



Rickettsioses et Médecine des Voyages

Professeur Philippe PAROLA

Institut Hospitalo-Universitaire
en Maladies Infectieuses et Tropicales
Marseille France

Journée d'automne de la SMV - Vendredi 5 et samedi 6 octobre 2012 Strasbourg

QU'EST CE QU'UNE RICKETTSIOSE ?

**Maladie bactérienne due à une bactéries de l'ordre
des *Rickettsiales***

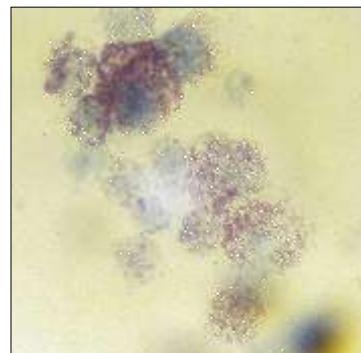
Initialement :

**Bactéries
intracellulaires**

Gram négatif

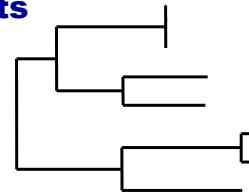
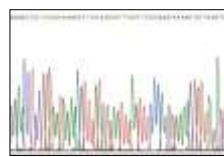
Colorées en rouge

**par la coloration de
Gimenez**



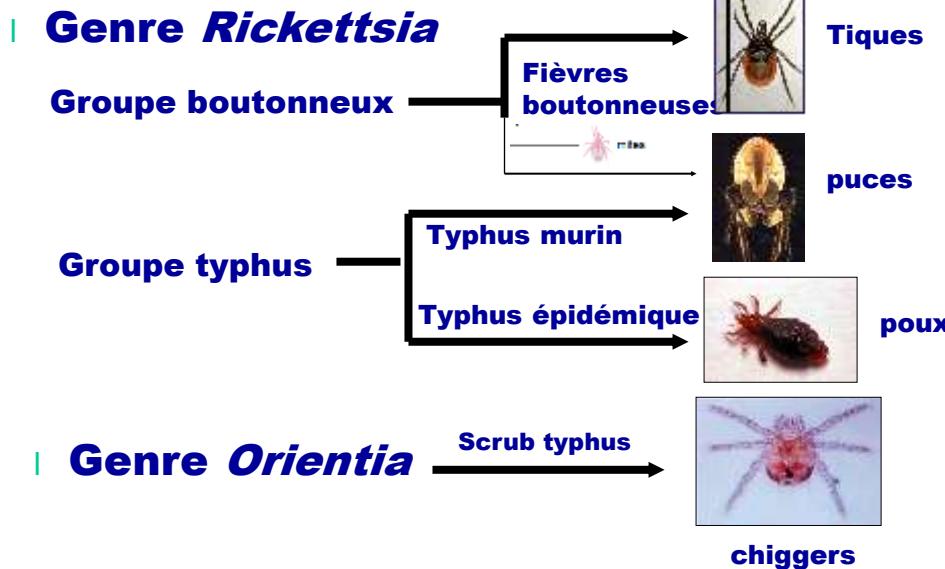
QU'EST CE QU'UNE RICKETTSIOSE ?

Outils moléculaires = changements taxonomiques:



- ***Rickettsia*** : groupe boutonneux et groupe typhus
- ***Anaplasma, Ehrlichia, Cowdria, Neorickettsia et Wolbachia***
- ***Orientia tsutsugamushi* (typhus des broussailles)**
- **Exclues des *Rickettsiales*:**
Coxiella burnetii (fievre Q)
Bartonella sp.

RICKETTSIOSES ET VECTEURS



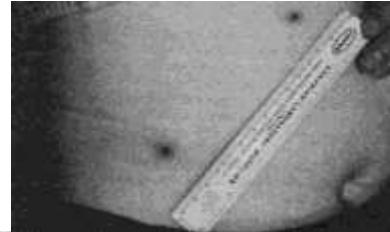
Imported Rickettsial Disease: Clinical and Epidemiologic Features

JANE C. McDONALD, M.D., JOHN DICK MacLEAN, M.D. Montreal, Quebec, Canada JOSEPH E. McDADE, Ph.D. Atlanta, Georgia

67 Spotted Fever Group Rickettsioses

6 murine typhus

3 scrub typhus



December 1988 The American Journal of Medicine Volume 85 799

Etiology and Outcome of Fever After a Stay in the Tropics

ARCH INTERN MED/VOL 166, AUG 14/28, 2006

Emmanuel Bottieau, MD; Jan Clerinx, MD; Ward Schrooten, MD, PhD; Erwin Van den Enden, MD; Raymond Wouters, MD; Marjan Van Esbroeck, MD; Tony Vervoort, MD; Hendrik Demey, MD; Robert Colebunders, MD, PhD; Alfons Van Gompel, MD; Jef Van den Ende, MD, PhD

2000 to 2005: 1842 fièvres au retour des tropiques

Pathologies / Destination:

Afrique:

N° 1 = Malaria N°2 Rickettsioses

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1787

JANUARY 12, 2006

VOL. 304 • NO. 2

Spectrum of Disease and Relation to Place of Exposure
among Ill Returned Travelers

David O. Freedman, M.D., Leisa H. Weld, M.D., Phyllis E. Kozarsky, M.D., Tamara Fisk, M.D.,^a
Rachel Robins, M.D., Frank von Sonnenburg, M.D., Jay S. Keystone, M.D., Pratibha Pandey, M.D.,
and Martin S. Cetron, M.D., for the GeoSentinel Surveillance Network^b

Rickettsioses:
4^e cause de fièvre identifiée.
2^e au retour d'un voyage en Afrique sub-saharienne
plus fréquentes (notamment à tiques)
que la dengue ou la typhoïde

**Serologic
Analysis of
Returned Travelers
with Fever, Sweden**

Helena H. Askling,¹ Birgitta Lesko,¹
Sirkka Vene, Angerd Berndtson, Per Björkman,
Jonas Bläckberg, Ulf Bronner, Per Follin,
Urban Hellgren, Maria Palmerus, Karl Ekdahl,
Anders Tegnell, and Johan Struve

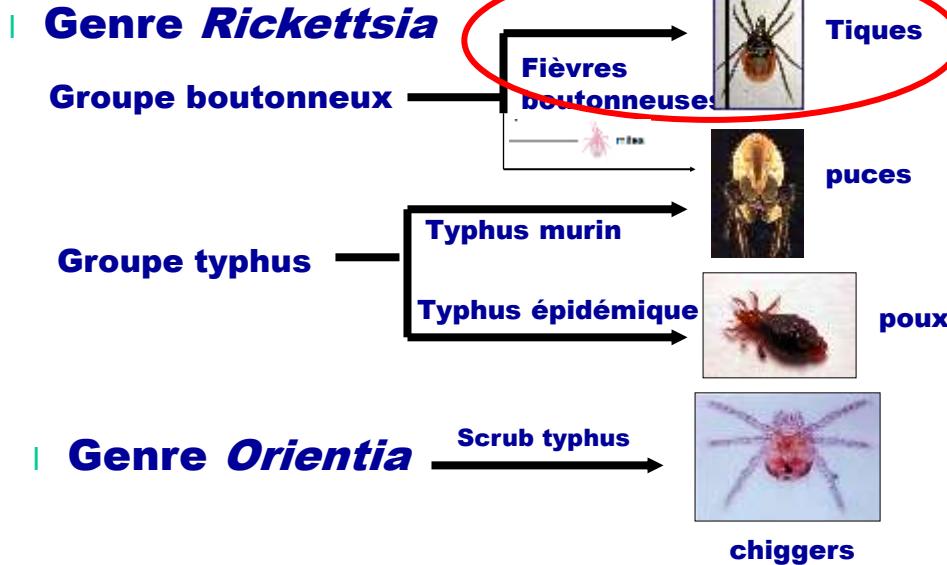
1,432 febrile travelers from Sweden who had returned from malaria-endemic areas during March 2005–March 2008.

383 patients with paired serum samples blindly analyzed for influenza and 7 other agents.

