



# Rickettsioses d'importation



Rev Med Suisse 2012; 8: 978-85

G. Eperon  
O. Péter  
C. Socolovschi  
L. Loutan  
P. Parola

## Rickettsial diseases in Switzerland, up to date for the general practitioner

Rickettsial diseases are arthropod-borne zoonosis. They are still misdiagnosed in Switzerland. Since development in molecular genetics, number of pathogenic species increased dramatically. In recent years, the incidence rise worldwide. Climatic conditions and development of tropical travels could explain it. In a near future, the Swiss general practitioner may face an increase of cases. Clinical presentation is unspecified. The eschar is the key diagnostic element but can be easily overlooked. Serology, the indirect immunofluorescence assay is the reference method. PCR can give the diagnosis in acute phase. However empirical treatment should be prescribed as soon as diagnosis is suspected. No vaccine is currently available and use of repellent is still the best way of prevention.

Les rickettsioses sont des zoonoses transmises à l'homme par des arthropodes. Elles restent mal connues en Suisse. Depuis le développement de techniques moléculaires, le nombre d'espèces pathogènes connues s'est considérablement accru. Ces dernières années, l'incidence a augmenté au niveau mondial. Des facteurs climatiques mais aussi la multiplication des voyages en zones tropicales peuvent expliquer ce phénomène. Le praticien suisse devra vraisemblablement faire face à un nombre croissant de cas dans le futur. La présentation clinique reste peu spécifique. L'observation d'une escarre devrait faire évoquer ce diagnostic. La sérologie par immunofluorescence indirecte est la technique de référence pour le diagnostic d'une rickettsiose. La PCR permet un diagnostic en phase aiguë, cependant un traitement par doxycycline devrait être débuté empiriquement. A l'heure actuelle, il n'existe pas de vaccin et le meilleur moyen de prévention reste l'utilisation de répulsifs.

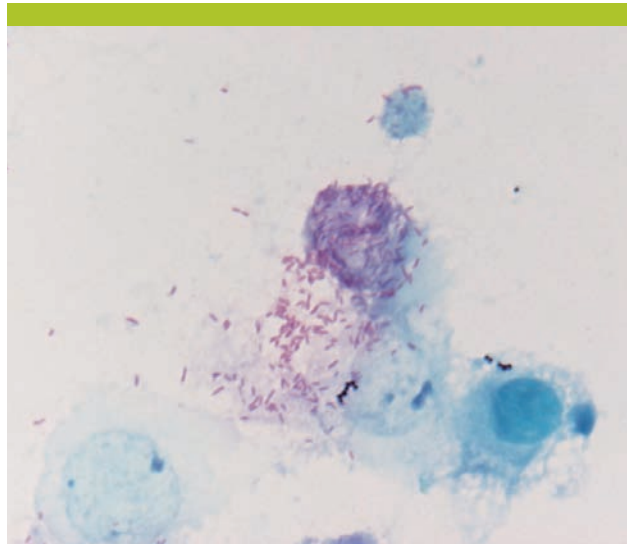
## INTRODUCTION

Les rickettsioses sont des maladies peu connues en Suisse. Peu de praticiens de médecine interne générale peuvent citer aisément des rickettsioses autres que la fièvre pourprée des montagnes rocheuses. De par une présentation clinique généralement peu spécifique, la première difficulté est d'évoquer ce diagnostic. Par conséquent et au niveau mondial, ces maladies sont probablement sous-diagnostiquées et leur impact sous-évalué.<sup>1,2</sup>

Nous allons, dans cet article, discuter des caractéristiques épidémiologiques et cliniques des rickettsioses que le praticien suisse pourrait rencontrer, ainsi que des outils diagnostiques et thérapeutiques existant en Suisse.

## MICROBIOLOGIE ET PATHOPHYSIOLOGIE

Les rickettsioses sont des zoonoses transmises à l'homme par des arthropodes (tiques, puces, poux ou acariens). Ce sont des bactéries Gram négatifs de type coccobacille. Elles ne sont pas colorées par la coloration de Gram mais par celle de Gimenez (figure 1). Elles sont classées dans la famille des *Rickettsiaceae* où il existe deux genres: le genre des *Rickettsia* regroupant le groupe typhus dont dépendent deux espèces (*R. prowazekii* responsable du typhus épidémique et *R. typhi*) et le groupe boutonneux (*spotted fever*) qui comprend une vingtaine d'espèces. Enfin, il existe le genre *Orientia* dont dépend *Orientia tsutsugamushi* (tableau 1). Hormis le groupe typhus, elles sont transmises principalement par des tiques. Elles sont non mobiles et intracellulaires obligatoires sans membrane endosomiale vivant dans le cytosol ou le noyau de la cellule hôte. Elles dépendent totalement de la cellule hôte pour leur survie, que ce soit pour le métabolisme du glucose ou des acides aminés ou pour la synthèse des lipides et nucléotides.<sup>3</sup> Leur propagation s'effectue de cellules à cellules, préférentiellement dans les cellules endothéliales et les macrophages.<sup>4</sup> De par ce mécanisme, elles provoquent une infection



**Figure 1. *R. conorii* dans des cellules L929 en coloration Gimenez**  
(Avec permission de C. Socolovschi).

endothéliale disséminée avec comme conséquence physiopathologique une augmentation de la perméabilité capillaire provoquant des thromboses vasculaires, des hémorragies et des œdèmes multiples focaux. Une réaction immunitaire forte mais non spécifique et non protectrice est activée.<sup>5</sup> Le mécanisme de la pathogenèse n'est pas totalement élucidé. Il serait indépendant de la synthèse d'exotoxines ainsi que de la réaction immune de l'hôte, mais probablement lié à un stress oxydatif provoquant la nécrose de la cellule hôte.<sup>4</sup>

Comme pour les autres maladies vectorielles, la transmission de la bactérie au vecteur peut se faire par plusieurs mécanismes qui sont l'infection du vecteur lors d'un repas de sang sur un hôte infecté, la transmission transovarienne ou la transmission trans-stadiale (transfert de la bactérie de stade en stade de développement du vecteur, de larves à nymphes et de nymphes à adultes).<sup>1</sup> La tique est non seulement un vecteur, mais également un réservoir.

## HISTORIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Les rickettsioses sont profondément ancrées dans l'histoire de l'humanité et particulièrement mises en exergue lors de conflits ou de crises. Nous pensons évidemment en premier lieu au typhus épidémique dont la première description compatible remonte en 429 avant J.-C. sous la dénomination de « peste d'Athènes ». Plus récemment, l'impact de cette maladie est sans doute une des raisons principales à la déroute des troupes napoléoniennes en Russie.<sup>2</sup> En Europe, la dernière grande épidémie date de la Première Guerre mondiale avec trois à cinq millions de décès estimés. Pour rappel, le typhus épidémique (*R. prowazekii*) est une maladie à haute mortalité sans traitement (20-60%) et transmise par les poux du corps (à ne pas confondre avec la fièvre des tranchées due à *Bartonella quintana* également transmise par les poux du corps),<sup>2</sup> qui prolifèrent lors de conditions favorisant la promiscuité et un mauvais état d'hygiène.

La première description évoquant le typhus des broussailles (*Scrub typhus*) date du III<sup>e</sup> siècle en Chine. Cependant, la première description officielle d'où son nom est resté (*tsutsugamushi*) date de 1810 au Japon.<sup>2</sup> La maladie est restée très peu connue dans le monde occidental jusqu'à la Deuxième Guerre mondiale suite au nombre important de cas parmi les soldats alliés pendant la guerre du Pacifique.

La fièvre pourprée des montagnes Rocheuses (*Rocky mountain spotted fever* ou RMSF) est décrite cliniquement pour la première fois en 1899 avec la découverte de l'agent infectieux (*R. rickettsii*) par Howard T. Ricketts, en 1906.<sup>1</sup>

La fièvre boutonneuse méditerranéenne (*Mediterranean spotted fever* ou MSF) est décrite pour la première fois en 1910 en Tunisie par Conor.<sup>1</sup> En 1911, en Afrique du Sud, un cas de MSF est rapporté, mais semble a posteriori être vraisemblablement le premier cas décrit de fièvre à tique africaine (*African tick bite fever* ou ATBF).<sup>6</sup>

Avant 1984 et l'avènement des techniques moléculaires, les connaissances concernant les rickettsioses se limitaient donc essentiellement à ces quelques espèces (plus quelques espèces non citées). Depuis lors, de nombreuses es-

**Tableau 1. Espèces et maladies principales, leurs distributions et leurs vecteurs**

\*Les espèces décrites ne sont qu'une sélection choisie par les auteurs parmi les nombreuses espèces existantes.

Espèces	Maladies	Localisation principale	Vecteurs
<b>Genre <i>Rickettsia</i>, groupe typhus</b>			
<i>R. typhi</i>	Typhus endémique	Monde	Puce du rat ( <i>Xenopsylla cheopis</i> )
<i>R. prowazekii</i>	Typhus épidémique	Monde	Pou de corps ( <i>Pediculus humanus humanus</i> )
<b>Genre <i>Rickettsia</i>, groupe boutonneux*</b>			
<i>R. conorii conorii</i>	Fièvre boutonneuse méditerranéenne	Pourtour méditerranéen	Tique ( <i>Rhipicephalus sanguineus</i> )
<i>R. rickettsii</i>	Fièvre pourprée des montagnes Rocheuses	Amérique du Nord	Tique ( <i>Dermacentor</i> sp.)
<i>R. africae</i>	Fièvre africaine à tique	Afrique subsaharienne	Tique ( <i>Amblyomma variegatum</i> )
<i>R. slovaca</i> , <i>R. raoultii</i> , <i>R. rioja</i>	Tibola – Debonel-senlat	Europe	Tique ( <i>Dermacentor marginatus</i> ou <i>D. reticulatus</i> )
<i>R. helvetica</i>	?	Europe	Tique ( <i>Ixodes ricinus</i> )
<b>Genre <i>Orientia</i></b>			
<i>O. tsutsugamushi</i>	Tiphus des broussailles	Asie et Pacifique	Acarien ( <i>Leptotrombidium</i> )



pèces pathogènes ou de pathogénicité inconnue ont été découvertes, que ce soit en Europe (figure 2) ou dans le monde.<sup>1</sup>

Les rickettsioses présentent une répartition géographique déterminée par la distribution de leurs vecteurs. De même, leur incidence saisonnière dépend du cycle de développement de l'arthropode. L'augmentation de l'incidence mondiale observée ces dernières années<sup>1</sup> présente plusieurs explications. Hormis une augmentation de l'intérêt, il existe très probablement une augmentation des contacts vecteurs-humains. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce fait. Le réchauffement climatique aurait comme conséquence une augmentation de l'agressivité ou du nombre des vecteurs.<sup>7,8</sup> De même, cette augmentation de l'incidence pourrait être liée à une plus forte virulence permettant d'observer des infections initialement ignorées car peu symptomatiques. Cette augmentation de la virulence a été suggérée par Winkler et coll., en 1990, en constatant que le métabolisme des rickettsioses est directement dépendant de la cellule hôte et par conséquent pourrait «se réactiver» dans certaines conditions: pendant les mois d'été, ou lors de repas sanguin de la tique.<sup>3</sup>

