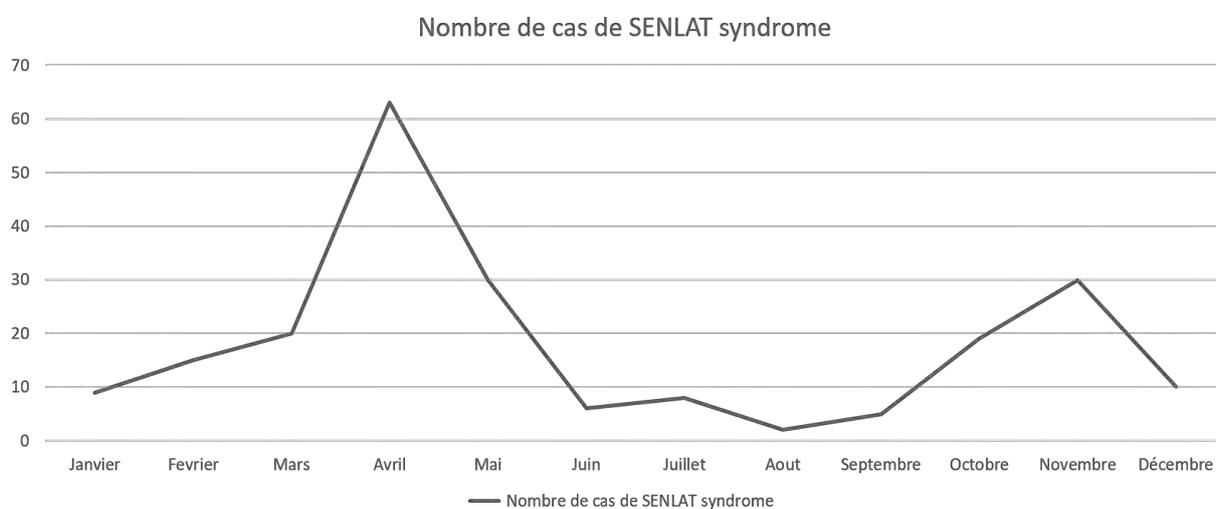


Figure 14 : distribution des cas de SENLAT au cours de l'année rapportés dans la littérature [11, 13, 20, 22, 23, 64 – 69, 72, 75].

La population atteinte concerne particulièrement les enfants. Leur petite taille rend les enfants plus accessibles aux tiques qui séjournent sur les buissons. Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes en raison de leur chevelure en général plus abondante. Cette particularité rappelle aux tiques leurs hôtes habituels qui sont les animaux à poils longs ou à fourrure. Ceci explique la localisation préférentielle de la morsure au niveau du cuir chevelu.

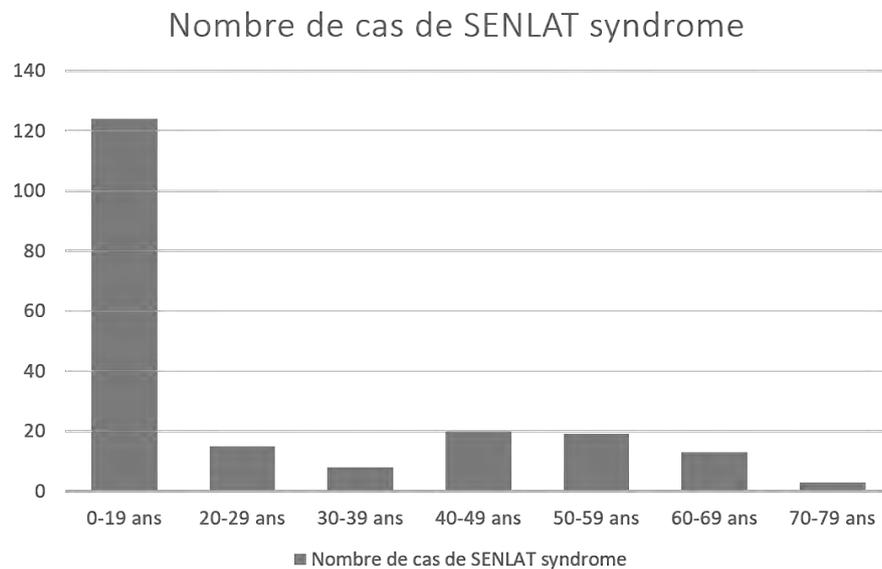


Figure 15 : Caractéristiques épidémiologiques des patients atteints de SENLAT rapportées dans la littérature [11, 13, 22, 23, 24, 26, 65 - 77].

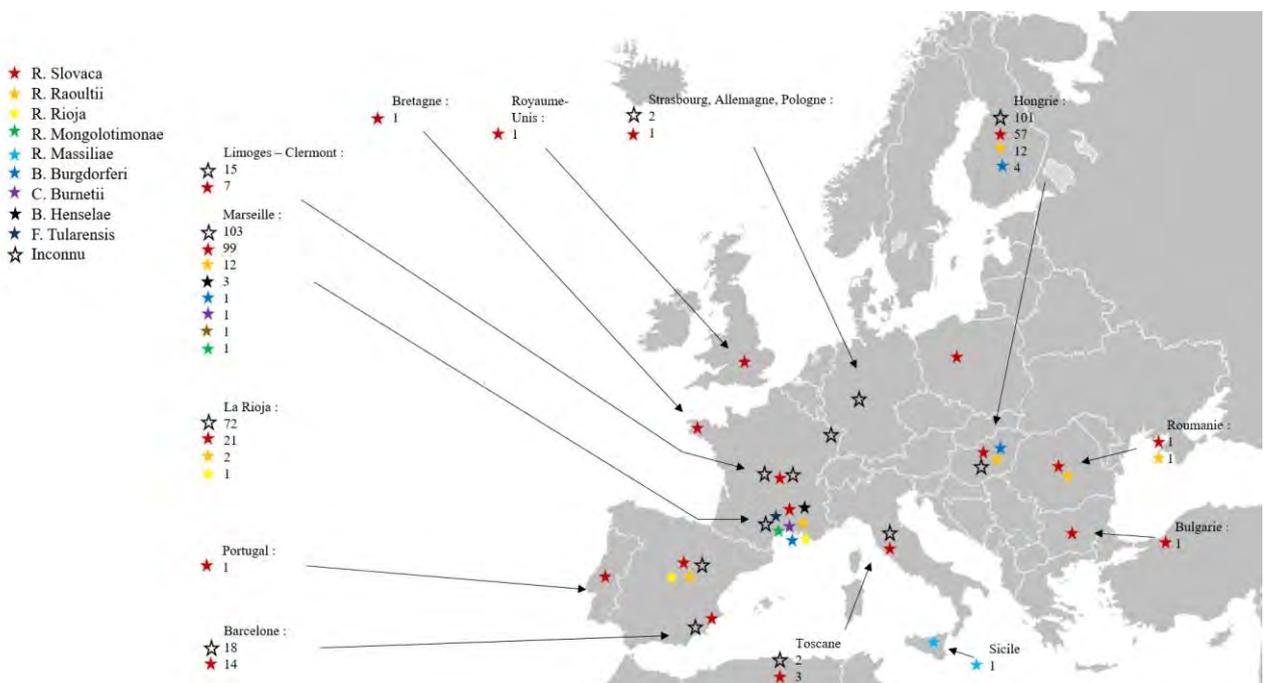


Figure 16 : Distribution géographique du syndrome SENLAT avec les étiologies identifiées dans la littérature [10, 11, 13, 14, 15, 20, 21, 23, 64 - 80].

## **Aspects cliniques et biologiques chez la personne immunocompétente :**

Cette infection est un syndrome clinique stéréotypé avec des caractéristiques épidémiologiques propres : population cible, localisation clinique et période saisonnière.

Les critères cliniques diagnostiques obligatoires retenus dans les dernières études et revues de littérature sont : morsure d'une grosse tique sur une partie supérieure du corps, escarre nécrotique entourée d'un halo érythémateux inflammatoire fixe, et adénopathies locorégionales inflammatoires [6, 15, 23].

A la différence des autres rickettsioses, les manifestations cutanées du SENLAT sont localisées et peu évocatrices de rickettsiose, pouvant expliquer certains retards au diagnostic.

### *1. Morsure de tique*

La morsure de tique survient dans la partie supérieure du corps (cuir chevelu dans 90% des cas, tronc, membres supérieurs) ; dans les zones pileuses. Cette morsure survient dans les mois froids d'octobre à mai [5].

### *2. Escarre cutanée*

La durée d'incubation après la piqûre de tique varie entre 5 et 10 jours, avec des extrêmes entre 1 et 55 jours [11, 12, 23]. La lésion d'inoculation évolue : elle débute par une vésicule au contenu clair entourée d'un halo inflammatoire fixe, non migrant, avec un diamètre de 5 à 40 mm [13]. Lorsque la vésicule se rompt au bout de 10 jours, elle se transforme en escarre nécrotique au point de morsure [11].

### *3. Adénopathies locorégionales*

Les adénopathies locorégionales sont observées dans 74 à 100% des cas selon les séries. Il s'agit d'adénopathies volumineuses supracentimétriques, inflammatoires et douloureuses, localisées en régions occipitales ou cervicales dans le territoire de drainage de la zone de morsure. Elles peuvent précéder l'escarre d'inoculation de plusieurs jours [11, 12, 20, 21, 23].

#### *4. Autres signes cliniques*

D'autres symptômes plus généraux accompagnent ce tableau clinique, mais sont inconstants. On retrouve le plus souvent : des céphalées importantes, fièvre, sueurs, myalgies, arthralgies, signes digestifs, et une asthénie marquée pouvant se chroniciser [11, 13, 20, 23, 65, 67].

Des cas d'exanthèmes maculeux et d'œdème de la face [21, 69] ont été décrits mais restent rares dans les syndromes SENLAT.

#### *5. Signes biologiques*

Certaines anomalies biologiques peu spécifiques ont été décrites. On peut retrouver une leucopénie, une thrombopénie et une cytolyse hépatique. On ne retrouve pas de syndrome inflammatoire biologique. Ces anomalies sont non sévères et rapidement résolutes [11, 12, 20, 65].