21% of 115 patients with FUO, serologic analysis showed that influenza was the major cause

N°2 = Rickettsioses with SFG rickettsial infection (n = 5), Q fever (n = 1), and scrub typhus (n = 1).

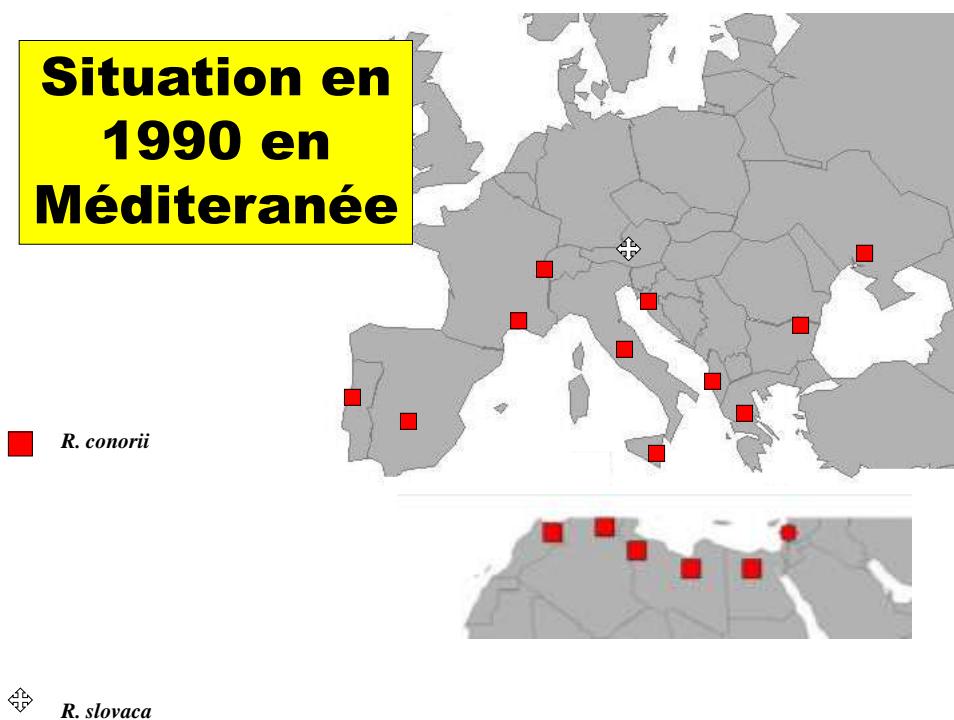
RICKETTSIOSSES



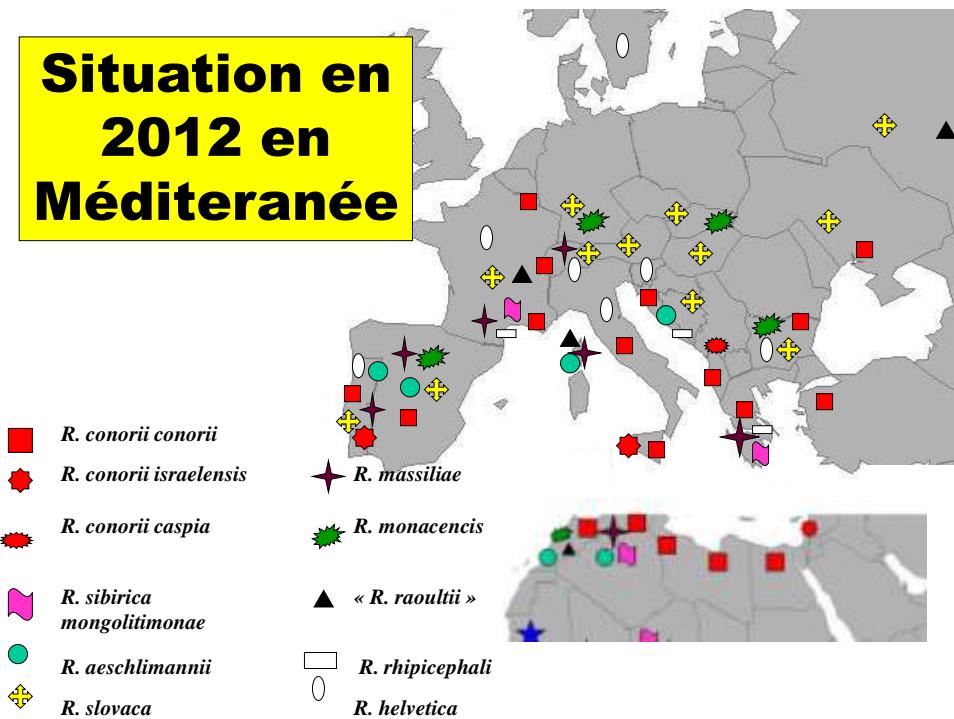
LES RICKETTSIOSSES TRANSMISES PAR LES TIQUES



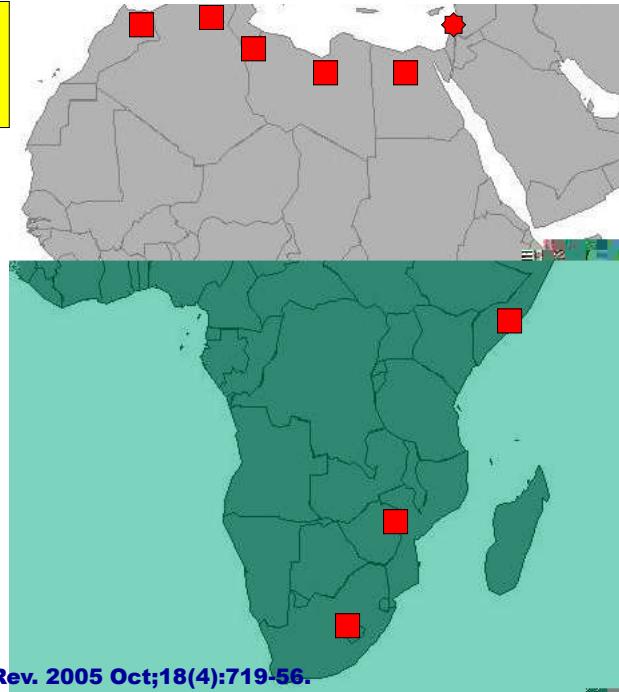
Situation en 1990 en Méditerranée



Situation en 2012 en Méditerranée



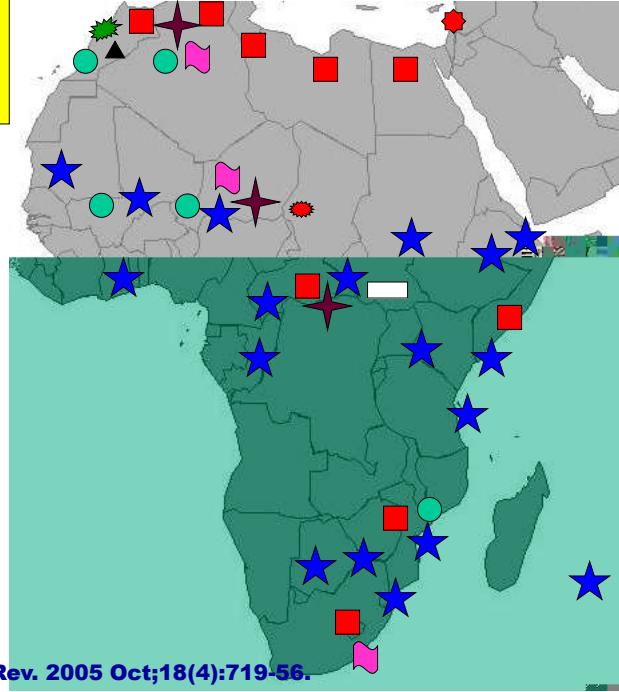
AFRIQUE 1990



Parola et al. Clin Microbiol Rev. 2005 Oct;18(4):719-56.

AFRIQUE 2012

- ★ *R. africae*
- *R. conorii conorii*
- *R. conorii caspia*
- ◆ *R. conorii israelensis*
- ▲ *R. sibirica mongolitimonae*
- *R. aeschlimannii*
- ★ *R. massiliae*
- *R. rhipicephali*
- ▲ *« R. raoultii »*
- ★ *R. monacensis*



Parola et al. Clin Microbiol Rev. 2005 Oct;18(4):719-56.

