

## INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË AU COURS DE LA FIÈVRE BOUTONNEUSE MÉDITERRANÉENNE : DESCRIPTION DE TROIS OBSERVATIONS

H. SKHIRI, D. ZELLAMA, S. ALOUI, S. BOURAOUI, MA. FRIH, A. ACHOUR, N. BEN DHIA, M. ELMAY

*Med Trop* 2004; 64 : 58-60

**RESUME** • La fièvre boutonneuse méditerranéenne est une infection bactérienne à *Rickettsia conorii*, survenant essentiellement autour du bassin méditerranéen. Il s'agit généralement d'une infection banale. Toutefois, des formes sévères avec une lourde morbidité et un haut risque de mortalité ont été décrites. Ces formes associent souvent une altération de la conscience, une cytolysé hépatique, des troubles de l'hémostase, une pneumopathie et une insuffisance rénale aiguë. L'atteinte rénale au cours de cette affection est mal connue. Nous rapportons trois observations d'insuffisance rénale aiguë de mécanismes physiopathologiques différents, survenant au cours d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne ; une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, une nécrose tubulaire aiguë et une glomérulonéphrite extra-capillaire. Si les deux premiers types d'insuffisance rénale sont de plus en plus observés, l'association d'une glomérulonéphrite extra-capillaire à une fièvre boutonneuse méditerranéenne n'a été rapportée, à notre connaissance, qu'une seule fois. Cette observation vient appuyer l'hypothèse d'une éventuelle glomérulotoxicité de *Rickettsia conorii*.

**MOTS-CLES** • Fièvre boutonneuse méditerranéenne - Insuffisance rénale aiguë.

ACUTE KIDNEY FAILURE IN ASSOCIATION WITH BOUTONNEUSE FEVER: DESCRIPTION OF THREE CASES

**ABSTRACT** • Boutonneuse fever is a bacterial infection caused by *Rickettsia conorii*. It occurs mainly in countries around the Mediterranean basin. Most cases are benign. However severe forms with major morbidity and a high mortality risk have been described. Severe forms often involve altered mental status, hepatic cytolysis, hemostatic disturbances, pneumopathy, and kidney failure. The causes of renal complications are unclear. The purpose of this report is to describe three cases of boutonneuse fever associated with acute kidney failure due to different underlying mechanisms, i.e., acute renal function failure, acute tubular necrosis, and extracapillary glomerulonephritis. While the first two mechanisms of kidney failure have been reported frequently in association with Boutonneuse fever, extracapillary glomerulonephritis has, to our knowledge, been mentioned only once. This case supports speculation that *Rickettsia conorii* has a toxic effect on glomeruli.

**KEY WORDS** • Boutonneuse fever – Acute kidney failure.

La fièvre boutonneuse méditerranéenne (FBM) est une infection bactérienne due à *Rickettsia conorii* survenant surtout dans les régions du pourtour méditerranéen au printemps ou en été. Elle est transmise par les tiques de chiens *Rhipicephalus sanguineus* (1, 2).

Généralement, c'est une maladie d'évolution favorable en une dizaine de jours, caractérisée par une fièvre, une escarre (tache noire) et une éruption maculopapuleuse. Toutefois, des formes sévères ont été décrites pour des terrains fragilisés (3), elles associent aux facteurs prédisposants,

une vascularite cutanée, une cytolysé hépatique, une rhabdomyolyse, une atteinte du système nerveux central pouvant aller jusqu'au coma et une insuffisance rénale aiguë (3, 4). L'atteinte rénale est mal connue et est fréquemment considérée comme fonctionnelle ou liée à une nécrose tubulaire et/ou à une vascularite nécrosante.

Nous rapportons trois observations tunisiennes d'insuffisance rénale aiguë de mécanismes différents, survenant au cours d'une FBM.

### OBSERVATIONS

#### Observation 1

Monsieur K.M. âgé de 45 ans, demeurant à Ksar Hellal (zone rurale du gouvernorat de Monastir), sans antécédents pathologiques particuliers, a été hospitalisé pour une fièvre à 39°C persistante depuis 10 jours, associée à des céphalées et des myalgies. L'examen a trouvé des signes de

• Travail du Service de néphrologie et de médecine interne (H.S., Assistant hospitalo-universitaire; D.Z., Interne de spécialité; S.A., Assistante Hospitalo-Universitaire; S.B., M.A.F., Professeurs agrégés; A.A., N.B.D., Professeurs; M.E., Professeur Chef de Service), CHU Fattouma Bourguiba, Monastir, Tunisie.