#### *6. Evolution du syndrome SENLAT*

L'évolution reste localisée dans le territoire de la morsure. Elle est favorable sans traitement antibiotique, mais longue. L'escarre cutanée disparaît entre un et deux mois, laissant une alopecie séquellaire jusqu'à cinq ans dans 20 à 51% des cas [11, 12, 13, 20].

Les céphalées et l'asthénie peuvent aussi durer plusieurs mois, engendrant une gêne fonctionnelle pour le patient [21, 22, 69].

Les adénopathies régressent rapidement en une à deux semaines après la prescription d'une antibiothérapie adaptée [24, 64].

Tableau 5 : Signes cliniques et biologiques lors du SENLAT Syndrome rapportés dans la littérature.

Etudes	Nombre de patients	Escarre inoculation	Adénopathies	Fièvre	Autres signes cutanés	Céphalées	Alopécie	Asthénie	Anomalies Biologiques
Lakos, 2002 [11]	86	70 (81%)	71 (82,6%)	24 (28%)	Halo inflammatoire : 18 (21%)	41 (47,7%)	46 (39,5%)	NR	Leucopénie : 2 (2,3%) Cytolyse hépatique : 1 (1,2%)
Raoult et al., 2002 [12]	67	67 (100%)	67 (100%)	8 (12%)	Exanthème maculeux : 8 (13%)	0	9/43 (20,9%)	8/43 (18,6%)	Leucopénie : 1/17 (5,9%) Thrombopénie : 2/17 (11,8%) Cytolyse hépatique : 2/17 (11,8%)
Oteo et al., 2004 [13]	22	22 (100%)	22 (100%)	10 (45,5%)	Halo inflammatoire : 22 (100%)	18 (81,8%)	>50%	NR	Cytolyse : 5 (22%)
Gourriet et al., 2006 [64]	14	14 (100%)	14 (100%)	3 (21,4%)	0	0	0	NR	NR
Ibarra et al., 2006 [20]	54	54 (100%)	54 (100%)	20 (37%)	Exanthème maculeux : 1 (1,8%) Halo inflammatoire : 54 (100%)	>50%	12/34 (34%)	NR	Leucopénie : 5/47 (10,6%) Thrombopénie : 3/47 (6,4%) Anémie : 1/47 (2,1%) Cytolyse hépatique : 8/51 (16%)
Porta et al., 2008 [65]	36	29 (80%)	36 (100%)	19 (53%)	Œdème face : 3 (8%)	22 (61%)	15 (41,7%)	NR	Leucopénie : 2 (5,6%) Cytolyse hépatique : 8 (22,3%) Rhabdomyolyse : 19 (52,8%) Lymphocytose : 1 (2,8%)
De Sousa et al., 2013 [68]	3	3 (100%)	2 (67%)	1 (33%)	Exanthème maculeux : 1 (33%) Œdème face : 1 (33%)	1 (33%)	1 (33%)	NR	NR
Beytout et al., 2013 [80]	17	15 (88%)	17 (100%)	9 (53%)	Exanthème maculeux : 1 (5%) Eruption boutonneuse généralisée : 1 (5%)	15 (88%)	4 (23,5%)	NR	NR
Rigat et al., 2014 [67]	5	5 (100%)	5 (100%)	2 (40%)	Œdème face : 2 (40%) Exanthème maculeux : 1 (20%)	1 (20%)	2 (40%)	1 (20%)	Cytolyse hépatique : 1 (20%) CRP augmentée : 1 (20%)
Dnbourg et al., 2014 [23]	56	56 (100%)	56 (100%)	7 (13%)	Ex. maculeux : 9 (16%) Œdème face : 1 (1,8%) Lymphangite : 1 (1,8%)	4 (7%)	15 (26,8%)	NR	NR

NR : non réalisé

## **Autres expressions cliniques et complications des infections à *R. slovaca* et *R. raoultii* :**

### *1. Polymorphisme clinique*

Le syndrome SENLAT/DEBONEL/TIBOLA n'est qu'une expression clinique localisée de ces deux rickettsioses pathogènes. Ces infections se caractérisent par un polymorphisme clinique important, allant d'une forme asymptomatique à des atteintes généralisées, de sévérité variable.

En 2017, Li *et Al.* [81] ont réalisé une étude sur 1295 sujets mordus par des tiques en Chine. 26 ont eu une sérologie positive à *R. raoultii* : 7 patients furent asymptomatiques, 15 patients ont développé des symptômes bénins ou modérés (signes généraux avec asthénie et fièvre, céphalées, éruption cutanée, myalgies, diarrhées ; deux SENLAT uniquement), et 4 patients ont présenté des complications graves pulmonaires et neurologiques engageant le pronostic vital. Ces patients présentaient des co-morbidités importantes (tuberculose pulmonaire, BPCO, Hépatite B active).

Le SENLAT n'est peut-être pas l'expression clinique majoritaire des infections à *R. slovaca* et *R. raoultii*. Il semble que les signes généraux modérés associés à des céphalées, myalgies et éruptions cutanées locales ou généralisées soient majoritaires [82, 83, 84].

### *2. Complications*

Les complications décrites sont rares dans la littérature. On retrouve deux cas de myopéricardites lors d'un syndrome SENLAT : l'une à *R. slovaca* et l'autre à *R. sibirica mongolitimonae* [85, 86].

De plus, d'autres agents étiologiques identifiés peuvent provoquer des complications systémiques graves. C'est le cas de *B. henselae* (maladie des griffes du chat avec atteintes cardiaques et neurologiques) et de *F. tularensis* (tularémie avec septicémie et atteinte pulmonaire). Cependant, ces agents étiologiques sont minoritaires et on ne retrouve aucune complication dans la littérature lors de leur expression clinique en SENLAT syndrome.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce polymorphisme clinique et les éventuelles complications cardiaques, neurologiques ou pulmonaires des infections à *R. raoultii* ou à *R. slovaca* :

- L'expression clinique variant selon la zone de morsure [83]
- La virulence de certaines souches de *R. raoultii* exprimant le génome IM16 [81]
- Les infections et les co-morbidités associées du patient [81]

### **Diagnostiques différentiels :**

Il existe de nombreuses pathologies vectorielles associant escarre, adénopathies et signes généraux. En France, les maladies vectorielles à tiques sont souvent évoquées en première intention devant un syndrome SENLAT. Les autres diagnostics différentiels sont majoritairement les autres rickettsioses pathogènes provoquant des signes cliniques similaires mais non retrouvées en France.

#### *1. Maladies vectorielles à tiques en France*

La **maladie de Lyme**, ou borréliose de Lyme est la maladie vectorielle à tique la plus fréquente en France. Elle est due à une infection par *Borrelia burgdorferi*. Comme dans les SENLAT, la phase initiale (Lyme primaire) est définie par un érythème ovalaire entourant le point de morsure de la tique, après une incubation de 3 à 30 jours. Cette pathologie est souvent évoquée en première intention. Cependant, de nombreux points diffèrent entre ces deux pathologies. Les tiques vectrices sont différentes : il s'agit d'*Ixode ricinus*, de petite taille. La répartition saisonnière de la maladie de Lyme s'étend principalement de la fin du printemps à l'automne. Sur le plan clinique, l'érythème est migrant avec une évolution centrifuge et un aspect de guérison centrale sans nécrose ni escarre. La lésion peut être située sur l'ensemble du corps sans prédominance au niveau du scalp. Les 2 pathologies diffèrent également par leur évolution, avec une dissémination par voie hématogène entraînant des atteintes multi organes dans les formes secondaires et tertiaires de la maladie de Lyme. [87]

La **fièvre boutonneuse méditerranéenne** est la principale rickettsiose en France. Il s'agit d'une rickettsiose du groupe boutonneux liée à *Rickettsia conorii*, transmise par la tique du chien *Rhipicephalus sanguineus*. La symptomatologie diffère également. Les signes

généraux de la phase initiale sont très marqués. L'escarre d'inoculation est inconstante et est retrouvée dans 50% des cas sur le lieu de morsure. Elle évolue favorablement avec une guérison spontanée locale en une semaine. Elle est associée à des adénopathies locorégionales. Cette escarre peut être située sur toute la partie du corps. Il s'agit d'une maladie saisonnière estivale survenant pendant les mois chauds (entre Avril et Octobre). L'évolution est également différente avec l'apparition d'un exanthème maculo-papuleux généralisé avec atteinte palmo-plantaire, pouvant s'accompagner de pétéchies, ainsi qu'une possible évolution vers un purpura extensif et une défaillance multiviscérale [3].

La **tularémie** est une infection bactérienne liée à *Francisella tularensis*. La transmission par morsure de tique *Dermacentor* est possible dans 15% des cas, mais le mode de contamination majeur est le contact (direct ou inhalation) avec les mammifères réservoirs et contaminés comme le lièvre. La forme clinique principale ulcéro-ganglionnaire se manifeste par une ulcération sur le site d'inoculation associée à des adénopathies locorégionales. Les signes généraux sont marqués lors de la phase initiale, et l'évolution se fait vers une suppuration et une fistulisation cutanée des adénopathies. Une dissémination par voie hématogène est possible avec des complications pulmonaires et viscérales. [3]

## 2. Rickettsioses pathogènes de retour de voyage

Lors d'un retour de voyage, l'association d'une escarre avec des adénopathies régionales suite à une morsure de tique peut faire évoquer d'autres infections à rickettsies pathogènes. Les principaux diagnostics différentiels du SENLAT syndrome sont résumés dans le tableau 6 [88].

Tableau 6 : Diagnostics différentiels du SENLAT au retour de voyage [5, 88].