**African Tick Bite Fever (*R. africae*)
The Typical Tick Borne SFG rickettsioses in Travelers**

The New England Journal of Medicine

**RICKETTSIA AFRICAE, A TICK-BORNE PATHOGEN IN TRAVELERS
TO SUB-SAHARAN AFRICA**

DIDIER RAOUlt, M.D., PH.D., PIERRE E. FOURNIER, M.D., PH.D., FLORENCE FENOLLA, M.D., MOGENS JENSENIUS, M.D.,
TINE PRIOE, M.D., JEAN J. DE PINA, M.D., GIUSEPPE CARUSO, M.D., NICOLA JONES, M.D.,
HERMAN LAFERL, M.D., D.T.M.H., JOHN E. ROSENBLATT, M.D., AND THOMAS J. MARRIE, M.D.

TABLE 2. COUNTRY OF ORIGIN AND COUNTRY IN WHICH THE DISEASE WAS ACQUIRED IN THE CASE OF 119 PATIENTS WITH *RICKETTSIA AFRICAE* INFECTION.

COUNTRY OF ORIGIN	NO. OF PATIENTS	COUNTRY IN WHICH INFECTION OCCURRED	NO. OF PATIENTS
France	62	South Africa	71
Denmark	14	Swaziland	10
Norway	13	Lesotho	14
Italy	5	Zimbabwe	14
Great Britain	6	Botswana	1
Austria	12	Gambia	1
United States	3	Tanzania	1
Canada	2	Kenya	1
Switzerland	1	Gabon	1
Luxembourg	1	Central African Republic	1
		Côte d'Ivoire	1
		Great Britain*	1
		Guadeloupe	2

NEJM 2001; 344: 1504-10



**La Fièvre à Tique Africaine:
*R. africae***

Redécouverte il y a 15 ans en Afrique (1992)

R. africae

50% & 50% vesiculaire

R. conorii conorii

Fréquent & Maculopapulaire

Rash



Jensenius et al., Lancet Infect Dis 2003, 3: 557-564

La Fièvre à Tique Africaine: *R. africae*

	FTA <i>R. africae</i>	FBM <i>R. conorii conorii</i>
Escarre	75 % multiple	En général unique
		
ADP	+++	-
Mortalité	0%	jusqu'à 5%

Jensenius et al., Lancet Infect Dis 2003, 3: 557-564

Fièvre à tique Africaine (*R. africae*)

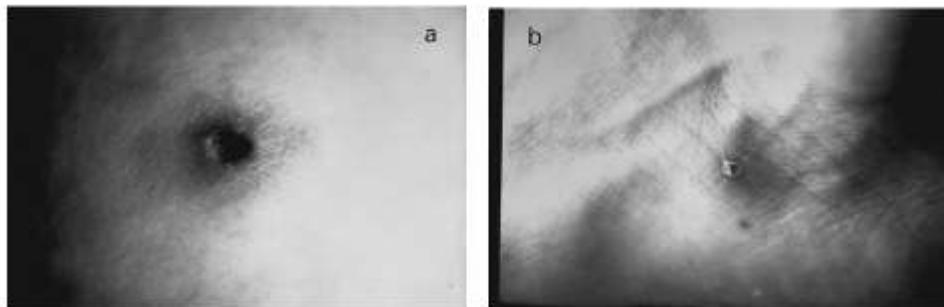
An Outbreak of Spotted Fever Rickettsiosis in U.S. Army Troops Deployed to Botswana

Bonnie L. Smoak, M.D., Ph.D.*; J. Bruce McClain, M.D.†; John F. Brundage, M.D.‡; Laurel Broadhurst, M.D.*; Daryl J. Kelly, Ph.D.‡; Gregory A. Dasch, Ph.D.‡; and Richard N. Miller, M.D.*

Epidémie parmi 39 soldats américains déployés au Botswana 1992
Taux d attaque élevé: 23% (X 2 chez ceux qui dormait sur le sol)

- 36 (92%) Adénopathies
- 34 (87%) au moins une escarre

Outbreak of *Rickettsia africae* Infections in Participants of an Adventure Race in South Africa



Fournier et al.

Clinical Infectious Diseases 1998;27:316–23

African Tick-bite Fever in French Travelers

**Paul H. Consigny,*
Jean-Marc Rolain,† Daniel Mizzi,‡
and Didier Raoult§**

*Institut Pasteur de Paris, Paris, France;
†Université de la Méditerranée, Marseille, France;
‡Médecin de Santé au Travail, Plaisir, France; and Faculté de Médecine, Marseille, France

Table. Epidemiologic, clinical, and serologic information for 10 patients with African tick-bite fever*

Patient	Sex/age (y)	Tick bite	Delay before onset (d)	Fever	Headache	Myalgia	Eschar (site)	Skin rash	1st serum† IgG/IgM	2nd serum† IgG/IgM	Diagnosis
1	M/62	No	7	Yes	No	No	Multiple (legs)	No	NA	NA	Probable
2	F/58	No	8	Yes	No	Yes	Multiple (legs, arms)	No	64/32	64/128	Confirmed
3	M/58	No	6	No	Yes	No	Single (trunk)	No	64/32	128/16	Confirmed
4	F/51	No	8	No	Yes	Yes	Multiple (legs, trunk)	No	0/64	128/16	Confirmed
5	M/58	No	5	Yes	No	Yes	Multiple (legs)	No	512/0	512/0	Confirmed
6	F/57	No	5	No	No	Yes	Yes (unknown)	Yes	NA	32/16	Confirmed
7	M/65	No	5	Yes	Yes	Yes	Multiple (hands)	No	128/64	512/128	Confirmed
8	F/59	No	10	No	No	No	Multiple (legs, arms, trunk)	No	64/8	128/32	Confirmed
9	M/53	No	3	Yes	Yes	Yes	Multiple (legs)	Yes	0/0	1,024/512	Confirmed
10	M/51	No	8	Yes	No	Yes	No	Yes	32/32	64/64	Confirmed
Total (%)				60	40	70	60	30			

*NA, not available; Ig, immunoglobulin; male-to-female ratio, 60%; mean age = 57.2 ± 4.5 years.

†Identical results obtained with both *Rickettsia africae* and *R. conorii* antigens.

African Tick Bite Fever in Elderly Patients: 8 Cases in French Tourists Returning from South Africa

Nathalie Roch,¹ Olivier Epaulard,¹ Isabelle Peltoux,² Patricia Pavese,¹ Jean-Paul Brion,¹ Didier Raoult,² and Max Maurin¹

Clinical Infectious Diseases 2008; 47:e28–35



Eruption : 87.5%
100% vesciculeuse
50% + énanthème

Escarre: unique (5) ou multiple (3)

Fièvre 75 %

Manifestations sévères:
1 Lymphangite + myocardite
2 Manifestations neuro centrales

African Tick Bite Fever

J Formos Med Assoc | 2008 • Vol 107 • No 1

Yi-Shan Tsai,¹ Yu-Hung Wu,^{1,2*} Pao-Tsuan Kao,³ Yang-Chih Lin^{1,2,4}



Patiante Taiwanaise 62 ans : escarres multiples
Eruption papulo vesciculeuse + fièvre . 5 jours après le retour d Afrique du Sud

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

International Journal of Infectious Diseases 14S (2010) e274–e276

Fabrice Althaus^a, Gilbert Greub^{b,c,*}, Didier Raoult^d, Blaise Genton^a

5 cas chez des voyageurs suisses au retour d'Afrique du Sud

**Cas groupés
Escarres Multiples**

2 avec ADP régionales dont 1 avec lymphangite.