• Correspondance : H. SKHIRI, Assistant hospitalo-universitaire, Service de néphrologie et de médecine interne, CHU Fattouma Bourguiba, Monastir 5000, Tunisie • Fax : 216 73 46 06 78 •

• E-mail : meszri.elmay@rns.tn •

• Article reçu le 30/06/1998, définitivement accepté le 12/12/2003.

déshydratation extracellulaire, une TA à 80/50 mmHg, une oligurie à 400 ml/24 h et a noté la présence d'une tache noire nécrotique en regard de la face interne du genou gauche associée à une éruption cutanée maculopapuleuse d'abord localisée au niveau de l'abdomen qui s'était généralisée ensuite à tout le corps, n'épargnant ni les paumes des mains ni les plantes des pieds. Le bilan biologique a révélé l'existence d'une insuffisance rénale avec urée sanguine à 47,4 mmol/l, créatinine sanguine à 665 µmol/l et d'une thrombopénie à 88000/ml. Le bilan électrolytique sanguin et urinaire avait montré une natrémie à 135 mmol/l, une kaliémie à 4,5 mmol/l, avec natriurèse effondrée, inférieure à 10 et kaliurèse à 30 mmol/l, ce qui témoigne d'une déshydratation extracellulaire pure. Le diagnostic de FBM a été confirmé par une immunofluorescence indirecte positive (IFI) sur un sérum précoce de type IgG 1/320. Le score diagnostique (1) est à 32 points. La terramycine 250 mg a été instaurée à la dose de 2 comprimés (cp) x 4/j pendant 5 jours associée à une réhydratation. L'évolution a été rapidement favorable : la diurèse de 24 h est passée à 1 l en 24 h puis à 2 l en 48 h ainsi l'apyrexie a été obtenue, la TA est remontée à 120/80 mmHg, la fonction rénale s'est normalisée avec une créatinémie à 117 µmol/l et la thrombopénie a disparu.

### Observation 2

Monsieur S.M, âgé de 64 ans, demeurant à Monastir (zone urbaine), diabétique et hypertendu, suivi en urologie pour des lithiases rénales bilatérales a consulté pour fièvre, arthralgies, myalgies, asthénie, sueurs, toux sèche et odynophagie évoluant depuis une semaine. L'examen a trouvé une fièvre à 38,5°C, une angine érythémateuse, un œdème palpébral, une oligurie à 400 ml/j, des lésions cutanées maculopapuleuses non prurigineuses, de 2-3 mm de diamètre, généralisées à tout le corps avec une lésion noirâtre nécrotique en regard du pli de l'aîne gauche. La créatininémie sanguine était à 189 µmol/l, l'urée sanguine à 11,4 mmol/l avec une cytolysé modérée : SGOT = 161 UI/l, SGPT = 109 UI/l et une thrombopénie à 139000/ml, les CPK étaient normales à 262 UI/l et les LDH élevées à 1199 UI/l. A l'échographie rénale, les reins étaient de taille et d'échostuctures normales. L'évolution a été marquée par l'aggravation rapide de l'insuffisance rénale, la créatininémie a été à 393 le 3<sup>e</sup> jour puis 827 µmol/l le 5<sup>e</sup> jour. La natrémie à 131 mmol/l, la kaliémie à 5 mmol/l, la natriurèse élevée à 127 mmol/l et la kaliurèse à 17 mmol/l associées à la persistance de la cytolysé hépatique. Les sérologies de l'hépatite B et C étaient négatives.

La diurèse est restée aux alentours de 400 ml deux jours de suite puis est passée à 11300 le 4<sup>e</sup> jour avec même une polyurie transitoire au 6<sup>e</sup> jour à 61200.

La fonction rénale s'est améliorée (créatinine à 200 µmol/l au bout d'une semaine). Ce tableau a évoqué fortement une nécrose tubulaire aiguë.

Le diagnostic de FBM a été confirmé par une IFI positive sur un sérum tardif à 1/320. Le score diagnostique est à 26. La terramycine 250 mg per os a été instaurée à la dose de 2 cp x 4/j pendant 7 jours. Le reste du bilan biologique s'est normalisé.

### Observation 3

Mademoiselle H.N. âgée de 20 ans, demeurant à Sbikha (zone rurale du gouvernorat de Kairouan) a consulté pour des œdèmes évoluant depuis un mois. L'examen a trouvé en plus des œdèmes des membres inférieurs, une TA à 15/9, une fièvre à 39,5°C à l'hôpital régional de Kairouan puis à 38,5°C dans le service, quelques râles crépitants au niveau des deux bases pulmonaires. Le reste de l'examen était sans particularité. Le bilan biologique a révélé l'existence d'une insuffisance rénale avec urée sanguine à 19,2 mmol/l, créatininémie sanguine à 528 µmol/l associée à un syndrome néphrotique : une protéinurie à 2,7 g/l, (diurèse 1200 ml; 3,2 g/24 H), une albuminémie à 19,3 g/l et une protidémie à 51 g/l. La natrémie était à 136 mmol/l, la kaliémie à 4,8 mmol/l, la natriurèse à 21 mmol/l, la kaliurèse à 48 mmol/l et une thrombopénie à 52000/ml.

