

Author Manuscript

Faculty of Biology and Medicine Publication

This paper has been peer-reviewed but does not include the final publisher proof-corrections or journal pagination.

Published in final edited form as:

Title: [Q fever, a zoonosis often overlooked].

Authors: Delaloye J, Greub G

Journal: Revue medicale suisse

Year: 2013 Apr 24

Volume: 9

Issue: 383

Pages: 879-84

In the absence of a copyright statement, users should assume that standard copyright protection applies, unless the article contains an explicit statement to the contrary. In case of doubt, contact the journal publisher to verify the copyright status of an article.

Fièvre Q: une zoonose souvent méconnue

Julie Delaloye¹ et Gilbert Greub^{1,2}

¹Service des Maladies Infectieuses, Département de Médecine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne ; ² Institut de Microbiologie, Département des Laboratoires, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

* E-mail: Gilbert.Greub@chuv.ch, Téléphone : 0041 (0)21 314 49 79

1. Introduction

La fièvre Q est une zoonose causée par une bactérie Gram-négative intracellulaire stricte, *Coxiella burnetti*, responsable de manifestations cliniques aiguës et chroniques très variées¹. La fièvre Q a été décrite pour la première fois en 1935 sous le terme de « Query fever » lors d'une épidémie de maladie fébrile d'étiologie inconnue chez des employés d'un abattoir de Brisbane en Australie². Les animaux représentent le réservoir principal et la transmission aux hommes se fait généralement par inhalation d'aérosols contaminés. La fièvre Q aiguë est le plus souvent bénigne et de résolution spontanée, hormis chez des individus à risque de développer une infection chronique, dont la forme la plus fréquente, l'endocardite est grevée d'une mortalité de 25 à 60% en l'absence de traitement.

2. Bactériologie

Coxiella burnetti est un bacille de petite taille, intracellulaire strict, non coloré au Gram mais qui peut être mis en évidence par la coloration de Gimenez. Initialement faussement décrite dans l'ordre des rickettsies, la bactérie a été reclassifiée grâce aux études phylogénétiques fondées sur l'étude de l'ARN ribosomal 16S dans la subdivision gamma des Proteobactéries, proche du genre *Legionella*³. Après une entrée passive par endocytose dans sa cellule cible (monocyte, macrophage), *C.burnetti* survit et se multiplie dans le milieu acide du phagolysosome, formant ainsi une niche répliquative, protégée de l'action des antibiotiques⁴. Le cycle complexe de répliquacion comprend deux formes, la forme extracellulaire nommée SCV (small colony variant), produite par pseudo-sporulation et caractérisée par une faible activité métabolique, un faible taux de répliquacion et une stabilité dans l'environnement et la forme intracellulaire infectieuse nommée LCV (large colony variant), caractérisée par une activité métabolique et un taux de répliquacion intense, mais une faible résistance mécanique⁵. *C.burnetti* présente une variation antigénique liée à des modifications du lipopolysaccharide de surface (LPS),

capital pour le diagnostic sérologique qui permet de distinguer fièvre Q aigüe versus chronique. L'antigène de phase I, naturel et virulent, est retrouvé chez l'hôte infecté, tandis que l'antigène de phase II, non virulent, est obtenu après culture cellulaire de la bactérie. Lors d'une infection aigüe des anticorps dirigés contre l'antigène de phase II sont produits, tandis que dans l'infection chronique, des anticorps contre l'antigène de phase I sont synthétisés ⁶.

3. Epidémiologie, mode de transmission

La fièvre Q est une zoonose ubiquitaire dans le monde ; seule la Nouvelle Zélande en est exempte jusqu'à présent. De multiples épidémies ont été rapportées en Europe, notamment dans le sud de la France, aux Pays-Bas, en Grande-Bretagne et en Suisse, jusqu'à la récente épidémie de l'été 2012 dans le canton de Vaud, région de Lavaux (Table 1). L'homme est un hôte accidentel, le réservoir animal étant vaste et comprenant les mammifères domestiques (bovins, ovins, caprins, chiens, chats) et sauvages (renards, rongeurs), ainsi que les oiseaux. Les arthropodes et les amibes peuvent également être infectés ¹¹. *C. burnetti* est excrétée dans l'urine, les selles, le lait ainsi que le placenta et se localise préférentiellement dans l'utérus et les glandes mammaires des animaux infectés. Le plus souvent asymptomatique chez l'animal, l'infection peut toutefois se réactiver lors de la gestation, entraînant souvent des avortements. L'importante concentration de *C. burnetti* retrouvée dans le placenta des animaux infectés est à l'origine d'aérosols lors de la mise bas ⁷. Chez l'homme, le mode majeur de transmission résulte de l'inhalation d'aérosols contaminés (Table 2). La bactérie peut être propagée par le vent, si bien que des individus peuvent présenter la maladie sans qu'aucun contact direct avec un animal ne soit rapporté. L'ingestion de produits laitiers non pasteurisés représente un mode de contamination mineure, tandis que la transmission inter-humaine reste anecdotique. Un cas a été