<b>Rickettsiose (Vecteur)</b>	<b>Agent pathogène</b>	<b>Géographie</b>	<b>Clinique</b>	<b>Evolution</b>
Fièvre pourprée des montagnes rocheuses (tique)	<i>Rickettsia rickettsii</i>	Etats-Unis, Amérique centrale, Brésil, Colombie	T°, céphalées, asthénie, myalgies, escarre, éruption cutanée	Défaillance multiviscérale possible
Fièvre à tiques africaines (tique)	<i>Rickettsia africae</i>	Afrique et Antilles	T°, céphalées, asthénie, myalgies, escarres multiples, adénopathies, éruption cutanée	Bénigne

Rickettsialpox (ectoparasite souris)	<i>Rickettsia akari</i>	Etats-Unis, Afrique du Sud	T°, céphalées, myalgies, arthralgies, escarre	Bénigne
Fièvre boutonneuse à <i>Rickettsia parkeri</i> (tique)	<i>Rickettsia parkeri</i>	Etats-Unis, Afrique du Sud	T°, céphalées, myalgies, arthralgies, escarre	Bénigne
Fièvre boutonneuse à puces (puces de chat)	<i>Rickettsia felis</i>	Ubiquitaire	T°, céphalées, asthénie, escarre, éruption cutanée	Bénigne
Typhus des broussailles (larves d'acariens)	<i>Orientia tsutsugamu shi</i>	Asie du Sud-Est, Indonésie, Australie	T°, céphalées, myalgies, escarre, éruption cutanée	Possible détresse respiratoire

### 3. Autres diagnostics différentiels

Les **surinfections cutanées à germes pyogènes** (staphylocoques, streptocoques) sont également fréquemment évoquées devant l'apparition d'une nécrose suintante avec adénopathie locorégionale, associée à une hyperthermie. L'évolution chronique sur plusieurs semaines ainsi que la mauvaise réponse suite à l'introduction d'un traitement par pénicillines permet d'écarter ce diagnostic [10].

## Diagnostic paraclinique :

Il existe plusieurs méthodes pour la confirmation diagnostique d'une infection par rickettsiose. En France, le seul laboratoire réalisant ces tests en totalité est le Centre National de Référence des rickettsies de l'institut hospitalo-universitaire Méditerranée Infection à Marseille. Les prélèvements doivent y être envoyés selon des modalités précises pour confirmation diagnostique [89]. Il n'y a pas de diagnostic possible au CHU de Toulouse concernant *R. slovaca* et *R. raoultii*.

### 1. Diagnostic sérologique et Western Blot

Les sérologies des rickettsioses sont l'examen de première intention à réaliser chez un patient présentant des signes cliniques de SENLAT [5]. L'immunofluorescence indirecte est

utilisée pour détecter les IgM et les IgG dans le sérum. Le prélèvement sanguin du patient doit être réalisé sur un tube sec et peut être envoyé à température ambiante [89]. Les sérologies se positivent lors de la deuxième semaine de l'infection : il faut réaliser un prélèvement précoce, puis un deuxième à 15 jours d'intervalle. Si les taux sont toujours négatifs, il y a possibilité de réaliser une sérologie sur sérum tardif 4 à 6 semaines après le début de l'infection [90]. Les seuils de détection des anticorps utilisés au CNR sont : titre supérieur à 32 pour les IgM et titre supérieur à 64 pour les IgG ; ou une multiplication par quatre par rapport au titre antérieur [5, 90].

L'immunofluorescence indirecte ne permet pas de diagnostiquer l'agent étiologique ; elle permet de définir la classe d'infection. Si la sérologie est positive, l'espèce de rickettsie est identifiée par Western Blot avec absorption croisée [5, 91].

Il s'agit d'un examen reproductible, mais peu spécifique et peu sensible. Le nombre de sérologies croisées avec d'autres espèces de rickettsies du groupe boutonneux, ainsi qu'avec d'autres bactéries intracellulaires comme *B. burgdorferi* [11, 12, 18, 91] diminue nettement la spécificité. De plus, l'existence de co-infections possibles à *R. slovaca* et *B. burgdorferi* [11, 62], ainsi que *R. slovaca* et *Coxiella burnetti* [21], rend les résultats sérologiques d'autant plus difficiles à interpréter en cas de séroconversions multiples. La sensibilité est faible chez les patients atteints de SENLAT et est très variable selon les études : elle varie de 4,5 % [23] à 61% [92]. Cela peut s'expliquer par des seuils de détection différents entre les laboratoires, et par une diffusion locorégionale de la bactérie lors de cette infection [12].

## 2. Examen direct et culture

Ces examens nécessitent un laboratoire sécurisé de niveau 3. Plusieurs prélèvements sont possibles pour la culture bactérienne : biopsie cutanée à la phase aiguë au niveau de la jonction zone saine/zone pathologique ou escarre/croûte ; prélèvement de la tique vivante, ou prélèvement sanguin du patient. Le meilleur rendement est obtenu à partir des biopsies cutanées [5, 6].

La culture bactérienne est possible mais difficile. Elle nécessite un milieu de culture cellulaire (fibroblastes, cellules embryonnaires humaines de poumon, cellules embryonnaires de poulet) [93]. La mise en évidence des rickettsies est possible par la coloration de Gimenez ou de Giemsa.

Pour la mise en culture, la biopsie d'escarre doit être congelée à -80° après prélèvement et envoyée en carboglace au CNR ; la tique vivante peut être envoyée à température ambiante dans un pot à ECBU ; et le prélèvement sanguin doit être réalisé dans un tube hépariné puis conservé à -80° et transférée par carboglace [89].

### 3. *Biologie moléculaire et PCR*

Il s'agit de l'examen le plus sensible et le plus rapide pour le diagnostic étiologique. La recherche de l'ADN des rickettsies peut se faire sur plusieurs prélèvements : biopsie cutanée, écouvillonnage d'escarre d'inoculation fixé sur paraffine [94], tique morte prélevée sur le patient, sang du patient prélevé sur tube EDTA [5, 89]. Ces prélèvements peuvent être transmis à température ambiante. Les tests diagnostiques par PCR sur biopsies cutanées sont ceux qui ont une meilleure sensibilité dans le diagnostic des rickettsies [95, 96, 97].

La PCR quantitative en temps réel (qPCR) est la technique de référence utilisée [98]. Elle nécessite cependant un laboratoire spécialisé avec un personnel qualifié. Elle est moins couteuse et plus rapide que la PCR conventionnelle. L'extraction de l'ADN bactérien à partir des prélèvements est réalisée à l'aide d'un mini kit ADN QIAamp. La première étape de dépistage est réalisée par PCR en temps réel en utilisant des amorces et des sondes ciblant un gène conservé entre toutes les rickettsies : gène RKND03 codant pour la protéine de surface glt A [94] ; ou gène 1029 système codant pour une protéine hypothétique commune RC0338 [95]. Pour chaque dépistage positif d'une rickettsie, une 2<sup>ème</sup> PCR en temps réel est réalisée en ciblant les gènes spécifiques des rickettsies responsables du syndrome en fonction du contexte clinique [94].

Si les résultats sont négatifs, on réalise une PCR standard avec séquençage en ciblant les gènes spécifiques des rickettsies (glt A, ompA, ompB, gène D, ARN 16S, Sca 4 et Sca 5). Les délais sont plus longs et cette méthode est plus couteuse.

La méthode de suicide PCR peut être réalisée. Il s'agit d'un examen rapide et limitant les risques de contamination lors des manipulations. Cette méthode sensible et spécifique utilise des amorces à usage unique en ciblant une séquence non amplifiée [5].

Tableau 7 : Performances des différents examens diagnostiques dans les grandes séries de littérature lors du SENLAT Syndrome : (dénominateur = nombre de prélèvements réalisés).

Etudes	PCR					Sérologie + western blot	Culture		Suicide PCR	
	Biopsie cutanée	Ecouvillon escarre	Biopsie GGr	Sérum	Tique	Sérum	Biopsie cutanée	Tique	Biopsie cutanée	Sérum
Lakos et al., 2002 [11]	2/4 (50%)	1/2 (50%)	6/10 (60%)	2/9 (22,2%)	NR	19/73 (26%)	NR	NR	NR	NR
Raoult et al., 2002 [12]	4/8 (50%)	NR	7/8 (87,5%)	1/3 (33%)	3/3 (100%)	7/17 (41,2%)	0/7 (0%)	1/3 (33%)	0/4 (0%)	11/17 (64,7%)
Ibarra et al., 2006 [20]	0/8 (0%)	NR	NR	0/21 (0%)	12/24 (50%)	19/31 (61,3%)	NR	NR	NR	NR
Porta et al., 2008 [65]	0/3 (0%)	0/2 (0%)	NR	0/16 (0%)	4/7 (57%)	8/38 (21%)	NR	NR	NR	NR
Parola et al., 2009 [21]	5/19 (26,3 %)	NR	NR	NR	15/19 (78,9%)	38/66 (57,6%)	NR	NR	NR	1/36
Beytout et al., 2013 [80]	1/7 (14%)	NR	NR	NR	NR	6/7 (86%)	NR	NR	NR	NR
Dubourg et al., 2014 [23]	3/16 (18,8)	7/34 (20,5%)	NR	0/11 (0%)	10/11 (91%)	2/45 (4,5%)	4/16		NR	NR

NR : non réalisé

Tableau 8 : Récapitulatif des examens diagnostiques recommandés dans le SENLAT syndrome [6].

Examens de première intention	- Ecouvillon cutané, de croûte d'escarre ou fragment de croûte d'escarre pour PCR/Culture Rickettsia	- Ecouvillon stérile envoyé dans pot stérile	- +4°	- 5 rotations appuyées sur l'escarre. Humidifier la lésion avec sérum physiologique si trop sèche.
	- Tique morte ou vivante pour PCR/Culture	- Pot stérile	- Température ambiante	- Bien fermer le pot, risque d'échappement
	- Sérum patient pour sérologies des rickettsies groupe boutonneux	- Tube sec	- +4°	- Sérologie de contrôle à J15-J30 si initialement négative et forte suspicion.
	- Sang du patient pour PCR	- Tube EDTA	- +4°	
	- Sang du patient pour culture de rickettsia	- Tube hépariné	- Conserver à -80° et envoyer par carboglace	
Examens de seconde intention si doute diagnostic ou absence de réponse au traitement	- Sérologie Coxiella Burnetti	- Tube sec	- +4°	- Si suspicion de co-infection (signes respiratoires, érythème migrant) ou zone d'endémie
	- Sérologie Lyme + western blot	- Tube sec	- +4°	
	- PCR/Culture Rickettsia sur biopsie cutanée si possible en bordure peau saine/escarre	- Pot stérile	- Conserver à -80° et envoyer par carboglace	- Si PCR sur écouvillon négative et forte suspicion clinique ou si absence d'escarre.