Pas d'éruption

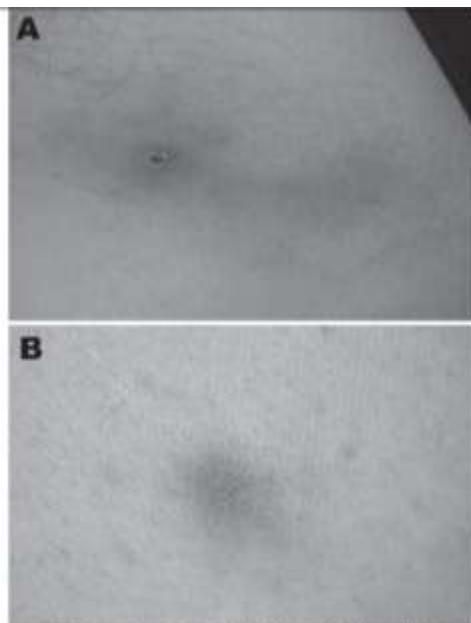


Figure. Isolated eschar on left inguinal fold (A) and vesicular skin lesion (B) in a traveler recently returned to France from Ethiopia.

LETTERS

***Rickettsia africae*
Infection in Man
after Travel to
Ethiopia**

Dorothea Stephany,
Pierre Buffet, Jean-Marc Rolain,
Didier Raoult,
and Paul H. Consigny

Homme de 62 ans

Fièvre Frissons arthralgies

Escarre X 2

Rickettsia africae



Marseille
Septembre

**42 ans
Retour
Safari
Afrique du
Sud**



Rickettsia africae

Sa fille



Unusual Location of an Inoculation Lesion in a Traveler with African Tick-Bite Fever Returning from South Africa

Journal of Travel Medicine 2009; Volume 16 (Issue 6): 439–440

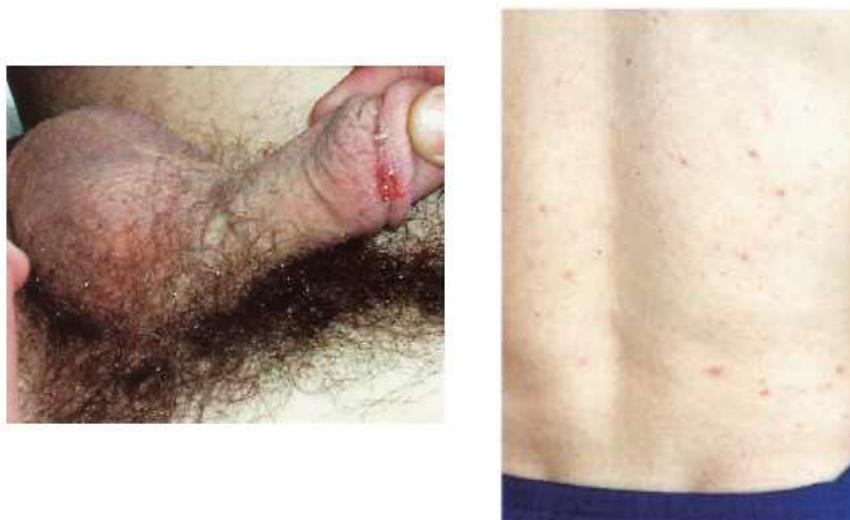
Paul Henri Consigny, MD,* Ina Schuett, MD,* Sylvie Fraitag, MD,† Jean-Marc Rolain, PharmD, PhD,‡ and Pierre Buffet, MD, PhD§



A Traveler Returning from South Africa with Rash and Genital Ulceration

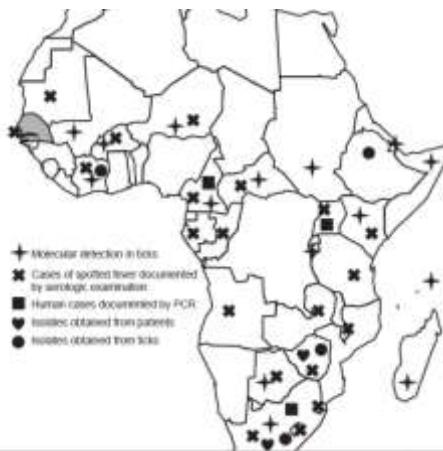
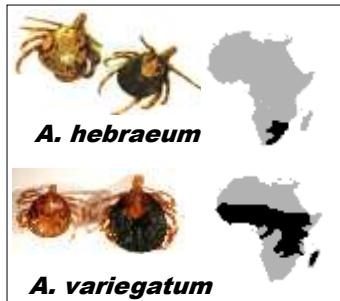
Clinical Infectious Diseases 2004; 38:881

Abquequen P et al.



Rickettsia africae, Western Africa

Oleg Mediannikov,
Jean-François Trape,
Georges Diatta, Philippe Parola,
Pierre-Edouard Fournier,
and Didier Raoult



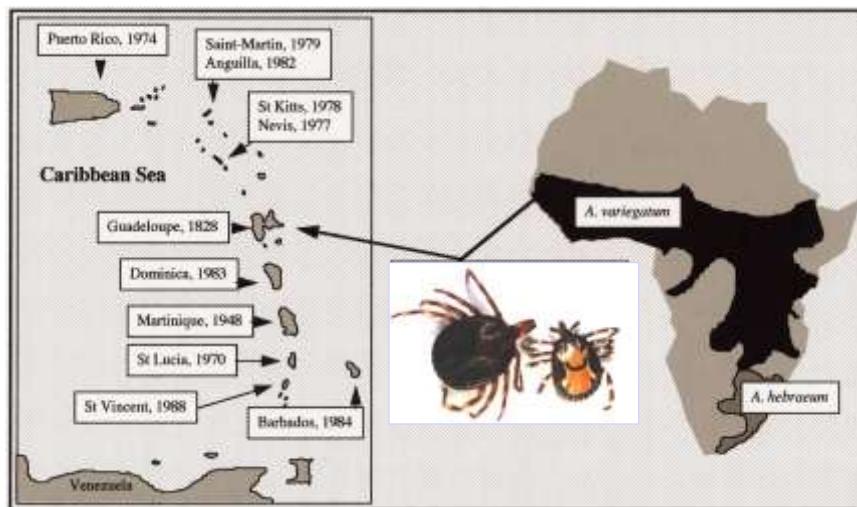
***Amblyomma* vecteurs = Réservoirs**

- Attaques + forte affinité pour piquer les gens
- Fort taux d'infection

Cas Groupés
Escarres multiples

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 16, No. 3, March 2010

LA FIEVRE A TIQUE AFRICAINNE DANS LES ANTILLES !



Parola et al., 2004

LES AUTRES RICKETTSIOSES A TIQUES CHEZ LES VOYAGEURS

Fièvre Boutonneuse Méditerranéenne et Voyage (*R. conorii conorii*)

Jensenius M, et al. Clin Infect Dis 2004

135 cas de FBM rapportés chez des voyageurs européens et nord américains

**Le plus retour de pays méditerranéens,
+++ Sud de la France, Portugal et Spain.
1 cas fatal**

Autres Publications:

- Patient de 20 ans au retour du Maroc *Acta Clinica Belgica, 2009*
- Patiente de 56 ans au retour de Turquie.
Diarhée + fièvre + arthralgies + céphalées avec méningisme + hémorragies conjonctivales + « ulcère » orteil. *Emerg Med J 2006*

FIEVRE BOUTONNEUSE MEDITERRANEENNE



Une des plus anciennes maladies infectieuses vectorisées décrites

1909:

Premiers cas en Tunisie (Conor and Brush)

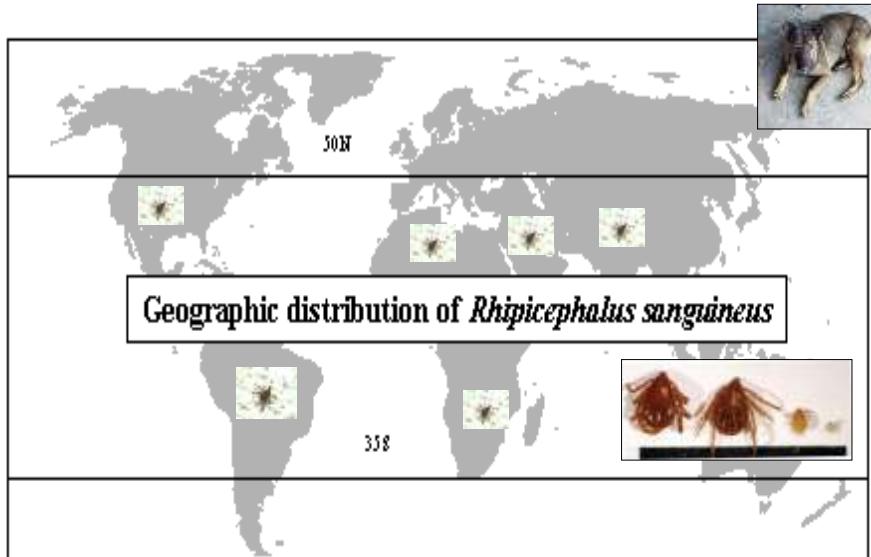
1925:

L'escarre à Marseille (Boinet and Pieri)

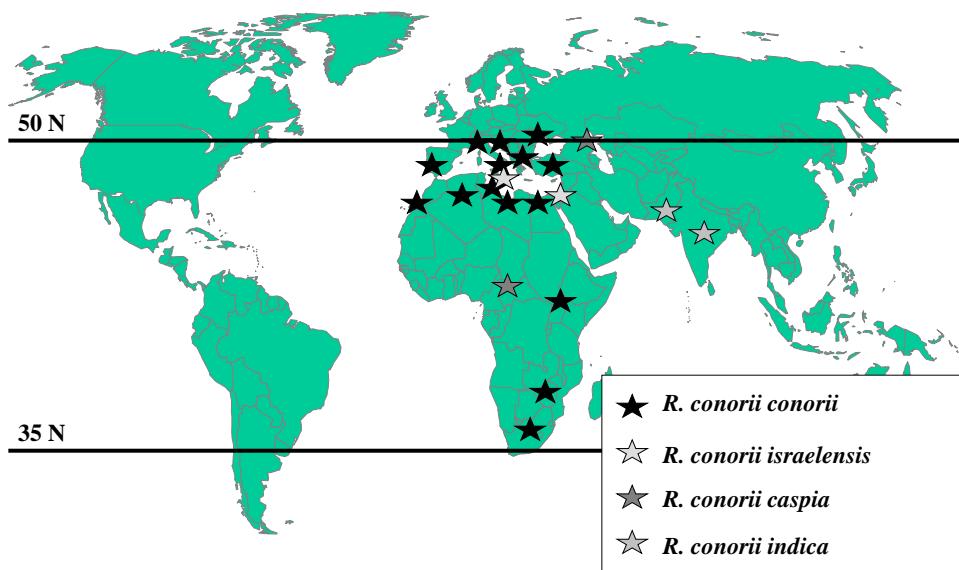
1930's:

- Le vecteur: *Rhipicephalus sanguineus* (Olmer – Durand & Conseil)
- L'agent : *R. conorii* (Brumpt)

Rhipicephalus sanguineus



Rickettsia conorii



ASPECTS CLINIQUES “CLASSIQUES”

Incubation 6 – 7 jours

Fièvre 100%

Escarre (unique ?) 72 %

Parfois conjonctivite

Eruption maculopapuleuse 97%



**ASPECT CLASSIQUE****Marseille Septembre****ASPECTS CLINIQUES “CLASSIQUES”**

ASPECTS CLINIQUES “CLASSIQUES”**UNE MALADIE BENIGNE ?**

**Longtemps considérée comme
bénigne**

Formes sévères 6 – 7%

Létalité: 2 - 5 %

UNE MALADIE BENIGNE ?

SDF 51 ans.

OH chronique.

Vit sur un chantier dans une caravane.

Nombreuses chute lors d'état d'ivresse.

Hospitalisé pour confusion fébrile.

T: 39°C

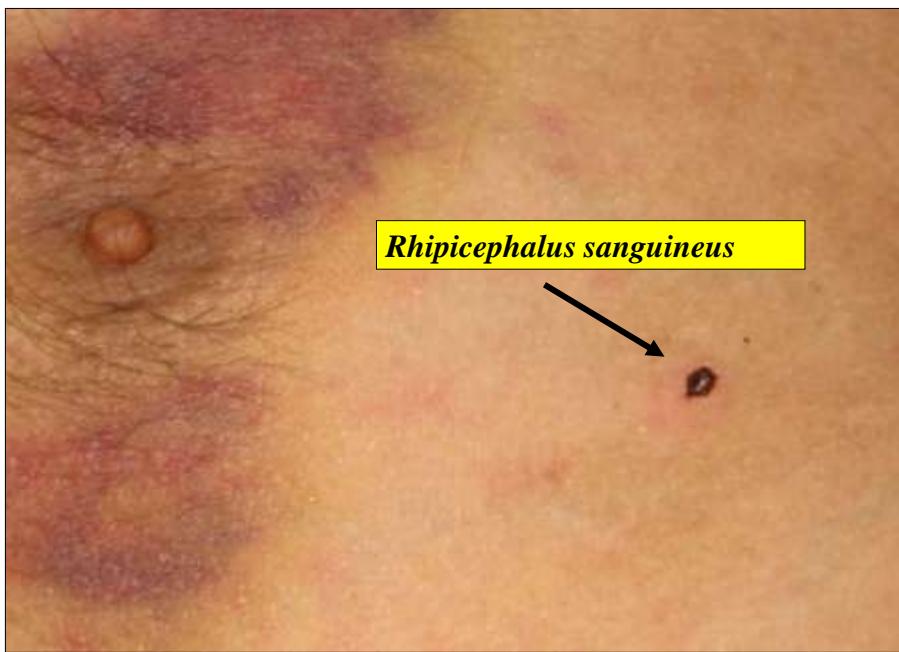
Clinique: RAS

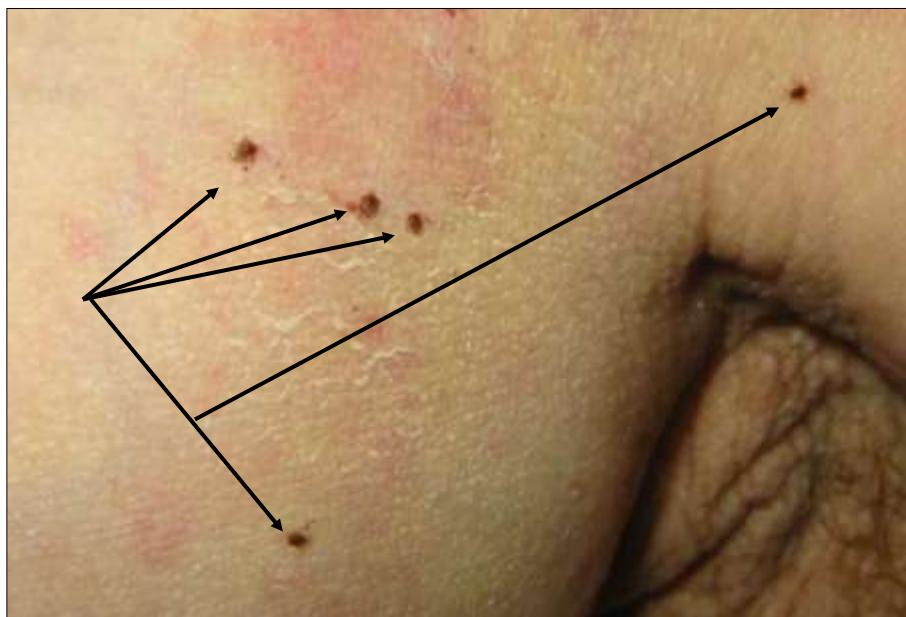


Scanner: RAS. PL: normale.
Lymphopénie. Thrombopénie

24h en UHCD







Escarre au niveau de l'épaule !