Par ailleurs, l'augmentation des voyages dans des pays tropicaux<sup>9,10</sup> en est certainement aussi une explication. Une étude prospective en Norvège de 940 voyageurs faisant un voyage rural en Afrique sous-équatoriale a permis d'objectiver que 4% d'entre eux (un quart des états fébriles de retour de voyages) présentaient une ATBF confirmée ou probable.<sup>11</sup>

La virulence reste encore relativement mal comprise. Elle varie clairement selon l'espèce, voire sous-espèce<sup>12</sup> (par exemple: la mortalité de la RMSF est décrite historiquement à plus de 50%<sup>1</sup> en comparaison à l'ATBF sans description fatale jusqu'alors).<sup>6</sup> Mais des différences de condi-

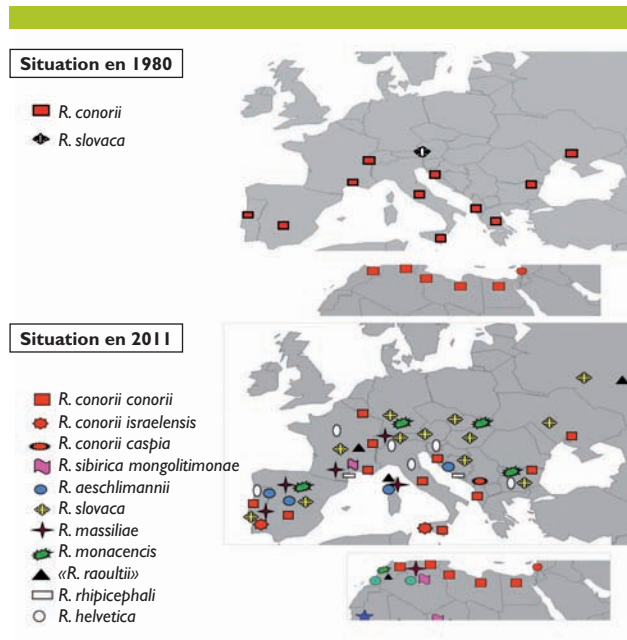
tions climatiques ou de doses de l'inoculum pourraient en être aussi une explication.

En Suisse, Beati et coll. confirmèrent l'existence d'espèces endémiques (*R. slovaca*, *R. helvetica*).<sup>13</sup> Leur pathogénicité est maintenant bien établie pour *R. slovaca* et suspectée pour *R. helvetica*.<sup>14</sup> Cependant, les cas de rickettsioses décrits en Suisse sont, à l'heure actuelle, des maladies importées: environ dix cas/an de rickettsioses confirmés (*R. conorii*, *R. africae* et rares *R. typhi*) au laboratoire de référence en Suisse (Institut central des hôpitaux valaisans (ICHV) à Sion).<sup>15</sup> L'absence de déclaration obligatoire et la difficulté du diagnostic clinique et en laboratoire nous permet d'affirmer que cette incidence est sous-évaluée.

## PRÉSENTATION CLINIQUE

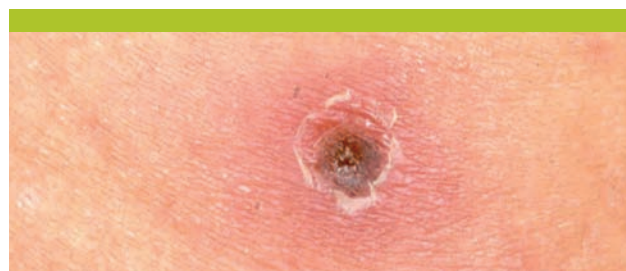
L'infection débute par l'inoculation de la bactérie par le vecteur. La transmission se fait directement par la salive de l'arthropode ou de manière indirecte par les fèces dans le cas de la transmission de *R. prowazekii* par les poux et *R. typhi* par les puces. La piqûre des tiques est indolore et n'est souvent pas remarquée. Enfin, une transmission par inhalation ou inoculation au niveau des muqueuses est possible.<sup>1</sup> Quelques jours après la piqûre, une escarre (tache noire) (figure 3) apparaît au site d'inoculation. Cette lésion nécrotique est habituellement retrouvée pour les espèces du groupe boutonneux, à l'exception de RMSF, et pour *Orientia tsutsugamushi* (responsable du typhus des broussailles) mais absente pour le groupe typhus (épidémique et murin). Cette escarre peut durer jusqu'à quinze jours mais est souvent ignorée car indolore, non prurigineuse et située dans des zones cachées (scalp, plis). Trois à cinq jours après l'escarre, le patient développe un état fébrile ainsi que des symptômes non spécifiques tels que céphalées et myalgies. Un rash (figures 4 et 5) apparaît dans les quelques jours suivant l'apparition de la fièvre.<sup>16</sup> Comme l'escarre, la présence du rash et sa morphologie peuvent différer en fonction de l'espèce: de pétéchial (RMSF) à maculopapulaire (plutôt papulaire lors de MSF, plutôt maculaire lors de typhus des broussailles), voire vésiculaire (ATBF). Par la suite et en fonction de l'espèce, une atteinte multi-organique (atteinte neurologique, rénale, pulmonaire et digestive) peut se développer.

Nous allons maintenant décrire plus en détail, par leurs caractéristiques épidémiologiques et cliniques, les quelques espèces que le praticien suisse pourrait le plus vraisemblablement rencontrer.



**Figure 2. Rickettsioses transmises par les tiques en Europe en 1980 et en 2011 après l'avènement des méthodes moléculaires**

(Avec permission du Pr P. Parola).