### Prise en charge thérapeutique :

Un traitement antibiotique est indiqué devant toute suspicion de rickettsiose aigüe sans attendre la confirmation diagnostique, du fait du risque de vascularite et de complications graves [102]. Dans le cadre du SENLAT, le risque de chronicisation des adénopathies, de

l'asthénie et des céphalées nécessite également un traitement antibiotique. A l'inverse, il n'y a pas d'indication pour un traitement antibiotique lors d'une morsure de tique isolée sans signe clinique.

Les rickettsies sont des bactéries intracellulaires strictes avec des résistances naturelles aux bêta-lactamines, aux aminosides et au cotrimoxazole. Elles sont sensibles aux cyclines (doxycycline, tétracycline), fluoroquinolones, à certains macrolides (sauf érythromycine) et au chloramphénicol [103].

Tableau 9 : Antibiothérapies utilisées dans les séries de cas de SENLAT décrites dans la littérature.

Lakos 2002	86	16 (18,6 %)	NP	45 (52,3%) amoxicilline - acide clavulanique, chloramphenicol	14 (16,3%)
Raoult et al., 2002	14	10 (71,5%)	Azithromycine : 3 (21,4%)	0	1 (7,1%)
Otéo et al., 2004	22	21 (95,5%)	Josamycine : 1 (4,5%)	0	0
Gouriet et al., 2006	14	13 (92,5)	Josamycine : 1 (7%)	0	0
Ibarra et al., 2006	54	43 (79,6%)	Josamycine : 1 (1,9%) Azithromycine : 10 (18,5%)	0	0
Porta et al., 2008	36	14 (38,9%)	Josamycine : 3 (8,4%) Clarithromycine : 15 (41,6%) Erythromycine : 1 (2,8%)	0	3 (8,3%)
Dubourg et al., 2014	56	24 (42,8%)	Josamycine : 5 (8,9%) Azithromycine : 3 (5,3%) Autre : 2 (3,5%)	3 (5,3%) : acide fusidique, amoxicilline	19 (33,9%)

### 1. Doxycycline

Il s'agit de l'antibiotique de première intention dans le traitement des rickettsioses. La posologie recommandée est de 200 mg/jour [5, 6] pour les adultes et de 5 mg/kg en 2 prises par jour chez les enfants de plus de 8 ans. Le traitement antibiotique permet de réduire l'évolution du syndrome SENLAT. Lakos *et Al.* [5] montrent une réduction de la durée moyenne des symptômes de manière significative (de 62 à 50 jours), et Ibarra *et Al.* [17] ont noté une disparition de la fièvre à 48h et des adénopathies 7 jours après l'initiation de l'antibiothérapie. Un traitement précoce semblerait plus efficace et permettrait de réduire plus rapidement les symptômes, mais ne préviendrait pas certaines séquelles comme l'alopécie [104].

Il n'existe pas de recommandations précises concernant la durée du traitement. Dans les principales séries de littératures, elle varie entre 7 et 21 jours. La durée moyenne préconisée à l'heure actuelle est de 14 jours [5, 6]. Cependant, les parutions récentes orientent vers une

réduction de la durée du traitement : 2 à 5 jours pour les adultes ; 5 à 10 jours pour les enfants [105, 106]. Une prise unique de doxycycline serait même possible chez les enfants [106, 107].

La doxycycline est contre-indiquée chez les enfants de moins de 8 ans et chez les femmes enceintes du fait du risque de coloration dentaire définitive [105]. Elle est remplacée par les macrolides dans ces situations, même si certaines études montrent l'absence de ces complications chez les enfants de moins de 8 ans [108]. Contrairement à la tétracycline, la doxycycline peut être utilisée sans risque de coloration dentaire dans la population pédiatrique pour une durée courte.

La tétracycline est une alternative mais est formellement contre indiquée chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 8 ans [109].

## 2. *Macrolides*

Les macrolides de nouvelle génération (clarythromycine, josamycine, azithromycine) sont efficaces dans le traitement du SENLAT. Ils sont indiqués en première intention chez les enfants de moins de 8 ans et chez les femmes enceintes [110], et en seconde intention dans les autres cas. La durée du traitement varie entre 3 et 7 jours selon la molécule choisie [105]. Leur efficacité est similaire à la doxycycline [104].

## 3. *Autres antibiotiques*

Le chloramphenicol est un antibiotique de la famille des phénicolés. Les rickettsioses y sont très sensibles [103] et il semble très efficace dans le SENLAT syndrome avec une disparition des signes cliniques en 5 jours [11]. Cependant, il possède de nombreux effets secondaires sur le plan hématologique. Il n'est pas indiqué dans le traitement du SENLAT.

Les fluoroquinolones sont aussi efficaces in vitro sur les rickettsioses [103]. Cependant, on observe in vivo des aggravations de la symptomatologie lors du traitement de la fièvre boutonneuse méditerranéenne à *R. conorii* liées à une libération de toxine [111]. Compte tenu du risque d'aggravation dans les infections à rickettsiae, ce traitement n'est pas indiqué dans la prise en charge du SENLAT.

## Discussion :

Notre série de cas décrit 6 enfants présentant un syndrome associant escarre d'inoculation et adénopathies locorégionales suite à une morsure de tique dans la partie supérieure du corps, répondant à la définition du syndrome SENLAT dans la littérature. Notre objectif était d'étudier les caractéristiques cliniques, épidémiologiques et la prise en charge thérapeutique de ce syndrome afin de proposer une conduite à tenir pour les médecins généralistes en soins premiers suite à une morsure de tique chez les patients.

L'âge des enfants atteints est compris entre 5 et 10 ans (quatre filles et deux garçons). Il s'agit de patients ayant consulté uniquement en pédiatrie. L'échantillon n'est pas représentatif de la population. Le recrutement des patients atteints de SENLAT est difficile car les symptômes sont fréquents, aspécifiques et non sévères. Cette pathologie est peu connue des praticiens, la rendant sous-diagnostiquée. Nous n'avons pas décrit de cas chez les adultes. Cependant, les caractéristiques épidémiologiques sont conformes à celles retrouvées dans la littérature : cas déclarés pendant les mois froids (février et avril) correspondant à l'activité des tiques *dermacentor* (figures 14 et 15). Femmes et enfants sont les plus atteints. Les vecteurs n'ont pas pu être formellement identifiés : il s'agissait de « grosse tique » dans 4 cas, correspondant à l'aspect morphologique typique des tiques *dermacentor*. La description n'a pas été donnée dans les autres cas. Tous les patients ont été mordus au niveau du cuir chevelu, avec une durée d'incubation comprise entre 7 et 17 jours. L'escarre du cuir chevelu est constante au lieu de morsure mais ses caractéristiques sont variables : le halo inflammatoire est inconstant (4/6), il peut être douloureux (2/6), suintant (2/6), ou avec un œdème inflammatoire associé (5/6). Les adénopathies, rétro-cervicales ou rétro-auriculaires, sont constantes, inflammatoires, plus ou moins douloureuses. Les signes généraux sont présents chez 4 enfants. Ils sont peu intenses (principalement fièvre et céphalées) à l'exception du cas n°2 où ces signes ont été marqués. On peut noter qu'ils sont présents chez les enfants dont le temps d'attachement de la tique est le plus long : pour les cas n° 2, 3, 4 et 5, le temps d'attachement est supérieur ou égal à 4 jours. Ces données cliniques sont également conformes à la littérature (tableau 5) et montrent le caractère stéréotypé du syndrome (présence d'une escarre d'inoculation et d'adénopathies) associé à un certain polymorphisme clinique sur le plan général (fièvre, céphalées, vomissements).

Nous avons réalisé des sérologies de différentes rickettsioses à visée diagnostique chez cinq des six patients. Toutes sont revenues négatives pour *R. slovaca*. Ces résultats ne remettent

pas en cause le diagnostic, compte tenu de la faible sensibilité de cet examen (entre 4,5% et 11% dans les principales études Françaises). Paloma a présenté une séropositivité aux IgG pour une rickettsiose du groupe boutonneux (*R. rickettsii*) lors de l'analyse sérologique réalisée au CHU de Toulouse. Nous n'avons pas retrouvé de réaction sérologique croisée avec cette rickettsie dans la littérature. La trousse d'immunofluorescence du CHU de Toulouse (fournie par *Focus Diagnostics*) détectant les anticorps anti-rickettsies groupe *conorii* semble croiser avec *R. slovaca*, pouvant expliquer cette probable réaction croisée. Les tests du CNR de Marseille utilisent des lames d'immunofluorescence réalisées sur mesure. Il semble peu probable que la patiente ait pu contracter cette rickettsiose pathogène en France, qui est responsable de la fièvre pourprée des montagnes rocheuses en Amérique du Nord.

La sérologie Lyme positive du cas n°4 (IgG) confirmée au western blot est difficile à interpréter compte tenu de sa faible valeur prédictive positive. La sérologie Lyme n'est pas indiquée dans les situations suivantes : sujet asymptomatique, dépistage systématique des sujets exposés, morsure de tique sans signe clinique associé, érythème migrant typique, manifestations non compatibles avec une maladie de Lyme. Elle est indiquée uniquement en présence de signes évocateurs de Lyme secondaire ou tertiaire, et n'était donc pas à réaliser [87]. Elle peut s'expliquer par les réactions sérologiques croisées entre les espèces de rickettsie et *B. burgdorferi*, mais aussi par la possibilité d'une co-infection avec *B. burgdorferi*, d'une infection ancienne ou d'un simple contact avec une tique infectée sans transmission de la bactérie. Nous n'avons pas pu déterminer s'il s'agissait d'une séroconversion croisée ou d'une co-infection. Gustave n'a pas présenté de symptômes pouvant faire évoquer un Lyme primaire. Cependant, l'érythème migrant n'est présent que dans 30 à 50% des cas, et l'antibiothérapie par amoxicilline prescrite en première intention pour une durée de 3 semaines a pu prévenir cette éruption.

Le bilan de première intention comprend également un prélèvement de l'escarre par écouvillon pour analyse PCR et/ou culture. Cet examen n'a été réalisé qu'une seule fois (cas n°6) et est revenu négatif. Nous n'avons pas réalisé cet examen lors de chaque cas car cette technique n'est pas disponible au laboratoire de bactériologie du CHU de Toulouse. De plus, nous n'avons pas connaissance de l'existence de ce test diagnostique en 2015. Les tiques n'ont pas été récupérées, ne permettant pas l'analyse de celles-ci.