EVOLUTION

Mise sous DOXYCYCLINE+ Ciprofloxacin IV

DECEDE EN 24 H

Hémocultures: Positives à *R. conorii*

Autopsie: Rate positive en PCR à *R. conorii*

Tiques: 2 positives en PCR à *R. conorii*

“NOUVEAUX” ASPECTS CLINIQUES
Formes sévères



167 Cas - Oran 2006 -2007

49% hospitalisés avec une forme sévère

7% formes malignes avec défaillance multiviscérale

Mortalité 3%, (55% des défaillances multiviscérales)

“NOUVEAUX” ASPECTS CLINIQUES
Formes sévères

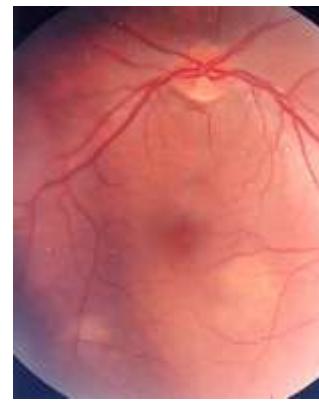


Oran 2006-2007

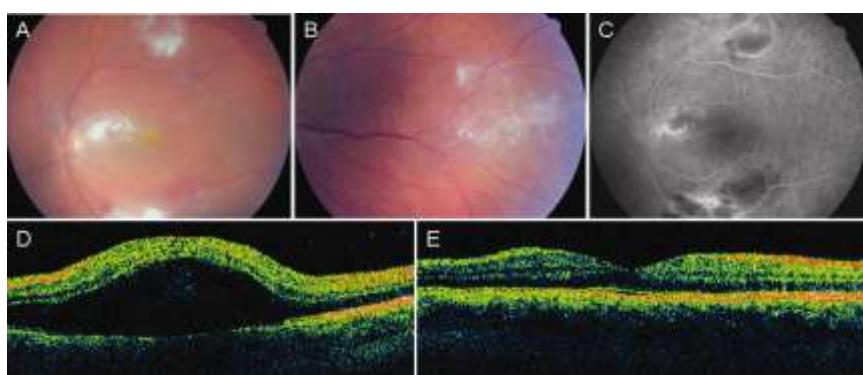
FORME PEDIATRIQUES



**NOUVEAUX ASPECTS CLINIQUES
Rétinites et choriorétinites**

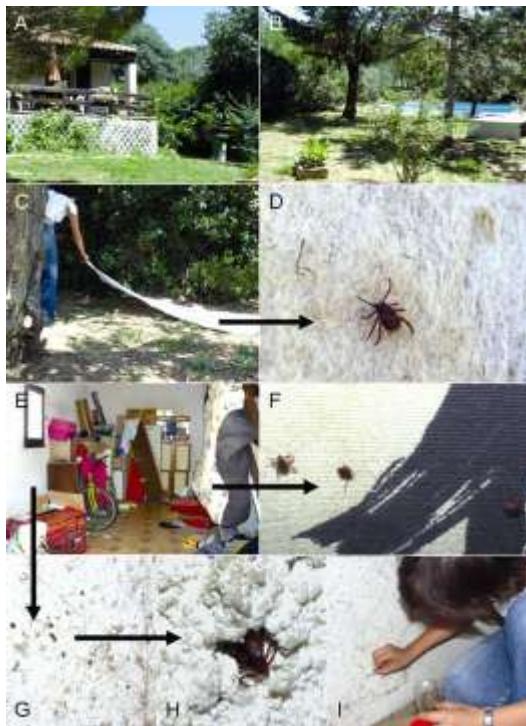


NIMES 2007



Avril 2007

2 choriorétinites sévères

NIMES 2007

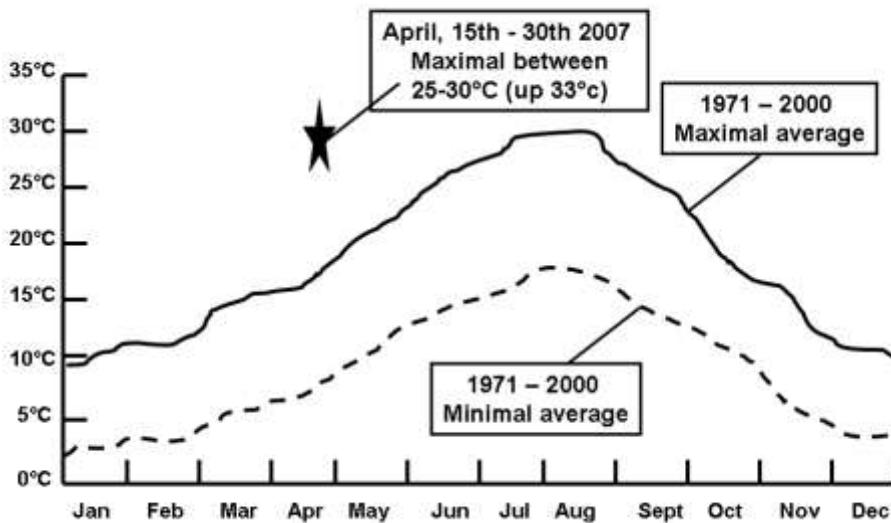
Attaque de tiques
++++

Rh. sanguineus

R. conorii (24/133;
18%)

R. massiliae
(13/133; 10%).

Avril 2007: le plus chaud depuis 1950



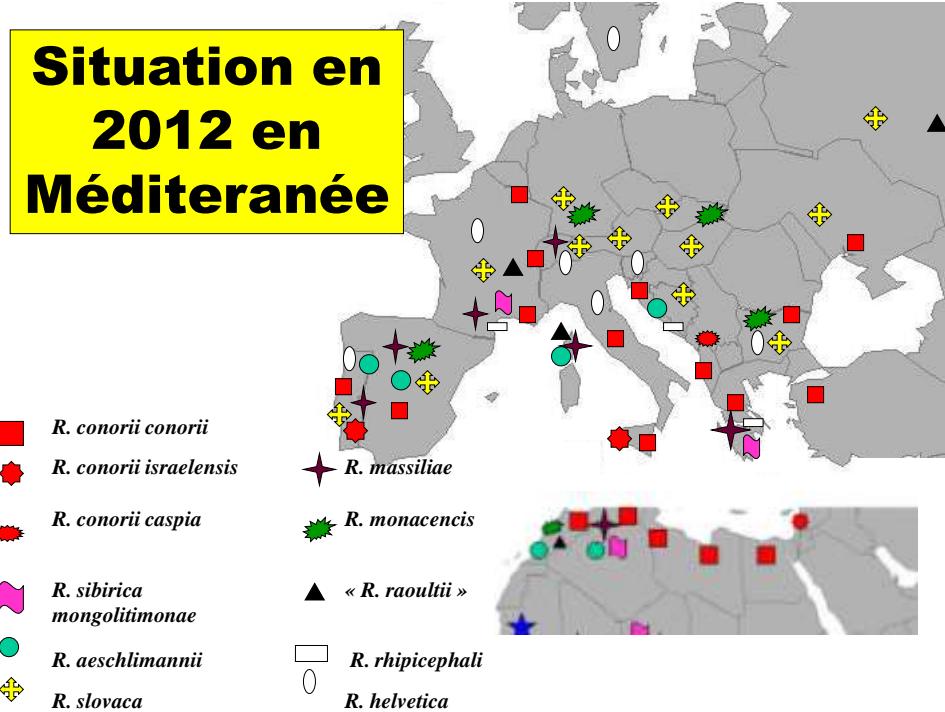
OPEN ACCESS Freely available online

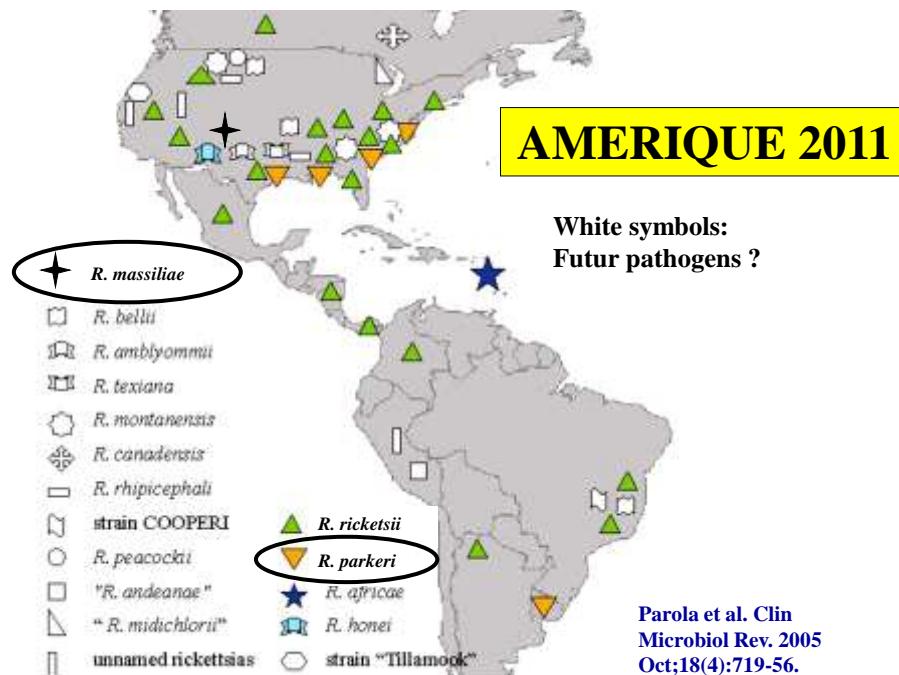
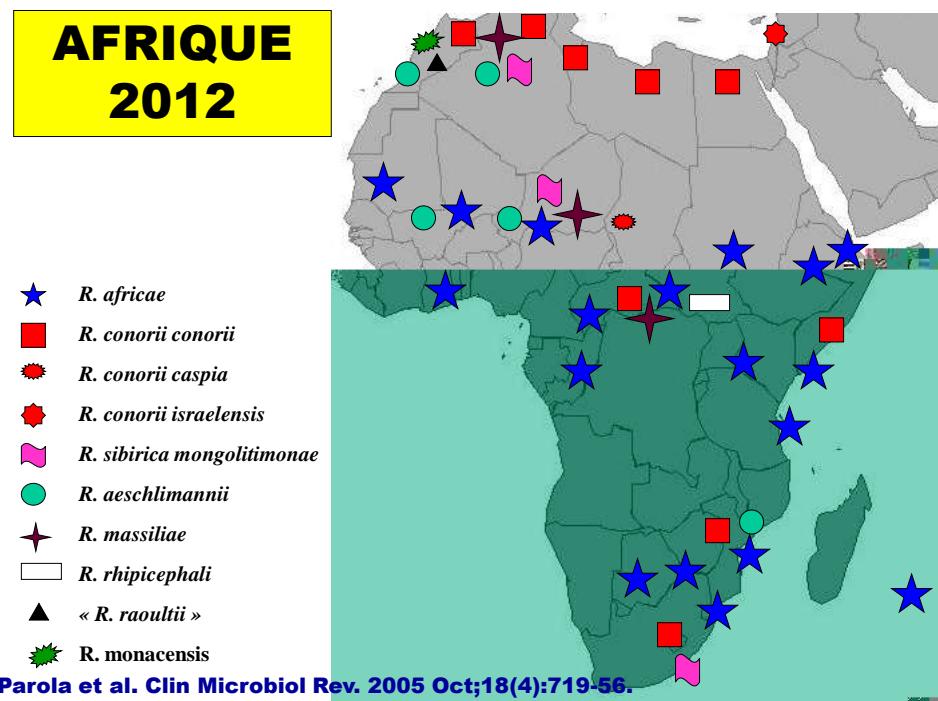
PLOS NEGLECTED TROPICAL DISEASES

Warmer Weather Linked to Tick Attack and Emergence of Severe Rickettsioses

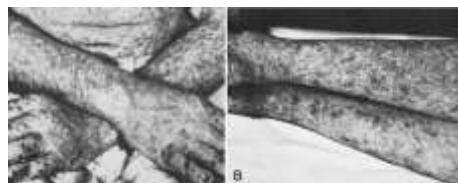
Philippe Parola¹, Cristina Socolovschi¹, Luc Jeanjean², Idir Bitam¹, Pierre-Edouard Fournier¹, Albert Sotto³, Pierre Labauge², Didier Raoult^{1*}







R. rickettsii & RMSF



Recognized in 1899

Despite its name: reported throughout most of the continental United States, except for Maine and Vermont
Most prevalent in the southeastern and midwestern United States

Clinical signs: NO ESCHAR !