**Figure 3. Escarre (ou tache noire) localisée au point d'inoculation**

(Avec permission du Pr L. Loutan).





**Figure 4.** Rash maculo-papulaire chez un patient souffrant de fièvre boutonneuse méditerranéenne (Avec permission du Pr P. Parola).

### Fièvre boutonneuse méditerranéenne ou Mediterranean spotted fever

La fièvre boutonneuse méditerranéenne (MSF) est causée par *R. conorii conorii*. Il existe de nombreuses sous-espèces avec des présentations cliniques légèrement différentes entre elles (*Indian tick typhus*, *Israeli spotted fever*, *Astrakhan fever*).<sup>1</sup> Elle est transmise par la tique du chien (*Rhipicephalus sanguineus*) qui a peu d'affinité pour d'autres hôtes, ce qui explique les cas sporadiques et une incidence moyenne relativement basse à 4,8/10000 habitants dans le sud-est de la France, malgré un vecteur retrouvé en zones urbaine et péri-urbaine.<sup>1</sup> Le pic d'incidence se situe en été (figure 6), lié à l'augmentation du nombre et de l'activité du vecteur, et particulièrement en juillet-août lors du stade larvaire (piqûre par ailleurs plus difficile à remarquer).<sup>5</sup> Comme précédemment mentionné, plusieurs investigateurs objectivent une augmentation de l'incidence, que ce soit au Portugal, où le nombre de cas a triplé entre 1994 (176/an) et 2004 (446/an) avec une incidence moyenne de 8,4/10000 habitants,<sup>12</sup> ou en Algérie.<sup>7</sup> La maladie est endémique dans les pays du pourtour méditerranéen, mais elle peut aussi survenir en Europe centrale, ainsi qu'en Afrique centrale ou australe. En Suisse, la majorité des cas rapportés de rickettsioses (6-10 cas/an)<sup>15</sup> appartiennent à cette espèce. Par ailleurs, dans les années 1980, *R. conorii conorii* a été retrou-

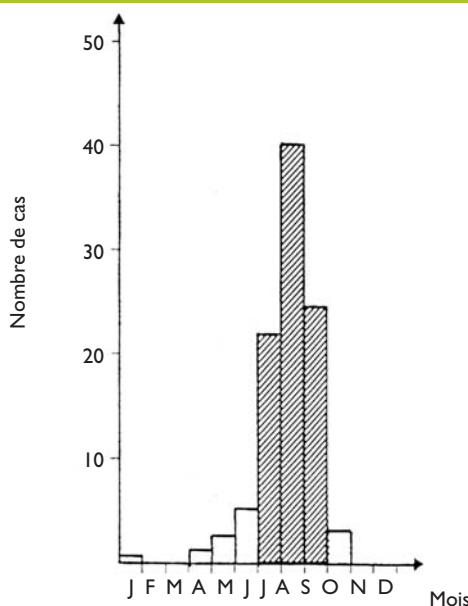


**Figure 5.** Rash maculo-papulaire chez une patiente souffrant d'African tick bite fever (Avec permission du Pr L. Loutan).

vée dans 40% (30/75) des tiques adultes et nymphes de chiens dans une maison près de Genève. Ces tiques ont été apportées en Suisse par le chien de la famille qui avait voyagé avec ses maîtres dans le pourtour méditerranéen.<sup>17</sup> Quatre personnes de la famille ont été atteintes de MSF.<sup>17</sup> Classiquement, la maladie due à *Rickettsia conorii conorii* présente, hormis l'état fébrile et ses symptômes associés, une escarre ainsi qu'un rash (maculo-)papulaire (figure 4) diffus, qui épargne habituellement le visage. Un rash pétéchial est décrit dans 10% des cas seulement.<sup>5</sup> Une conjonctivite (bilatérale, rarement unilatérale), symptôme non classiquement décrit, a été récemment objectivée chez 50% des cas en Algérie.<sup>7</sup> La maladie est habituellement bénigne. Cependant, des formes sévères (atteinte multi-organique) sont vues dans 6 à 7% des cas,<sup>1</sup> et une mortalité est objectivée, dans les descriptions les plus récentes, dans 3 (en Algérie)<sup>7</sup> à 21% (au Portugal)<sup>12</sup> des patients hospitalisés. Probablement due au réchauffement climatique et secondairement à l'augmentation de l'agressivité du vecteur, la présence d'escarres d'inoculation multiples a été observée chez 12% des patients.<sup>7,8</sup>

### Fièvre à tique africaine ou African tick bite fever

La fièvre à tique africaine (ATBF) est une forme de rickettsiose due à *R. africae* décrite en Afrique subsaharienne ainsi que dans les Antilles. Elle est transmise par une tique de zone rurale du genre *Amblyomma*, par exemple lors de marches dans de hautes herbes. Cette tique se distingue de ses paires par son agressivité et jusque dans 54% des cas, un hôte présente plusieurs piqûres simultanées.<sup>6</sup> C'est la rickettsiose «tropicale» la plus fréquemment importée chez les voyageurs que cela soit en Suisse<sup>15,18,19</sup> ou ailleurs.<sup>9,20</sup> Les personnes à risque sont les chasseurs ou les adeptes de safari en République d'Afrique du Sud.<sup>11,19</sup> Comme les autres rickettsioses, l'importance de l'ATBF est



**Figure 6.** Nombre de cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne en fonction du mois (Avec permission du Pr P. Parola).



très certainement sous-évaluée. Une étude au Cameroun a permis d'objectiver qu'après exclusion du paludisme et de la fièvre typhoïde, 32% des patients avec un état fébrile présentaient une sérologie compatible avec une infection aiguë par *R. africae*.<sup>21</sup>