Au CHU de Toulouse, les sérologies disponibles sont : *R. rickettsii*, *R. akari*, *R. conorii*, *R. australis*, *R. sibirica* pour les rickettsioses du groupe boutonneux, et *R. typhi*, *R. prowazekii* pour les rickettsioses du groupe typhus. Le diagnostic de ce syndrome est principalement clinique, et la faible sensibilité des examens à visée diagnostique ainsi que les modalités de réalisation (biopsie cutanée, modalités d'envoi au CNR de Marseille) nous ont amené à ne pas les réaliser dans tous les cas.

Cinq enfants ont été pris en charge initialement par le médecin généraliste, un par le pédiatre. Dans cinq cas sur six, un traitement antibiotique probabiliste par amoxicilline a été débuté pour des durées différentes (de 5 à 21 jours). Ce traitement était à visée prophylactique de la maladie de Lyme pour le cas n°2, et en traitement curatif de Lyme primaire pour les cas n°1, 3, 4 et 6. Un traitement par amoxicilline-acide clavulanique en seconde intention a été prescrit dans 2 cas (suspicion de surinfection à germes pyogènes). Aucun autre diagnostic n'a été posé en soins premiers. Les patients ont consulté pour « une maladie de Lyme qui ne guérit pas ». En France, les recommandations concernant une prescription d'une antibiothérapie prophylactique suite à une morsure de tique en l'absence d'érythème migrant diffèrent selon les sociétés savantes. La Société Française d'Infectiologie ne recommande pas la mise en place d'une antibioprofylaxie sans signes cliniques d'une maladie de Lyme primaire, même en cas de sérologie positive [112]. Le site Antibioclic recommande une antibiothérapie si la durée d'attachement de la tique est supérieure à 48 heures ou si la tique est gorgée de sang au moment du retrait (doxycycline 200 mg en dose unique pour les adultes et les enfants de plus de 8 ans, amoxicilline à posologie de 50 mg/kg/j pendant 10 jours pour les enfants de moins de 8 ans et les femmes enceintes [113]). Il se repose sur les recommandations américaines de l'Infectious Diseases Society of America : antibiothérapie prophylactique par doxycycline si le temps d'attachement de la tique identifiée comme *Ixode scapularis* est > 36 heures, si la personne est mordue dans une zone à risque (taux infection des tiques par *B. burgdorferi* > 20%), et si le traitement est débuté dans les 72 heures. Ces recommandations ne sont pas transposables en France, car l'épidémiologie de la maladie de Lyme est différente (vecteurs et bactéries différentes). De plus, les femmes enceintes et les enfants ont été exclus de l'étude [114, 115, 116]. Le traitement de la maladie de Lyme primaire repose sur une antibiothérapie par amoxicilline pour une durée de 2 à 3 semaines en présence uniquement d'un érythème cutané migrant typique.

Axel, Paloma, Typhaine et Gustave n'ont pas reçu l'antibiothérapie adaptée en soins premiers. Ce problème d'errance diagnostique entraînant de multiples lignes d'antibiothérapies est soulevé dans l'étude de Lakos *et Al.* [11], où 25 patients sur 86 ont eu plus de 2 traitements antibiotiques. Les délais de consultation au CHU de Toulouse varient entre 9 et 22 jours après l'apparition des symptômes, retardant la mise en place d'une antibiothérapie efficace. Cette prise en charge a entraîné de nombreuses consultations ainsi qu'une anxiété parentale importante.

La prescription de macrolide (azithromycine) a ensuite permis une bonne évolution avec disparition rapide des signes locaux et généraux. Ce traitement correspond aux données retrouvées dans la littérature pour les enfants de moins de 8 ans. On retrouve une fréquence d'alopecie séquellaire plus importante que celle décrite dans la littérature avec 4 cas sur 6.

En l'espace 3 mois (février à avril 2016), nous avons été confrontés à 5 cas de SENLAT typique, ainsi qu'un 6<sup>ième</sup> cas en 2017. Bien que la confirmation diagnostique n'ait pas été réalisée du fait de la faible sensibilité des examens paracliniques, les caractéristiques cliniques et épidémiologiques nous ont permis de poser le diagnostic. Cette pathologie doit être connue des médecins généralistes libéraux pour rassurer et bien prendre en charge les patients atteints.

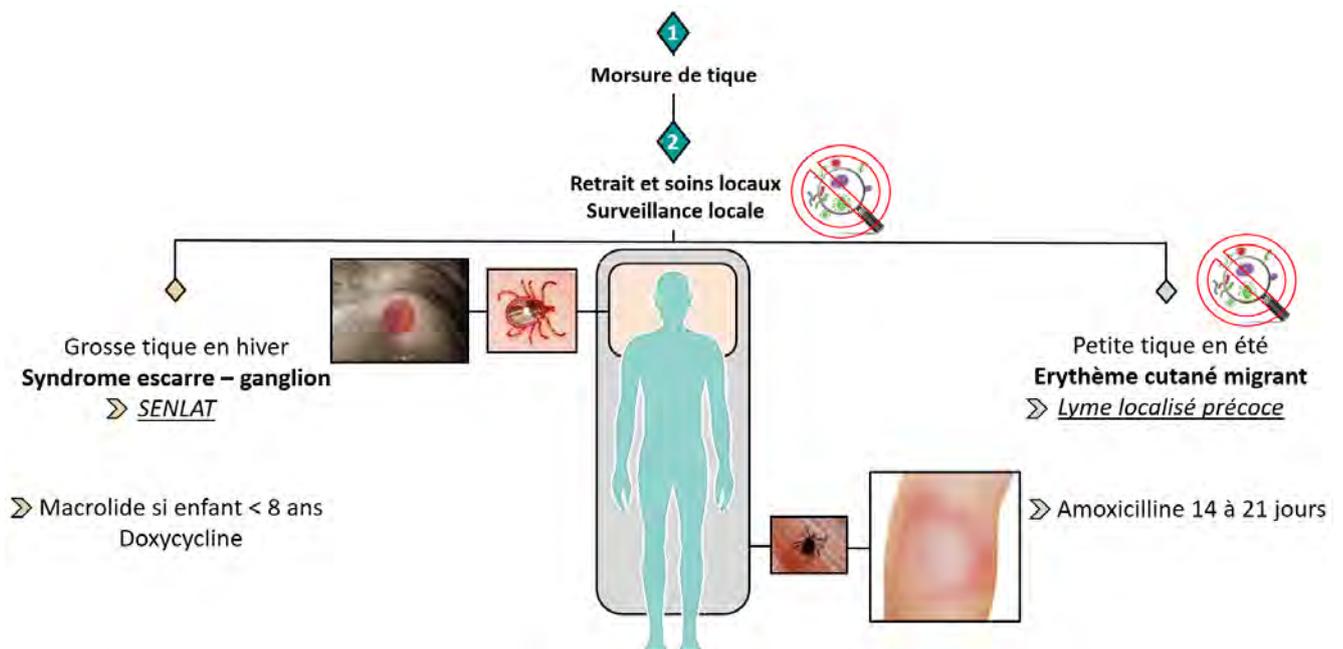


Figure 16 : arbre décisionnel de prise en charge des morsures de tiques.

## Conclusion :

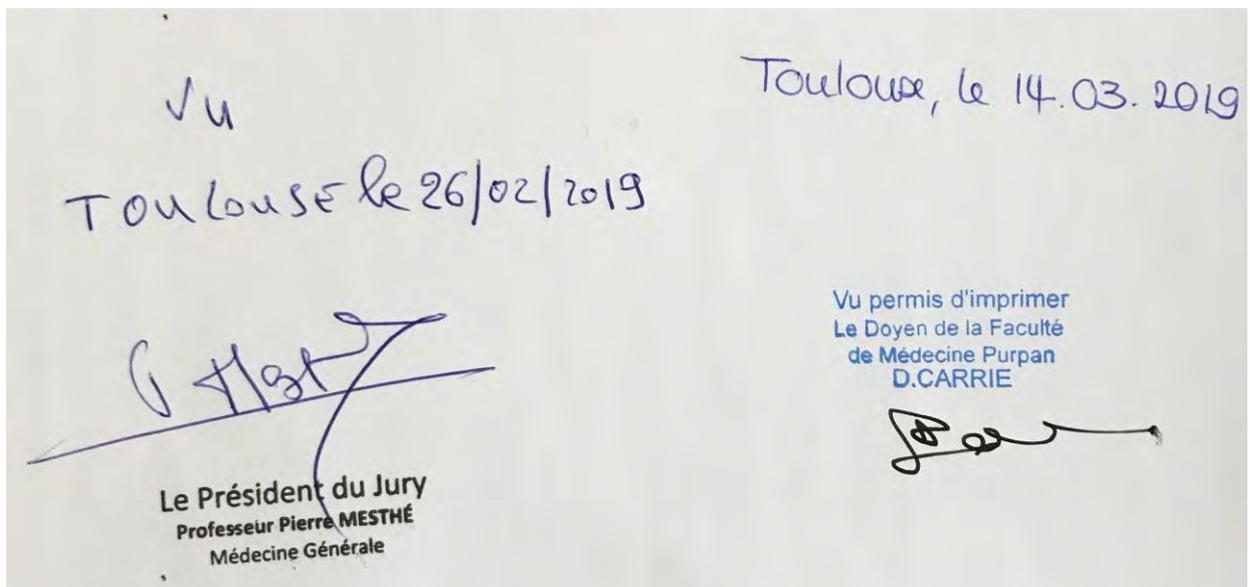
Le syndrome SENLAT est une maladie émergente, avec de plus en plus de cas décrits dans la littérature. Il s'agit de la principale rickettsiose des mois froids et l'une des principales maladies vectorielles à tiques en France. Les symptômes ainsi que l'évolution sont bien connus et stéréotypés. L'évolution lente de la pathologie, ainsi que la chronicisation possible de l'asthénie, des céphalées, des adénopathies inflammatoires et le risque d'alopécie séquellaire sont des facteurs à considérer. Ils doivent faire débiter un traitement adapté. Le diagnostic paraclinique peut être obtenu par sérologies ou par PCR mais les performances sont variables et la sensibilité est faible. Par ailleurs, l'accès à ces techniques diagnostiques en médecine ambulatoire n'est pas possible en pratique courante. Les récentes publications, notamment sur les plans étiologiques et diagnostiques montrent que ce syndrome n'est pas encore complètement compris ni exploré. Certaines complications cliniques sont possibles compte tenu des bactéries responsables.