Rash 90% - Potentially severe

Courtesy: Christopher D. Paddock

Rickettsia parkeri

***Rickettsia parkeri* Infection after Tick Bite, Virginia**

Timothy J. Whitman,* Allen L. Richards,†
Christopher D. Paddock,‡ Cindy L. Tamminga,†
Patrick J. Sniezek,* Ju Jiang,† David K. Byers,*
and John W. Sanders*

Emerging Infectious Diseases

Vol. 13, No. 2, February 2007



Rickettsia 364D: A Newly Recognized Cause of Eschar-Associated Illness in California

Shapiro et al

Clinical Infectious Diseases 2010; 50:541–8

An 80-year-old man from a rural northern California community presented with an eschar on his forearm. Ticks were collected near the patient's residence and tested for SFGR.



First confirmation of human disease associated with the SFGR 364D, which was likely transmitted by *D. occidentalis*.



ASIA 2001

Cases are poorly documented

Parola et al. Clin Microbiol Rev. 2005 Oct;18(4):719-56.

Les Autres Rickettsioses Transmises par les Tiques en médecin des voyages

Rocky Mountain spotted fever (*R. rickettsii*):

Quelques cas chez des européens campeurs et randonneurs aux USA
camping or hiking in the USA
1 US Américain au retour d Amérique du sud

North Asian tick typhus *Rickettsia sibirica sibirica*

Volontaire Britanique en Mongolie
4 US paleontologistes dans le desert de Gobi
Tous: formes modérées et évolution favorable

Queensland tick typhus (*Rickettsia australis*)

jeune homme 16 ans après une visite dans une ferme à crocodile

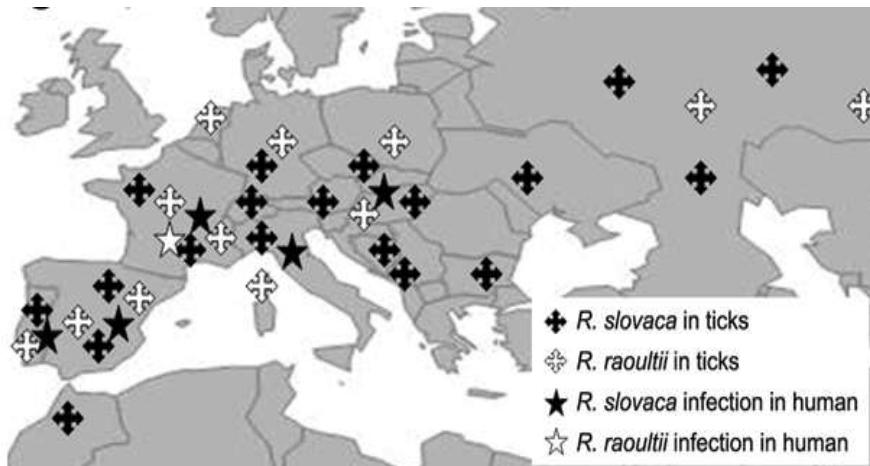
Rickettsia aeschlimannii

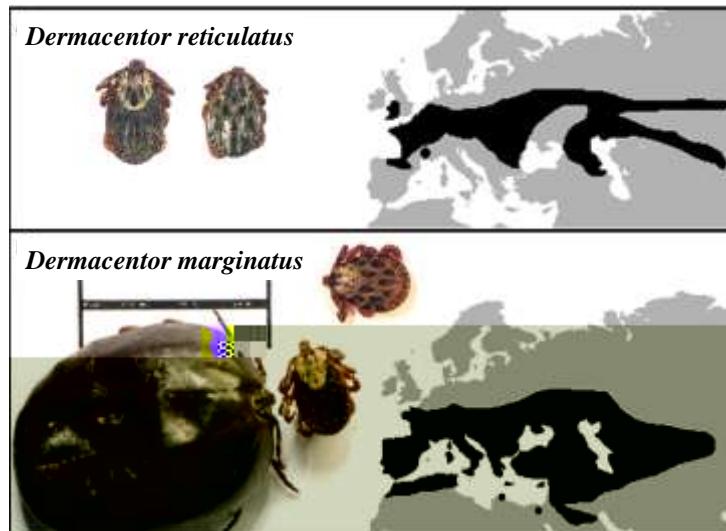
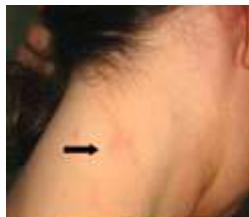
Homme de 36 ans au retour du Maroc