La présentation clinique se différencie des autres rickettsioses par la présence fréquente d'escarres multiples, d'une adénopathie satellite et d'un rash maculo-papulaire, voire vésiculaire léger (figure 5). Des symptômes neuropsychiatriques aspécifiques (céphalées, irritabilité, dépression)<sup>18</sup> ou cardiovasculaires (myocardite)<sup>22</sup> ont été décrits. L'évolution est généralement bénigne et il n'y a à l'heure actuelle aucun décès rapporté.<sup>6,19</sup>

### Typhus murin ou typhus endémique

Le typhus murin causé par *R. typhi* (anciennement dénommée *R. mooseri*) est transmis dans la plupart des cas par la puce du rat (*Xenopsylla cheopis*). C'est une maladie de distribution mondiale et de par son vecteur particulièrement localisée dans des lieux à forte présence de rats (par exemple dans les ports). Le patient s'infecte habituellement en grattant la piqûre et s'inoculant les fèces de puces contaminées.<sup>2,5,10,23</sup> Les cas importés en Suisse sont plus rares que les fièvres boutonneuses (1-2 cas/an).<sup>15</sup> Comme le typhus épidémique, les patients ne présentent pas d'escarre. Par contre et contrairement au typhus épidémique, la triade classique (fièvre, rash maculo-papulaire et céphalées) n'est pas toujours visible. Anorexie, vomissement et/ou toux sèche peuvent survenir au cours de l'évolution.<sup>23</sup> Cette dernière est habituellement considérée comme bénigne même s'il a été décrit des atteintes multisystémiques (dont récemment en Suisse)<sup>24</sup> avec une mortalité estimée jusqu'à 4%.<sup>2</sup>

### Tick-borne lymphadenopathy, Dermacentor-borne necrosis-eschar-lymphadenopathy ou Scalp eschar and neck lymphadenopathy

Ce tableau clinique est lié à différents agents infectieux, y compris *R. slovaca* (décrite comme pathogène en 1997),<sup>25</sup> *R. raoultii* (en 2008)<sup>26</sup> et *R. rioja* (en 2010).<sup>27</sup> Ces rickettsioses sont transmises par les tiques du genre *Dermacentor*, largement distribuées en Europe en zone rurale dont la Suisse (où *R. slovaca* a par ailleurs été isolée).<sup>13</sup> La maladie est plus fréquemment décrite en automne ou au début de l'hiver, et plus souvent chez les femmes et les enfants. Elle se présente typiquement par une escarre d'inoculation localisée au cuir chevelu (fréquemment peu remarquée) et une adénopathie cervicale isolée.<sup>28</sup> L'état fébrile ou le rash ne sont que très rarement décrits. La maladie peut se compliquer d'une alopecie au point d'inoculation et d'une asthénie chronique. Cette maladie n'a pas été à l'heure actuelle décrite en Suisse.

### Typhus des broussailles ou Scrub typhus

Le typhus des broussailles, causé par *Orientia tsutsugamushi*, est largement décrit en Asie, dont le sous-continent indien, dans le Pacifique et au nord de l'Australie avec une estimation d'un million de cas par an.<sup>29</sup> Elle est transmise par une larve d'acarien (ou *chigger*) de *Leptotrombidium* localisée de manière focale en zone rurale et aussi en zone suburbaine, comme objectivée par une séroprévalence de

20% parmi les habitants en périphérie de Bangkok.<sup>30</sup> Comme l'ATBF, le typhus des broussailles est typiquement une maladie importée par le voyageur adepte de randonnées.<sup>20,31</sup> La présentation clinique va d'une forme bénigne : escarre, fièvre, myalgie, rash maculaire à maculo-papulaire, lymphadénopathie généralisée et conjonctivite, à une forme sévère avec atteinte multi-organique : pulmonaire décrite jusque dans 62% des patients hospitalisés, digestive (hépatite et maladies ulcéreuses), neurologique (méningo-encéphalite) et cardiaque avec une mortalité estimée de 1 à 35%.<sup>10</sup>

### Rickettsia helvetica

Découverte en Suisse en 1979 après analyses d'*Ixodes ricinus* (tique aussi responsable de la transmission de borrelioses et d'ehrlichioses) *R. helvetica* a été depuis lors retrouvée dans de nombreux pays européens ainsi qu'en Asie.<sup>1</sup> La bactérie n'a jamais été isolée chez l'homme, mais il a été suggéré, en Suisse,<sup>14</sup> qu'elle était à l'origine de fièvres aspécifiques (céphalées, myalgies, arthralgies mais absence d'escarre ou de rash) spontanément résolutive et sans complication.

### MÉTHODES DIAGNOSTIQUES

Les rickettsioses sont des maladies difficiles à diagnostiquer. En l'absence de l'escarre d'inoculation, les symptômes et signes cliniques sont peu spécifiques et il devient impossible de les différencier d'autres pathologies infectieuses, particulièrement lors de retour de voyage. Si une malaria ou une fièvre typhoïde peuvent être exclues, une virose tropicale (que ce soit un *flavivirus* comme la fièvre dengue ou un *alphavirus* comme le chikungunya) ou une leptospirose le sont beaucoup plus difficilement puisque ces maladies sont souvent diagnostiquées rétroactivement. Le cas de la leptospirose est révélateur de cette difficulté. La leptospirose peut soit partager le même réservoir (rat) que le typhus murin, soit présenter les mêmes caractéristiques géographiques et cliniques que le typhus des broussailles, d'autant plus que des co-infections ne sont pas si rares.<sup>32</sup>

Le diagnostic doit être évoqué lorsque des critères épidémiologiques, cliniques et paracliniques (thrombopénie, cytolysé hépatique) le rendent probable. Des scores diagnostiques ont été élaborés pour la MSF et l'ATBF<sup>33</sup> mais leurs utilités/validités ont peu été étudiées.<sup>34</sup> La confirmation du diagnostic se fait soit par sérologie, soit par PCR (*polymerase chain reaction*).