Les consultations suite aux morsures de tiques sont un problème récurrent en médecine générale. Les recommandations comprennent une prévention secondaire, une surveillance locale et une éducation du patient : retrait précoce de la tique à l'aide d'un tire-tique ou d'une pince adaptée sans utiliser d'agent chimique, application d'une antiseptie locale, vérification du statut vaccinal antitétanique, surveillance de signes locaux (érythème cutané migrant, escarre d'inoculation) ou généraux en faveur d'une maladie de Lyme primaire ou d'une rickettsiose. L'apparition d'une petite zone érythémateuse au niveau de la morsure dans les 24 premières heures est une réaction aux composés salivaires de la tique. Il ne doit pas être confondu avec un érythème cutané migrant, dont la période d'incubation est de 14 jours en moyenne. Il n'y a pas d'indication à réaliser des sérologies à visée diagnostique. Une antibioprofylaxie n'est pas recommandée après une morsure asymptomatique.

Lors d'apparition de signes cutanés locaux après un intervalle libre suite à une morsure, l'examen clinique ainsi que les arguments épidémiologiques (période de l'année, population atteinte) guideront la prise en charge. En cas d'érythème migrant, une antibiothérapie par amoxicilline pour une durée de 14 à 21 jours est indiquée. En cas d'escarre d'inoculation associé à des adénopathies et/ou des signes généraux, une antibiothérapie par doxycycline ou macrolide sera à privilégier pour traiter une probable rickettsiose pathogène. Les examens complémentaires à visée diagnostique ne doivent pas retarder la prise en charge thérapeutique. Ils ne sont pas indiqués dans le Lyme primaire où la présence d'un érythème

cutané migrant est pathognomonique. Ils peuvent être réalisés en cas de suspicion de rickettsiose pathogène, et à envoyer au CNR de Marseille sous certaines modalités. Cependant, leurs négativités ne remettent pas en cause le diagnostic dans le cadre du SENLAT, car leurs performances sont faibles, et leurs modalités de réalisation les rendent difficilement réalisables en médecine ambulatoire.

Compte tenu de la médiatisation actuelle de la maladie de Lyme et de l'anxiété que peut provoquer une morsure de tique chez certains patients, il est important pour les praticiens de connaître cette pathologie.



## Bibliographie :

1. Parola P, Paddock CD, Socolovschi C, Labruna MB, Mediannikov O, Kernif T, et al. Update on Tick-Borne Rickettsioses around the World: a Geographic Approach. *Clin Microbiol Rev.* 10 janv 2013;26(4):657-702.
2. Fontenille D, Lagneau C, Lecollinet S, Lefait Robin R, Setbon M, Tirel B, et al., éditeurs. Les rickettsioses transmises en France. In: La lutte antivectorielle en France. Marseille: IRD Éditions; 2013. p. 141-52. (Expertise collégiale).
3. HAS. Recommandations de bonne pratique – Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques ; autres maladies vectorielles à tiques. Juin 2018.
4. Oteo JA, Portillo A. Tick-borne rickettsioses in Europe. *Ticks and Tick-borne Diseases.* 1 déc 2012;3(5):271-8.
5. Renvoisé A, Raoult D. An update on rickettsiosis. *Med Mal Infect.* févr 2009;39(2):71-81.
6. Foissac M, Socolovschi C, Raoult D. Update on SENLAT syndrome: scalp eschar and neck lymph adenopathy after a tick bite. *Ann Dermatol Venereol.* oct 2013;140(10):598-609.
7. Raymondaut E (1823-1914). Un chapitre à ajouter à l'histoire pathologique des affections parasitaires, esquisse monographique du genre Ixode, considéré dans ses rapports avec la pathologie, par le Dr E. Raymondaut,... Mémoire lu au congrès international des sciences médicales de Copenhague, dans la séance du 12 août 1884 (section de pathologie générale et d'anatomie pathologique). Limoges: Vve H. Ducourtieux; 1885.
8. Mittermayer T, Brezina R, Urvölgyi J. First report of an infection with *Rickettsia slovaca*. *Folia Parasitol (Praha).* 1980;27(4):373-6.
9. Raoult D, Berbis P, Roux V, et al. : 1997, A new tick-transmitted disease due to *Rickettsia slovaca* [letter]. *Lancet* 350:112–113.
10. Lakos A. Tick-borne lymphadenopathy—a new rickettsial disease? *The Lancet.* 4 oct 1997;350(9083):1006.
11. Lakos A. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA). *Wien Klin Wochenschr.* 31 juill 2002;114(13-14):648-54.
12. Raoult D, Lakos A, Fenollar F, Beytout J, Brouqui P, Fournier P-E. Spotless Rickettsiosis Caused by *Rickettsia slovaca* and Associated with Dermacentor Ticks. *Clin Infect Dis.* 15 mai 2002;34(10):1331-6.
13. Oteo JA, Ibarra V, Blanco JR, Artola VM de, Márquez FJ, Portillo A, et al. Dermacentor-borne necrosis erythema and lymphadenopathy: clinical and epidemiological features of a new tick-borne disease. *Clinical Microbiology and Infection.* 1 avr 2004;10(4):327-31.
14. Mediannikov O, Matsumoto K, Samoylenko I, Drancourt M, Roux V, Rydkina E, et al. *Rickettsia raoultii* sp. nov., a spotted fever group rickettsia associated with Dermacentor ticks in Europe and Russia. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology.* 2008;58(7):1635-9.
15. Angelakis E, Pulcini C, Waton J, Imbert P, Socolovschi C, Edouard S, et al. Scalp Eschar and Neck Lymphadenopathy Caused by *Bartonella henselae* after Tick Bite. *Clin Infect Dis.* 15 févr 2010;50(4):549-51.

16. Giménez DF. Staining Rickettsiae in Yolk-Sac Cultures. *Stain Technology*. 1 janv 1964;39(3):135-40.
17. Prescott, *Microbiologie, de boeck*, 2010 (ISBN978-2-8041-6012-8) p:541-542, 476
18. Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin Microbiol Rev*. 10 janv 1997;10(4):694-719.
19. Brezina R, Rehácer J, Ác P, Majerská M. Two strains of rickettsiae of Rocky Mountain spotted fever group recovered from *Dermacentor marginatus* ticks in Czechoslovakia. Results of preliminary serological identification. *Acta Virologica*. 1969;13(2):142-5.
20. Ibarra V, Oteo JA, Portillo A, Santibáñez S, Blanco JR, Metola L, et al. Rickettsia slovacica infection: DEBONEL/TIBOLA. *Ann N Y Acad Sci*. oct 2006;1078:206-14.
21. Parola P, Rovey C, Rolain JM, Brouqui P, Davoust B, Raoult D. Rickettsia slovacica and R. raoultii in Tick-borne Rickettsioses. *Emerg Infect Dis*. juill 2009;15(7):1105-8.
22. Pérez-Pérez L, Portillo A, Allegue F, Zulaica A, Oteo JA, Caeiro J-L, et al. Dermacentor-borne Necrosis Erythema and Lymphadenopathy (DEBONEL): A Case Associated with Rickettsia rioja. *Acta Dermato-Venereologica*. 15 févr 2010;90(2):214-5.
23. 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.
24. Edouard S, Gonin K, Turc Y, Angelakis E, Socolovschi C, Raoult D. Eschar and neck lymphadenopathy caused by Francisella tularensis after a tick bite: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 19 mars 2011;5:108.
25. Zaharia M, Popescu CP, Florescu SA, Ceausu E, Raoult D, Parola P, et al. Rickettsia massiliae infection and SENLAT syndrome in Romania. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 1 juill 2016;7(5):759-62.
26. Cascio A, Torina A, Valenzise M, Blanda V, Camarda N, Bombaci S, et al. Scalp Eschar and Neck Lymphadenopathy Caused by Rickettsia massiliae. *Emerg Infect Dis*. mai 2013;19(5):836.
27. Padgett KA, Bonilla D, Eremeeva ME, Glaser C, Lane RS, Porse CC, et al. The Eco-epidemiology of Pacific Coast Tick Fever in California. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 5 oct 2016;10(10):e0005020.
28. Guimard T, Amrane S, Prudent E, Karkouri KE, Raoult D, Angelakis E. Case Report: Scalp Eschar and Neck Lymphadenopathy Associated with Bacteremia due to Coxiella-Like Bacteria. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 8 nov 2017;97(5):1319-22.
29. Ramos JM, Jado I, Padilla S, Masiá M, Anda P, Gutiérrez F. Human Infection with Rickettsia sibirica mongolotimonae, Spain, 2007–2011. *Emerg Infect Dis*. févr 2013;19(2):267
30. Fournier P-E, Dumler JS, Greub G, Zhang J, Wu Y, Raoult D. Gene Sequence-Based Criteria for Identification of New Rickettsia Isolates and Description of Rickettsia heilongjiangensis sp. nov. *J Clin Microbiol*. 12 janv 2003;41(12):5456-65.
31. Fournier P-E, Raoult D. Current Knowledge on Phylogeny and Taxonomy of Rickettsia spp. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1 mai 2009;1166(1):1-11.
32. Raoult D, Fournier P-E, Eremeeva M, Graves S, Kelly PJ, Oteo JA, et al. Naming of Rickettsiae and Rickettsial Diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1 déc 2005;1063(1):1-12.