Rickettsia slovaca

Française de 23 ans au retour de Mongolie
Etudiante suisse au retour de Corse

R. slovaca & TIBOLA - DEBONEL



R. slovaca & TIBOLA - DEBONEL**TIBOLA - DEBONEL
RICKETTSIA SLOVACA**

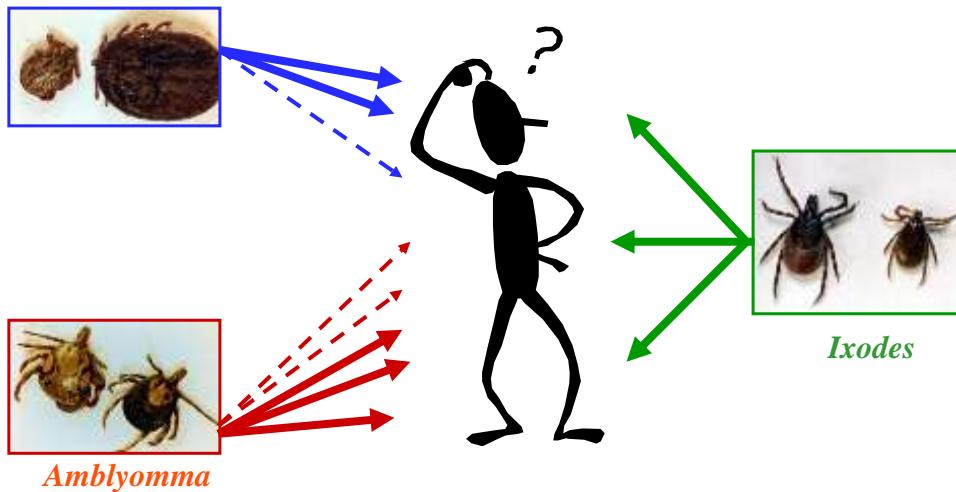
Printemps et Automnes



**TIBOLA - DEBONEL
RICKETTSIA RAOULTII !**

Emerg Infect Dis 2009

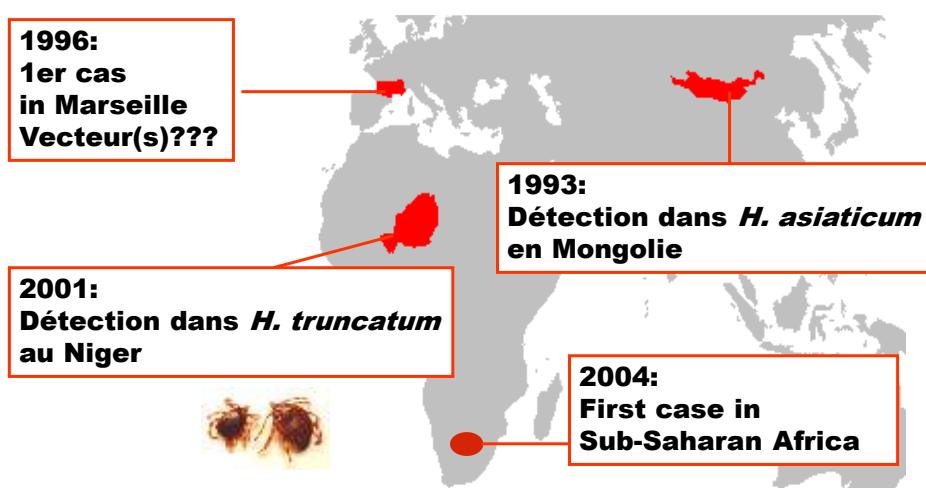
**SITE DE PIQUE VARIABLE
SELON LES ESPECES**



SITE DE PIQURE VARIABLE SELON LES ESPECES



UN AUTRE EXEMPLE: *R. sibirica mongolitimonae*



Pretorius & Birtles. Emerg Infect Dis 2004, 10: 125-6

R. sibirica mongolitimonae

- > 10 cas
- escarres fréquemment multiples
- ADP +++
- Lymphangite

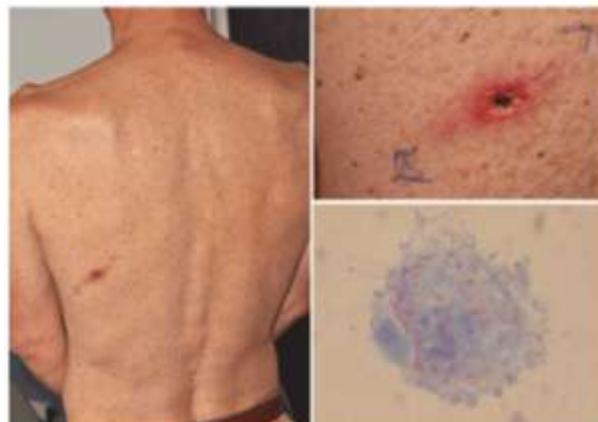


Lymphangitis-associated rickettsiosis" (LAR)

Fournier et al., Clin Infect Dis 2005, 40: 1435-44

R. sibirica mongolitimonae & Travel

***Rickettsia sibirica
mongolitimonae
in Traveler from
Egypt***



15 cas publiés: 12 Europe (France, Portugal, Grèce, Espagne)
3 Afrique (Algérie, Afrique du Sud et Egypte).

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 16, No. 9, September 2010

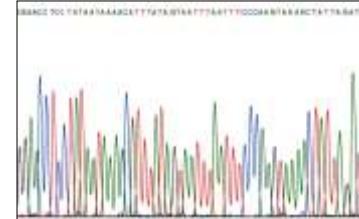
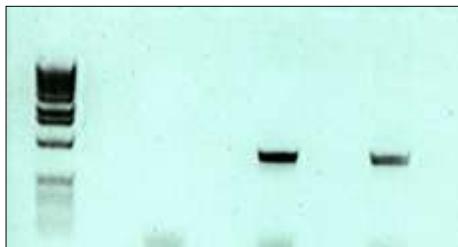
**PRISE EN CHARGE DES
RICKETTSIOSES
A TIQUES**

DIAGNOSTIC DES RICKETTSIOSES

Attention aux réactions croisées !

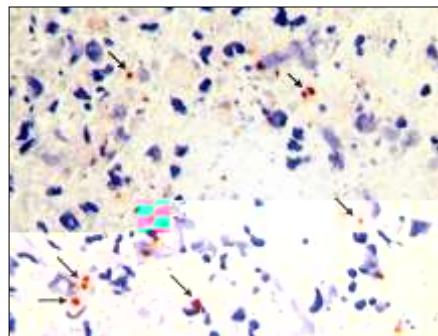


- Sérologie: immunofluorescence – WB – AC
- Outils moléculaires



DIAGNOSTIC DES RICKETTSIOSES

- Anapath / Immunohistochimie



- Culture cellulaire en tube bijoux
= Gold standard

The Best sample: ESCHAR



PCR – Culture - immunohistochemistry

La nouveauté 2011: écouvillon



Diagnosis of Rickettsioses from Eschar Swab Samples, Algeria

Nadjet Mouffok,¹
Cristina Socolovschi,¹
Anwar Benabdellah,
Aurelie Renvoisé,
Philippe Parola,
and Didier Raoult



Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 17, No. 10, October 2011

TRAITEMENT DES RICKETTSIOSES

Traitement **présumptif** avant confirmation diagnostique = Clinique +++

Rickettsioses à tiques:

Doxycycline 200 mg: 1 – 7 jours. Apyréxie en 48 h

Alternative: josamycine, nouveaux macrolides

! Chez l'enfant : forme severe = doxycycline !

PREVENTION DES RICKETTSIOSES

PAS de vaccin

**Prévention = Prévention contre
les piqûres de tiques**

**QUEL EFFICACITE DE LA DOXYCYCLINE
PRESCRIPTE POUR LA PROPHYLAXIE DU
PALUDISME?**