La sérologie effectuée par micro-immunofluorescence indirecte (MIF) est considérée comme la méthode de référence pour le sérodiagnostic. Cette technique présente comme faiblesse un manque de spécificité avec de fréquentes réactions croisées, ce qui permet éventuellement de confirmer une rickettsiose mais pas toujours une espèce précise.<sup>1</sup> Par la suite, des techniques de type Western Blot peuvent aider à différencier les espèces. La sérologie commence à se positiver environ 48 heures après l'apparition de l'éruption cutanée (soit 4 à 7 jours après le début des symptômes), à des titres bas suggestifs mais pas diagnostiques. Un deuxième prélèvement 5 à 7 jours plus tard (voire plusieurs semaines pour *R. africae*) est nécessaire pour établir le diagnostic définitif, avec une augmentation des titres



de 4 x.<sup>16</sup> La sérologie est par conséquent en pratique peu utile pour la décision thérapeutique. Des sérologies pour *R. conorii*, *R. africae*, *R. typhi*, *R. helvetica* et *R. slovaca* peuvent être demandées en Suisse à l'ICHV à Sion.

Le diagnostic moléculaire par PCR est la méthode de choix en phase aiguë. Une biopsie de l'escarre présente la meilleure sensibilité (68% avec une spécificité de 100%),<sup>35,36</sup> même après le début de l'antibiothérapie.<sup>16,37</sup> La PCR sur biopsie du rash, ou un écouvillon de l'escarre cutanée,<sup>16,37</sup> est possible. Elle l'est aussi sur des échantillons sanguins (sang EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique)) prélevés dès le début des symptômes, même si la sensibilité chute rapidement sous antibiothérapie et dès l'apparition des anticorps IgG (immunoglobulines G) anti-*Rickettsia*.<sup>16</sup> Si un délai de plus de 24 heures doit se présenter entre la prise de sang et l'analyse, l'échantillon doit alors être congelé.<sup>10,33</sup> En plus d'une analyse spécifique pour *R. helvetica*, cette technique est disponible à l'ICHV sans distinction des autres espèces. Malheureusement, cette méthode n'est actuellement pas validée au niveau clinique et n'est pas encore accréditée pour cette utilisation à Sion. Récemment, au CHUV, un système équivalent de PCR sans distinction d'espèces mais de groupes (boutonneux versus typhus) a été développé et utilisé en clinique.<sup>24</sup>

A notre connaissance, il n'existe ni sérologie, ni PCR en Suisse pour identifier *O. tsutsugamushi*. A l'heure actuelle, ce diagnostic ne peut donc pas être confirmé sans envoyer l'échantillon dans un laboratoire spécialisé à Marseille en France (Unité des rickettsies), ou en Asie.

La culture reste le meilleur moyen pour identifier et caractériser l'espèce mais présente comme désavantage une faible sensibilité et une technique difficile sur culture de cellules. Par ailleurs, cela nécessite un laboratoire de sécurité niveau P3. Cet examen n'est pas disponible actuellement en Suisse, mais les prélèvements (biopsies cutanées) peuvent être envoyés à l'Unité des rickettsies à Marseille.

## TRAITEMENT

Les rickettsioses sont naturellement résistantes au bêta-lactames, aminoglycosides et sulfamidés. Il n'existe pas de recommandation précise hormis pour la RMSF ou MSF. Il est généralement admis que les tétracyclines sont efficaces. Au vu des difficultés à poser un diagnostic et des complications possibles en cas de retard de l'antibiothérapie, un traitement empirique de doxycycline est recommandé (PO ou IV de 100-200 mg 2 x/jour pendant cinq à sept jours ou au moins de trois jours après la disparition de la fièvre).<sup>1</sup>

Au vu de la sévérité possible de l'atteinte de la RMSF, le traitement de doxycycline est également recommandé pour les femmes enceintes et les enfants âgés de moins de huit ans. Chez les enfants souffrant de MSF, l'azithromycine à 10 mg/kg/jour 1 x/jour pendant trois jours peut être une alternative à la doxycycline. Un traitement de josamycine (3 g/jour pendant cinq jours) est recommandé en cas d'allergie, de même que pour les femmes enceintes (à la dose de 50 mg/kg 2 x/jour pendant cinq jours).<sup>1</sup> Ce traitement n'est pas disponible en Suisse, mais l'est en France, en Autriche ou en Italie.

Pour le typhus des broussailles, comme alternative pour

les femmes enceintes et au vu de possibles résistances dans le nord de la Thaïlande,<sup>29</sup> un traitement par rifampicine (600-900 mg/jour) ou azithromycine (500 mg le premier jour puis 250 mg/jour) est par ailleurs possible.<sup>32,38</sup>

Anciennement utilisé comme alternative, le traitement par fluoroquinolone n'est actuellement plus recommandé quelle que soit la rickettsiose. Ce traitement a été récemment associé à une augmentation de la sévérité et de la durée de l'hospitalisation.<sup>39</sup>

## PRÉVENTION

Il n'existe pas de vaccin contre les rickettsioses.<sup>2,40</sup> Il faut donc transmettre aux voyageurs des conseils de prévention comme : éviter les contacts avec des chiens abandonnés en Méditerranée ou porter des habits longs et utiliser des produits antimoustiques/antitiques lors de randonnées en zones rurales. L'efficacité des répulsifs contenant du N,N-diéthyl-méta-toluamide (DEET) à haute concentration (> 15-20%) a été démontrée. Cependant, il convient de se rappeler que cette efficacité diffère en fonction de l'espèce du vecteur et décroît rapidement avec le temps. Il est admis que les répulsifs à haute concentration sont efficaces pendant une durée de deux heures.<sup>41,42</sup> En Suisse, la concentration maximale admise de DEET est de 30%,<sup>43</sup> et on trouve donc sur le marché des produits adéquats (Anti-Brumm Forte : 28% DEET, Exopic forte : 20% DEET).