33. Li H, Walker DH. Characterization of rickettsial attachment to host cells by flow cytometry. *Infect Immun.* 5 janv 1992;60(5):2030-5.
34. Raoult D, Parola P. *Rickettsial Diseases.* CRC Press; 2007. 400 p.
35. Li H, Walker DH. rOmpA is a critical protein for the adhesion of *Rickettsia rickettsii* to host cells. *Microbial Pathogenesis.* 1 mai 1998;24(5):289-98.
36. Balraj P, Renesto P, Raoult D. Advances in *Rickettsia* Pathogenicity. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1 mai 2009;1166(1):94-105.
37. Heinzen RA, Hayes SF, Peacock MG, Hackstadt T. Directional actin polymerization associated with spotted fever group *Rickettsia* infection of Vero cells. *Infect Immun.* 5 janv 1993;61(5):1926-35.
38. Tappe D, Booken N, Böer-Auer A, Rauch J, Schmiedel S, Reich K. Histology and Serum Cytokine Responses in an Imported *Rickettsia slovaca* Infection, Germany. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 10 janv 2018;98(1):248-51.
39. Osterloh A. Immune response against rickettsiae: lessons from murine infection models. *Med Microbiol Immunol.* 1 déc 2017;206(6):403-17.
40. Silverman DJ. Adherence of Platelets to Human Endothelial Cells Infected by *Rickettsia rickettsii*. *J Infect Dis.* 1 avr 1986;153(4):694-700.
41. Boldiš V, Štrus J, Kocianová E, Tušek-Žnidarič M, Štefanidesová K, Schwarzová K, et al. Life cycle of *Rickettsia slovaca* in L929 cell line studied by quantitative real-time PCR and transmission electron microscopy. *FEMS Microbiol Lett.* 1 avr 2009;293(1):102-6.
42. Boldiš V, Špitalská E. *Dermacentor marginatus* and *Ixodes ricinus* ticks versus L929 and Vero cell lines in *Rickettsia slovaca* life cycle evaluated by quantitative real time PCR. *Exp Appl Acarol.* 1 avr 2010;50(4):353-9.
43. Ngwamidiba M, Raoult D, Fournier PE. Les Rickettsies : caractères microbiologiques, identification, relations avec les arthropodes, pathogénie des infections (2e partie). *Antibiotiques.* 1 sept 2006;8(3):166-74.
44. Feng H-M, Whitworth T, Olano JP, Popov VL, Walker DH. Fc-dependent polyclonal antibodies and antibodies to outer membrane proteins A and B, but not to lipopolysaccharide, protect SCID mice against fatal *Rickettsia conorii* infection. *Infect Immun.* avr 2004;72(4):2222-8.
45. Feng HM, Popov VL, Walker DH. Depletion of gamma interferon and tumor necrosis factor alpha in mice with *Rickettsia conorii*-infected endothelium: impairment of rickettsicidal nitric oxide production resulting in fatal, overwhelming rickettsial disease. *Infection and Immunity.* 1 mai 1994;62(5):1952-60.
46. Li H, Lenz B, Walker DH. Protective monoclonal antibodies recognize heat-labile epitopes on surface proteins of spotted fever group rickettsiae. *Infection and Immunity.* 1 oct 1988;56(10):2587-93.
47. Díaz-Montero CM, Feng HM, Crocquet-Valdes PA, Walker DH. Identification of protective components of two major outer membrane proteins of spotted fever group *Rickettsiae*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 1 oct 2001;65(4):371-8.
48. Feng H-M, Whitworth T, Popov V, Walker DH. Effect of antibody on the rickettsia-host cell interaction. *Infect Immun.* juin 2004;72(6):3524-30.
49. Oristrell J, Amengual MJ, Font-Creus B, Casanovas A, Segura-Porta F. Plasma Levels of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  in Patients with Mediterranean Spotted Fever: Clinical and Analytical Correlations. *Clin Infect Dis.* 1 déc 1994;19(6):1141-3.
50. Raoult D, Zuchelli P, Weiller PJ, Charrel C, San Marco JL, Gallais H, et al. Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of mediterranean

- spotted fever among patients admitted to hospital in Marseilles 1983–1984. *Journal of Infection*. 1 mars 1986;12(2):111-6.
51. Piras MA, Calia G, Saba F, Gakis C, Andreoni G. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Male Patients with Mediterranean Spotted Fever in Sardinia. *J Infect Dis*. 1 mars 1983;147(3):607-8.
  52. Nosek J. The ecology and public health importance of *Dermacentor marginatus* and *D. reticulatus* ticks in Central Europe. *Folia Parasitol*. 1972;19(1):93-102.
  53. Estrada-Peña A. Ticks of Domestic Animals in the Mediterranean Region: A Guide to Identification of Species. University of Zaragoza; 2004. 131 p.
  54. Rubel F, Brugger K, Pfeffer M, Chitimia-Dobler L, Didyk YM, Leverenz S, et al. Geographical distribution of *Dermacentor marginatus* and *Dermacentor reticulatus* in Europe. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 1 févr 2016;7(1):224-33.
  55. Tian Z-C, Liu G-Y, Shen H, Xie J-R, Luo J, Tian M-Y. First report on the occurrence of *Rickettsia slovaca* and *Rickettsia raoultii* in *Dermacentor silvarum* in China. *Parasit Vectors*. 19 janv 2012;5:19.
  56. Zemtsova GE, Killmaster LF, Montgomery M, Schumacher L, Burrows M, Levin ML. First Report of *Rickettsia* Identical to *R. slovaca* in Colony-Originated *D. variabilis* in the United States: Detection, Laboratory Animal Model, and Vector Competence of Ticks. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 25 janv 2016;16(2):77-84.
  57. Zeroual F, Leulmi H, Benakhla A, Raoult D, Parola P, Bitam I. Molecular Evidence of *Rickettsia slovaca* in Wild Boar Lice, in Northeastern Algeria. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* [Internet]. 10 janv 2018 ; Disponible sur: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/vbz.2017.2165>
  58. Reháček J. *Rickettsia slovaca*, the organism and its ecology. 1984; Disponible sur: <http://agris.fao.org/agris-search/search.do?recordID=US201300394061>
  59. Aubry C, Socolovschi C, Raoult D, Parola P. Bacterial agents in 248 ticks removed from people from 2002 to 2013. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 1 avr 2016;7(3):475-81.
  60. Ortuño A, Quesada M, López-Claessens S, Castellà J, Sanfeliu I, Antón E, et al. The Role of Wild Boar (*Sus scrofa*) in The Eco-epidemiology of *R. slovaca* in Northeastern Spain. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 1 mars 2007;7(1):59-64.
  61. Ortuño A, Pons I, Quesada M, Lario S, Anton E, Gil A, et al. Evaluation of the Presence of *Rickettsia slovaca* Infection in Domestic Ruminants in Catalonia, Northeastern Spain. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 27 nov 2012;12(12):1019-22.
  62. Lakos A, Kőrösi Á, Földvári G. Contact with horses is a risk factor for tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA): a case control study. Kontakt mit Pferden ist ein Riskofaktor für die Zecken-übertragene Lymphadenopathie (TIBOLA). Eine kontrollierte Fallstudie. *Wien Klin Wochenschr*. 1 sept 2012;124(17-18):611-7.
  63. Nijhof AM, Bodaan C, Postigo M, Nieuwenhuijs H, Opsteegh M, Franssen L, et al. Ticks and Associated Pathogens Collected from Domestic Animals in the Netherlands. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2 nov 2007;7(4):585-96.
  64. Gouriet F, Rolain J-M, Raoult D. *Rickettsia slovaca* Infection, France. *Emerg Infect Dis*. mars 2006;12(3):521-3.
  65. Porta FS, Nieto EA, Creus BF, Espín TM, Casanova FJT, Sala IS, et al. Tick-Borne Lymphadenopathy: A New Infectious Disease in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. juill 2008;27(7):618.

66. 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.
67. Rigal E, Dorcier D, Lesens O, Texier C, D'Incan M. [TIBOLA: an emerging clinically polymorphous rickettsiosis]. Ann Dermatol Venereol. mars 2014;141(3):186-91.
68. de Sousa R, Pereira BI, Nazareth C, Cabral S, Ventura C, Crespo P, et al. Rickettsia slovaca Infection in Humans, Portugal. Emerg Infect Dis. oct 2013;19(10):1627-9.
69. Gaston J, Durox H, Sparsa A, Bonnetblanc J-M, Doffoel-Hantz V. Dermohypodermite de la face révélatrice d'un syndrome TIBOLA. Archives de Pédiatrie. 1 mai 2011;18(5):565-7.
70. Chmielewski T, Rudzka D, Fiecek B, Maczka I, Tylewska-Wierzbanowska S. [Case of TIBOLA/DEBONEL (tick - borne lymphadenopathy/Dermacentor spp. - borne necrosis - erythema - lymphadenopathy) in Poland]. Przegl Epidemiol. 2011;65(4):583-6.
71. Clopés A, Rovira R, Samper MA, Sanchís FJ, Delgado L-E, Terradas P. Nen amb adenopaties doloroses occipitals i febreta: TIBOLA. Pediatr catalan. 2009;291-3.
72. Komitova R, Lakos A, Aleksandrov A, Christova I, Murdjeva M. A Case of Tick-transmitted Lymphadenopathy in Bulgaria Associated with Rickettsia slovaca. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 1 janv 2003;35(3):213-213.
73. Lipsker D, Boeckler P, Cribier B. Tick-borne lymphadenopathy/dermacentor-borne necrosis erythema lymphadenopathy: an infectious cause of cicatricial alopecia. Clinical and Experimental Dermatology. 1 juill 2008;33(4):518-9.
74. Méchaï F, Revest M, Lanternier F, Rolain JM, Viard JP, Lortholary O, et al. Emergence of Rickettsia slovaca infection in Brittany, France. Clinical Microbiology and Infection. 1 déc 2009;15:230-1.
75. Oteo JA, Ibarra Cucalón V, Blanco J-R. Eritema, necrosis y linfadenopatía: Una nueva enfermedad transmitida por « Dermacentor marginatus » Sulzer, 1776. 2000.
76. Pietzsch ME, Hansford KM, Cull B, Jahfari S, Sprong H, Medlock JM. Detection of Dermacentor marginatus and a possible Rickettsia slovaca case in the United Kingdom - the risk of the visiting traveller. Travel Med Infect Dis. avr 2015;13(2):200-1.
77. Rieg S, Schmoldt S, Theilacker C, de With K, Wölfel S, Kern WV, et al. Tick-borne lymphadenopathy (TIBOLA) acquired in Southwestern Germany. BMC Infect Dis. 10 juin 2011;11:167.
78. Zaharia M, Popescu CP, Florescu SA, Ceausu E, Raoult D, Parola P, et al. Rickettsia massiliae infection and SENLAT syndrome in Romania. Ticks and Tick-borne Diseases. 1 juill 2016;7(5):759-62.
79. Lakos A. TIBOLA--a new tick-borne infection. Orv Hetil. Déc 1997;138(51):3229-32.
80. Beytout J, Romaszko J-P, Corbin V, Vidal M, Gourdon F. F-10 - Tick born lymphadenitis (TIBOLA): 17 observations d'un service d'infectiologie. /data/revues/0399077X/004304HS/36/ [Internet]. 6 août 2013; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/826693>
81. Li H, Zhang P-H, Huang Y, Du J, Cui N, Yang Z-D, et al. Isolation and identification of R. raoultii in human cases: a surveillance study in three medical centers in China.