A l'échographie rénale, les 2 reins étaient de taille conservée avec une bonne différenciation cortico-médullaire. L'évolution a été marquée par l'apparition d'une oligoanurie et l'aggravation rapide de l'insuffisance rénale : la créatininémie a atteint 1179 µmol/l en un mois avec accentuation de la thrombopénie et une cytolysé hépatique avec des enzymes à 4 fois la normale : SGOT=112/ SGPT=130.

La patiente a bénéficié d'un examen ophtalmologique et d'un myélogramme qui étaient normaux. Les sérologies de l'hépatite B et C étaient négatives ainsi que celles de la leishmaniose, de la syphilis et du VIH. Le complément sérique était bas, les anticorps anti nucléaires, anti DNA natifs et anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles étaient négatifs.

Une ponction biopsie rénale a été réalisée après correction de la thrombopénie. Le fragment a comporté neuf glomérules dont sept en pain à cacheter, deux étaient le siège d'un croissant épithélial prenant plus que la moitié de la chambre urinaire. Il existait une fibrose interstitielle assez extensive avec présence dans les capillaires glomérulaires de nombreux polynucléaires neutrophiles. Le diagnostic d'une glomérulonéphrite extra capillaire a été retenu. L'étude en immunofluorescence n'a pas pu être faite.

La patiente a été mise sous corticoïdes 1 mg/Kg/j sans amélioration de la fonction rénale. Au cours de son hospitalisation, elle a bénéficié de deux séances d'hémodialyse puis elle a été adressée à un centre d'hémodialyse périodique. Une FBM a été suspectée, une IFI est revenue positive à 1/80 sur un sérum tardif puis à 1/160 à deux mois d'intervalle. Le score diagnostique était à 26. La patiente a été alors mise sous terramycine 250mg per os à la dose de 2 cp x 4/j pendant 10 jours mais sans amélioration de la fonction rénale ; elle a été gardée en hémodialyse périodique puis elle est décédée, quelques mois plus tard, par hyperkaliémie.

### DISCUSSION

La FBM a été décrite pour la première fois en 1910 dans notre pays, la Tunisie, puis dans les régions orientales du pourtour méditerranéen (1). Elle est due à une bactérie

intracellulaire de l'ordre des Rickettsiales et du groupe boutonneux du genre *Rickettsia conorii* transmise par la tique du chien : *Rhipicephalus sanguineus* (1, 2). Les signes cliniques apparaissent après environ deux semaines d'incubation (1, 2). Le spectre clinique de cette affection est très hétérogène allant d'une séroconversion asymptomatique ou d'une tache noire isolée jusqu'à une combinaison variable de fièvre, vascularite cutanée, complications cardiovasculaires, hépatiques, une myocardite, une atteinte du SNC et une insuffisance rénale avancée (3, 4). Le diagnostic positif de l'infection rickettsienne repose sur un examen sérologique permettant la mise en évidence d'un taux élevé d'anticorps spécifiques ou mieux, une séroconversion récente (4). Dans certains cas, l'identification de la bactérie peut être effectuée par l'examen en immunofluorescence d'une biopsie cutanée (4).

Le développement d'une vascularite systémique semble être le principal facteur pathogénique à l'origine de ces complications systémiques. La cible de la bactérie étant la cellule endothéliale (5, 6).

L'insuffisance rénale au cours de la FBM peut être de différents mécanismes. Tôt au cours de la majorité des rickettsioses sévères, les patients présentent une déshydratation avec une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle modérée qui disparaît après une réhydratation précoce. Toutefois si le diagnostic est tardif, l'évolution se fait vers la nécrose tubulaire aiguë (5, 7). Par ailleurs, quelques rares cas d'atteintes rénales interstitielles et glomérulaires ont été rapportés (8). Dans la littérature, on retrouve un seul cas d'association d'une néphropathie glomérulaire à une FBM, il s'agit d'une glomérulonéphrite extra-capillaire (GNEC) pauci-immune qui a évolué vers l'insuffisance rénale terminale malgré la corticothérapie et la cyclophosphamide (6). Comme toute GNEC, le traitement comporte une corticothérapie à 1 mg/Kg/j pendant deux mois après trois bolus de solumédrol de 1 g/j suivie d'une dégression lente associée à une immunosuppression (cyclophosphamide ou azathioprine) et parfois une plasmaphérèse.