L'imprégnation des habits par la perméthrine (qui reste stable malgré plusieurs lavages) est la solution la plus efficace. Cette méthode permettrait une diminution de 93% des piqûres.<sup>40,44</sup> Son usage est traditionnellement réservé aux militaires ou aux professionnels, mais se trouve sur le marché suisse (Nobite vetement spray) et pourrait donc être proposé aux voyageurs qui planifient des activités à risque.

La chimioprophylaxie par doxycycline 200 mg/semaine pourrait avoir une certaine efficacité,<sup>2,45</sup> mais il existe très peu de données. Si une prophylaxie antimalarique est nécessaire en parallèle, la doxycycline peut être favorisée à une dose de 100 mg/jour, même si l'efficacité de ce dosage n'a pas été testée dans les rickettsioses.<sup>40</sup> ■

### Implications pratiques

- Les rickettsioses sont sous-diagnostiquées et devraient être évoquées en cas d'état fébrile de retour de voyage et particulièrement lors de la présence d'une éruption cutanée
- L'escarre (tache noire) reste l'élément clinique le plus déterminant
- Les sérologies sont rarement utiles en pratique clinique car rétroactives
- La *polymerase chain reaction* permet un diagnostic pendant la phase aiguë
- La doxycycline est le traitement de choix et devrait être débutée empiriquement en cas de suspicion
- La prévention par répulsifs est efficace et devrait être conseillée aux voyageurs à risque



## Adresses

**Dr Gilles Eperon**  
**Pr Louis Loutan**  
Service de médecine internationale et humanitaire  
HUG, 1211 Genève 14  
gilles.eperon@hcuge.ch  
louis.loutan@hcuge.ch

**Dr Olivier Péter**  
Service des maladies infectieuses  
Institut central des hôpitaux du Valais  
Av. Grand-Champsec 86  
1951 Sion  
olivier.peter@hopitalvs.ch

**Dr Cristina Socolovschi**  
**Pr Philippe Parola**  
Unité des rickettsies  
Aix-Marseille Université, Faculté de médecine  
Unité de recherche en maladies infectieuses  
et tropicales  
Bd Jean Moulin 27  
13385 Marseille Cedex 5, France  
cristina.socolovschi@univ-amu.fr  
philippe.parola@univ-amu.fr