Clin Infect Dis [Internet]; Disponible sur:  
<https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/cix917/4561546>

82. Kostopoulou V, Chochlakis D, Kanta C, Katsanou A, Rossiou K, Rammos A, et al. A Case of Human Infection by *Rickettsia slovaca* in Greece. *Jpn J Infect Dis.* 22 juill 2016;69(4):335-7.
83. Jia N, Zheng Y-C, Ma L, Huo Q-B, Ni X-B, Jiang B-G, et al. Human Infections with *Rickettsia raoultii*, China. *Emerg Infect Dis.* mai 2014;20(5):866-8.
84. 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.
85. Silva JT, López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Foz ER, Portillo A, Oteo JA, et al. Tickborne Lymphadenopathy Complicated by Acute Myopericarditis, Spain. *Emerg Infect Dis.* déc 2015;21(12):2240-2.
86. Revilla-Martí P, Cecilio-Irazola Á, Gayán-Ordás J, Sanjoaquín-Conde I, Linares-Vicente JA, Oteo JA. Acute Myopericarditis Associated with Tickborne *Rickettsia sibirica mongolitimonae*. *Emerg Infect Dis.* déc 2017;23(12):2091-3.
87. HAS. Recommandation de bonne pratique – Borréliose de Lyme et autres maladies vectorielles à tiques. Borréliose de Lyme. Juin 2018
88. Botelho-Nevers E. Rickettsioses et ehrlichioses. *EMC – Dermatologie.* Oct 2014;9(2):1-8
89. Diagnostic d'une Rickettsiose - IHU Méditerranée Infection [Internet]. Disponible sur: <http://www.mediterranee-infection.com/article.php?laref=100&titre=diagnostic-d-une-rickettsiose>
90. Brouqui P, Parola P, Fournier PE, Raoult D. Spotted fever rickettsioses in southern and eastern Europe. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1 févr 2007;49(1):2-12.
91. La Scola B, Raoult D. Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J Clin Microbiol.* nov 1997;35(11):2715-27.
92. Santibáñez S, Ibarra V, Portillo A, Blanco J r., De ARTOLA VM, Guerrero A, et al. Evaluation of IgG Antibody Response against *Rickettsia conorii* and *Rickettsia slovaca* in Patients with DEBONEL/TIBOLA. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1 oct 2006;1078(1):570-2.
93. Marrero M, Raoult D. Centrifugation-Shell Vial Technique for Rapid Detection of Mediterranean Spotted Fever *Rickettsia* in Blood Culture. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 1 févr 1989;40(2):197-9.
94. Stein A, Raoult D. A simple method for amplification of DNA from paraffin-embedded tissues. *Nucleic Acids Res.* 11 oct 1992;20(19):5237-8.
95. Renvoisé A, Rolain J-M, Socolovschi C, Raoult D. Widespread use of real-time PCR for rickettsial diagnosis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* févr 2012;64(1):126-9.
96. Bechah Y, Socolovschi C, Raoult D. Identification of Rickettsial Infections by Using Cutaneous Swab Specimens and PCR. *Emerg Infect Dis.* janv 2011;17(1):83-6.
97. Mouffok N, Socolovschi C, Benabdellah A, Renvoisé A, Parola P, Raoult D. Diagnosis of Rickettsioses from Eschar Swab Samples, Algeria. *Emerg Infect Dis.* oct 2011;17(10):1968-9.
98. Stenos J, Graves SR, Unsworth NB. A HIGHLY SENSITIVE AND SPECIFIC REAL-TIME PCR ASSAY FOR THE DETECTION OF SPOTTED FEVER AND

- TYPHUS GROUP RICKETTSIAE. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1 déc 2005;73(6):1083-5.
99. Socolovschi C, Mediannikov O, Sokhna C, Tall A, Diatta G, Bassene H, et al. *Rickettsia felis*–associated Uneruptive Fever, Senegal. *Emerg Infect Dis*. juill 2010;16(7):1140-2.
  100. Socolovschi C, Kernif T, Raoult D, Parola P. *Borrelia*, *Rickettsia*, and *Ehrlichia* Species in Bat Ticks, France, 2010. *Emerg Infect Dis*. déc 2012;18(12):1966-75.
  101. Kissenkötter J, Hansen S, Böhlken-Fascher S, Ademowo OG, Oyinloye OE, Bakarey AS, et al. Development of a pan-rickettsial molecular diagnostic test based on recombinase polymerase amplification assay. *Analytical Biochemistry*. 1 mars 2018;544:29-33.
  102. Collège Maladies Infectieuses Tropicales. ECN.Pilly.2018.Alineaplus.2018;6(169):235-244
  103. Rolain JM, Maurin M, Vestris G, Raoult D. In Vitro Susceptibilities of 27 *Rickettsiae* to 13 Antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother*. 7 janv 1998;42(7):1537-41.
  104. Ibarra V, Blanco JR, Portillo A, Santibáñez S, Metola L, Oteo JA. Effect of antibiotic treatment in patients with DEBONEL/TIBOLA. *Ann N Y Acad Sci*. déc 2005;1063:257-8.
  105. Botelho-Nevers E, Socolovschi C, Raoult D, Parola P. Treatment of *Rickettsia* spp. infections: a review. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 1 déc 2012;10(12):1425-37.
  106. Raoult D, Drancourt M. Antimicrobial therapy of rickettsial diseases. *Antimicrob Agents Chemother*. déc 1991;35(12):2457-62.
  107. Bella-Cueto F, Font-Creus B, Segura-Porta F, Espejo-Arenas E, López-Parés P, Muñoz-Espín T. Comparative, Randomized Trial of One-Day Doxycycline versus 10-Day Tetracycline Therapy for Mediterranean Spotted Fever. *The Journal of Infectious Diseases*. 1987;155(5):1056-8.
  108. Lochary ME, Lockhart PB, Williams WTJ. DOXYCYCLINE AND STAINING OF PERMANENT TEETH. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. mai 1998;17(5):429.
  109. Lebrun-Vignes B, Kreft-Jais C, Castot A, Chosidow O, French Network of Regional Centers of Pharmacovigilance. Comparative analysis of adverse drug reactions to tetracyclines: results of a French national survey and review of the literature. *Br J Dermatol*. juin 2012;166(6):1333-41.
  110. Cascio A, Colomba C. [Macrolides in the treatment of children with Mediterranean spotted fever]. *Infez Med*. sept 2002;10(3):145-50.
  111. Botelho-Nevers E, Edouard S, Leroy Q, Raoult D. Deleterious effect of ciprofloxacin on *Rickettsia conorii*-infected cells is linked to toxin–antitoxin module up-regulation. *J Antimicrob Chemother*. 1 juill 2012;67(7):1677-82.
  112. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Tattevin P, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly: maladies infectieuses et tropicales : préparation ECN, tous les items d'infectiologie. 2017.
  113. Stratégie thérapeutique : borréliose de lyme / PROPHYLAXIE - ENFANT < 8 ans - IR non [Internet]. Disponible sur: <https://antibiocliv.com/strategie/63/523>
  114. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human

- Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 1 nov 2006;43(9):1089-134.
115. Patey O. Borréliose de Lyme: mesures préventives secondaires après piqûre de tiques. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1 juill 2007;37(7):446-55.
116. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, Falco RC, Freeman K, McKenna D, et al. Prophylaxis with Single-Dose Doxycycline for the Prevention of Lyme Disease after an *Ixodes scapularis* Tick Bite. *New England Journal of Medicine*. 12 juill 2001;345(2):79-84.

---

## **Critères diagnostiques du SENLAT Syndrome en médecine générale : description de 6 cas en Midi-Pyrénées et revue de littérature**

---

### RESUME :

**Introduction :** Les manifestations cutanées secondaires aux morsures de tiques sont un motif de consultation fréquent en soins premiers. L'association d'une escarre d'inoculation avec adénopathies locorégionales suite à une morsure de tique définit le syndrome SENLAT.

**Objectif :** Décrire les caractéristiques cliniques, épidémiologiques afin de proposer une prise en charge en soins premiers.

**Matériel et méthode :** Etude observationnelle rétrospective monocentrique de décembre 2015 à décembre 2018. Description d'une série de 6 cas et revue non systématique de la littérature.

**Résultats :** 6 cas ont été décrits lors des périodes de décembre 2015 à décembre 2018 au service des urgences pédiatriques du CHU de Toulouse. L'âge moyen est de 7 ans avec un ratio homme / femme de 0,5. Les enfants fréquentaient le milieu rural. La distribution saisonnière montre incidence hivernale et printanière. La symptomatologie locale fût identique avec l'association d'une escarre d'inoculation avec des adénopathies régionales suite à une morsure de tique au niveau du scalp. Les signes généraux furent inconstants (fièvre, céphalées, vomissements, douleurs abdominales). La durée d'incubation fût de 7 à 17 jours. Les examens paracliniques (sérologie et PCR) n'ont pas permis d'identifier l'agent étiologique. Une antibiothérapie par amoxicilline fût prescrite en soins premiers dans 5 cas avant une seconde ligne d'antibiothérapie par macrolide. Une alopecie séquellaire persistait dans 4 cas.

**Discussion et conclusion :** Suite à une morsure de tique, l'apparition de signes cliniques locaux cutanés après un intervalle libre doit faire évoquer une maladie vectorielle à tique. L'examen clinique orientera la prise en charge et l'antibiothérapie adaptée.

---

**TITLE :** Diagnostic criteria of SENLAT Syndrome in general medicine: description of 6 cases in Midi-Pyrénées and literature review

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE:** Médecine Générale

---

**MOTS-CLES :** SENLAT, TIBOLA, *Rickettsia slovaca*, *Rickettsia raoultii*, tiques

---

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Rangueil-118, route de Narbonne 31062 Toulouse cedex 04

---

**Directeur de thèse :** Madame le Docteur Cécile DEBUISSON