Malgré ces traitements l'évolution est souvent péjorative. Dans notre première observation, l'insuffisance rénale aiguë était fonctionnelle, elle a rapidement répondu à la réhydratation. Dans la deuxième, le tableau était celui d'une nécrose tubulaire aiguë typique, l'évolution a été aussi favorable après réhydratation et antibiothérapie spécifique. Dans la troisième observation, l'altération de la fonction rénale de notre malade a été concomitante de la survenue de FBM, l'existence de croissants et des polynucléaires suggère un processus aigu secondaire à une infection bactérienne. Le diagnostic tardif explique les lésions histologiques rénales et limitant le recours aux immunosuppresseurs tel que la cyclophosphamide (6). Toutes les étiologies habituelles de GNEC ont été éliminées. A notre connaissance, c'est le deuxième cas de GNEC survenant au cours d'une FBM qui ait été rapporté. Cette observation suggère que *Rickettsia conorii* peut être, comme d'autres agents bactériens, responsable d'une GNEC (6). Ces formes dites « malignes » sont connues depuis longtemps (3), elles surviennent sur des ter-

rains fragilisés présentant des facteurs prédisposants, tels que l'âge avancé, l'alcoolisme, le tabagisme, l'insuffisance respiratoire et le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (4).

La mortalité de ces formes peut être élevée, elle a même atteint dans le sud de Portugal 32,3 % des malades hospitalisés (9). Les facteurs de risque de mortalité ont été le diabète, l'insuffisance rénale, la déshydratation et les vomissements (9). Cependant, le délai de prescription d'une antibiothérapie appropriée n'est pas retenu parmi ces facteurs (9) comme cela l'a été suggéré par d'autres équipes (10).

Une fois le diagnostic suspecté, un traitement adapté et précoce doit être prescrit. Les tétracyclines et les fluoroquinolones représentent le traitement de choix (6,8). La réponse apparaît 48h après le début du traitement. En absence de traitement, le pronostic des formes sévères est très réservé et la mortalité est élevée.

En conclusion, les atteintes rénales au cours de la FBM sont de plus en plus documentées, leurs mécanismes sont différents, leur pathogénie reste mal élucidée et le pronostic est conditionné par le type de l'atteinte rénale et par la précocité du traitement. De ce fait, la rickettsiose devrait être recherchée devant l'association d'une insuffisance rénale aiguë à une cytolysé hépatique et à une thrombopénie, afin de commencer rapidement un traitement spécifique.

## RÉFÉRENCES

- 1 - PAROLA P, RAOULT D - Les rickettsioses éruptives. - In «Encyclopédie medico-chirurgicale - Maladies infectieuses». Elsevier ed, Paris, 1994, 8-037-1-20,24 p.
- 2 - RAOULT D, ROUX V - Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 1997; **10** : 694-719.
- 3 - RAOULT D, GALLAIS H, OTTOMANI A *et Coll* - Malignant form of Mediterranean boutonneuse fever. 6 cases. *Presse Med* 1983; **12** : 2375-2378.
- 4 - RAOULT D, ZUCHELLI P, WEILLER PJ *et Coll* - Incidence, clinical observations and risk factors in the severe form of Mediterranean spotted fever among patients admitted to hospital in Marseille 1983-1984. *J Infect* 1986; **12** : 111-116.
- 5 - LA SCOLA B, RAOULT D - Laboratory diagnosis of rickettsioses : current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J Clin Microbiol* 1997; **35** : 2715-2227.
- 6 - DURRBACH A, JACCARD A, PRUNA A *et Coll* - Survenue d'une glomérulonéphrite extracapillaire au cours d'une fièvre boutonneuse méditerranéenne. *Nephrologie* 1996; **17** : 333-336.
- 7 - WALKER DH, GEAR JHS - Correlation of the distribution of *Rickettsia conorii*, microscopic lesions, and clinical features in South African tick bite fever. *Am J Trop Med Hyg* 1985; **34** : 361-371.
- 8 - SHAKED Y, SHPILBERG O, SAMRA Y - Involvement of the kidneys in Mediterranean spotted fever and murine typhus. *Q J Med* 1994; **87** : 103-107.
- 9 - DE SOUSA R, NOBREGA SD, BACELLAR F, TORGAL J - Mediterranean spotted fever in Portugal : risk factors for fatal outcome in 105 hospitalized patients. *Ann NY Acad Sci* 2003; **990** : 285-294.
- 10 - AMARO M, BACELLAR F, FRANCA A - Report of eight cases of fatal and severe Mediterranean spotted fever in Portugal. *Ann NY Acad Sci* 2003; **990** : 331-343.