## Bibliographie

- 1 \*\* Parola P, Paddock CD, Raoult D. Tick-borne rickettsioses around the world: Emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev* 2005;18: 719-56.
- 2 Kelly DJ, Richards AL, Temenak J, Strickman D, Dasch GA. The past and present threat of rickettsial diseases to military medicine and international public health. *Clin Infect Dis* 2002;34:S145-69.
- 3 Winkler HH. Rickettsia species (as organisms). *Ann Rev Microbiol* 1990;44:131-53.
- 4 Walker DH, Valbuena GA, Olano JP. Pathogenic mechanisms of diseases caused by Rickettsia. *Ann N Y Acad Sci* 2003;990:1-11.
- 5 Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:694-719.
- 6 \*\* Jensenius M, Fournier PE, Kelly P, Myrvang B, Raoult D. African tick bite fever. *Lancet Infect Dis* 2003;3:557-64.
- 7 Mouffok N, Parola P, Lepidi H, Raoult D. Mediterranean spotted fever in Algeria – new trends. *Int J Infect Dis* 2009;13:227-35.
- 8 \* Parola P, Socolovschi C, Jeanjean L, et al. Warmer weather linked to tick attack and emergence of severe rickettsioses. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;2:e338.
- 9 Jensenius M, Fournier PE, Raoult D. Tick-borne rickettsioses in international travellers. *Int J Infect Dis* 2004;8:139-46.
- 10 Jensenius M, Fournier PE, Raoult D. Rickettsioses and the international traveler. *Clin Infect Dis* 2004;39: 1493-9.
- 11 \* Jensenius M, Fournier PE, Vene S, et al. African tick bite fever in travelers to rural Sub-Equatorial Africa. *Clin Infect Dis* 2003;36:1411-7.
- 12 Sousa R, França A, Dória Nóbrega S, et al. Host- and microbe-related risk factors for and pathophysiology of fatal Rickettsia conorii infection in Portuguese patients. *J Infect Dis* 2008;198:576-85.
- 13 Beati L, Humair PF, Aeschlimann A, Raoult D. Identification of spotted fever group rickettsiae isolated from Dermacentor marginatus and Ixodes ricinus ticks collected in Switzerland. *Am J Trop Med Hyg* 1994;51:138-48.
- 14 Baumann D, Pusterla N, Péter O, et al. Fever after a tick bite: Clinical manifestations and diagnosis of acute tick bite-associated infections in northeastern Switzerland. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:1042-7.
- 15 Péter O. Communications personnelles selon données de laboratoire ICHV, 2012.
- 16 \* Richards AL. Worldwide detection and identification of new and old rickettsiae and rickettsial diseases. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012;64:107-10.
- 17 Péter O, Burgdorfer W, Aeschlimann A, Chatelanat P. Rickettsia conorii isolated from Rhipicephalus sanguineus introduced into Switzerland on a pet dog. *Z Parasitenkd* 1984;70:265-70.
- 18 Jackson Y, Chappuis F, Loutan L. African tick-bite fever: Four cases among Swiss travelers returning from South Africa. *J Travel Med* 2004;11:225-8.
- 19 Althaus F, Greub G, Raoult D, Genton B. African tick-bite fever: A new entity in the differential diagnosis of multiple eschars in travelers. Description of five cases imported from South Africa to Switzerland. *Int J Infect Dis* 2010;14(Suppl. 3):e274-6.
- 20 Jensenius M, Davis X, von Sonnenburg F, et al. Multicenter GeoSentinel analysis of rickettsial diseases in international travelers, 1996-2008. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1791-8.
- 21 Ndip LM, Bouyer DH, Travassos Da Rosa AP, et al. Acute spotted fever rickettsiosis among febrile patients, Cameroon. *Emerg Infect Dis* 2004;10:432-7.
- 22 Bellini C, Monti M, Potin M, et al. Cardiac involvement in a patient with clinical and serological evidence of African tick-bite fever. *BMC Infect Dis* 2005;5:90.
- 23 Civen R, Ngo V. Murine typhus: An unrecognized suburban vectorborne disease. *Clin Infect Dis* 2008;46: 913-8.
- 24 \* Giulieri S, Jatón K, Cometta A, Trellu LT, Greub G. Development of a duplex real-time PCR for the detection of Rickettsia spp. and typhus group rickettsia in clinical samples. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012; 64:92-7.
- 25 Raoult D, Berbis P, Roux V, Xu W, Maurin M. A new tick-transmitted disease due to Rickettsia slovaca. *Lancet* 1997;350:112-3.
- 26 Mediannikov O, Matsumoto K, Samoylenko I, et al. Rickettsia raoultii sp. nov., a spotted fever group rickettsia associated with Dermacentor ticks in Europe and Russia. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008;58:1635-9.
- 27 Perez-Perez L, Portillo A, Allegue F, et al. Dermacentor-borne Necrosis Erythema and Lymphadenopathy (DEBONEL): A case associated with Rickettsia rioja. *Acta Derm Venereol* 2010;90:214-5.
- 28 Parola P, Roveery C, Rolain JM, et al. Rickettsia slovaca and R. raoultii in tick-borne Rickettsioses. *Emerg Infect Dis* 2009;15:1105-8.
- 29 Rosenberg R. Drug-resistant scrub typhus: Paradigm and paradox. *Parasitol Today* 1997;13:131-2.
- 30 Strickman D, Tanskul P, Eamsila C, Kelly DJ. Prevalence of antibodies to rickettsiae in the human population of suburban Bangkok. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 51:149-53.
- 31 Jensenius M, Montelius R, Berild D, Vene S. Scrub typhus imported to Scandinavia. *Scand J Infect Dis* 2006;38:200-2.
- 32 Phimda K, Hoontrakul S, Suttinont C, et al. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3259-63.
- 33 Brouqui P, Bacellar F, Baranton G, et al. Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:1108-32.
- 34 Letaïef A, Souissi J, Trabelsi H, Ghannem H, Jemni L. Evaluation of clinical diagnosis scores for Boutonneuse fever. *Ann N Y Acad Sci* 2003;990:327-30.
- 35 \* Fournier PE, Raoult D. Suicide PCR on skin biopsy specimens for diagnosis of rickettsioses. *J Clin Microbiol* 2004;42:3428-34.
- 36 Whitman TJ, Richards AL, Paddock CD, et al. Rickettsia parkeri infection after tick bite, Virginia. *Emerg Infect Dis* 2007;13:334-6.
- 37 Bechah Y, Socolovschi C, Raoult D. Identification of rickettsial infections by using cutaneous swab specimens and PCR. *Emerg Infect Dis* 2011;17:83-6.
- 38 Raoult D. Scrub typhus. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds). Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone, 2005; 2309-10.
- 39 Botelho-Nevers E, Roveery C, Richet H, Raoult D. Analysis of risk factors for malignant Mediterranean spotted fever indicates that fluoroquinolone treatment has a deleterious effect. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66:1821-30.
- 40 Parola P, Raoult D. Tropical rickettsioses. *Clin Dermatol* 2006;24:191-200.
- 41 Jensenius M, Pretorius AM, Clarke F, Myrvang B. Repellent efficacy of four commercial DEET lotions against Amblyomma hebraeum (Acari: Ixodidae), the principal vector of Rickettsia africae in Southern Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005;99:708-11.
- 42 Semmler M, Abdel-Ghaffar F, Al-Rasheid KA, Mehlhorn H. Comparison of the tick repellent efficacy of chemical and biological products originating from Europe and the USA. *Parasitol Res* 2011;108:899-904.
- 43 Graf S, Boubaker K. Directives et recommandations, prophylaxie antipaludique pour les séjours à l'étranger de courte durée. Office fédéral de la santé publique (OFSP), 2006.
- 44 Vaughn MF, Meshnick SR. Pilot study assessing the effectiveness of long-lasting permethrin-impregnated clothing for the prevention of tick bites. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011;11:869-75.
- 45 Olson JG, Bourgeois AL, Fang RC, et al. Prevention of scrub typhus. Prophylactic administration of doxycycline in a randomized double blind trial. *Am J Trop Med Hyg* 1980;29:989-97.

\* à lire

\*\* à lire absolument