documenté chez un obstétricien infecté lors de manoeuvres d'accouchement, et quelques cas de transmission par transfusion sanguine ont été rapportés ⁸. Les tiques peuvent transmettre l'infection aux animaux, rarement à l'homme ⁹. La fréquence de la maladie, le sexe ratio et l'âge de la population affectée varient selon les régions. Cependant, la maladie semble plus fréquente chez les hommes, touchant la tranche d'âge de 30 à 60 ans et rarement la population pédiatrique. Les hormones sexuelles paraissent jouer un rôle protecteur chez les femmes ¹⁰. Les facteurs de risque de la fièvre Q aiguë comprennent l'exposition professionnelle (éleveurs, vétérinaires, personnel de laboratoire) ou non professionnelle aux animaux infectés.

4. Histoire naturelle de la maladie et présentation clinique

La période d'incubation de la fièvre Q aiguë est comprise entre 10 et 17 jours¹⁰. Environ 60% des personnes infectées restent asymptomatiques, tandis que 40% d'entre elles vont développer une symptomatologie de fièvre Q aiguë, dont la présentation clinique peut être polymorphe. La majorité des personnes infectées présente un syndrome pseudo-grippal, d'évolution spontanément favorable, alors que 2 % développent une pneumopathie ou une hépatopathie (Figure 1) ¹¹. Les sujets avec valvulopathie, porteurs de prothèse vasculaire, les femmes enceintes ainsi que les personnes immuno-supprimées (infection HIV, splénectomie, diabète, cancer, traitement immunosuppresseurs) représentent une population à risque d'infection chronique.

Fièvre Q aiguë

La présentation clinique de l'infection aiguë est polymorphe et semble dépendre de la souche en cause. La forme la plus fréquente est une maladie fébrile d'apparition brutale associée à des céphalées intenses, des myalgies, des arthralgies et une toux sans pneumonie avec une guérison spontanée complète dans la majorité des cas après environ 2 à 14 jours. La pneumonie atypique représente un second tableau clinique fréquent, notamment dans la population âgée ou immuno-supprimée, et se

caractérise par une atteinte modérée des poumons, avec une toux non productive, des anomalies auscultatoires minimales et des signes radiologiques peu spécifiques souvent interstitiels. Un épanchement pleural ou une évolution vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS) restent toutefois possibles. Troisième tableau clinique majeur, le plus répandu à travers le monde et affectant une population jeune, l'hépatite granulomateuse se présente par l'augmentation isolée des transaminases, une hépatomégalie douloureuse ou plus rarement un ictère. Une atteinte cardiaque se produit dans environ 2% des cas, sous forme d'une péricardite ou d'une myocardite (0.6% des cas, première cause de décès)^{12,13}. Une atteinte neurologique sous forme de méningite aseptique, d'encéphalite, de méningo-encéphalite, de neuropathie périphérique, de polyradiculonévrite voire plus rarement neuro-oculaire (névrite optique) est rapportée dans 1% des cas. Finalement des lésions dermatologiques aspécifiques (rash, érythème noueux...), une atteinte rénale ou des atteintes ostéo-articulaires (arthrites, spondylodiscites) peuvent également survenir lors de l'infection aiguë.

La fièvre Q chez la femme enceinte est liée à un risque fœtal et maternel immédiats. Une symptomatologie de fièvre Q aiguë plus sévère et une augmentation du risque de passage à la chronicité sont rapportées chez la mère. Pour le fœtus, des avortements spontanés (100% au premier trimestre), un retard de croissance intra-utérin, la mort fœtale, l'oligoamnios et l'accouchement prématuré sont décrits¹⁴. Par ailleurs, l'absence de traitement engendre un risque augmenté d'avortements lors de grossesses futures, la bactérie restant localisée dans l'utérus et les glandes mammaires¹⁵.

Infection chronique

La fièvre Q chronique peut se développer des mois voire des années après l'infection aiguë et touche préférentiellement des sujets présentant des facteurs de risque (femmes enceintes, anomalies vasculaires ou valvulaires, immunosuppression). L'endocardite représente le tableau clinique le plus fréquent et le plus sévère de la

fièvre Q chronique, grevée d'une mortalité de 25 à 60% en l'absence de traitement. Le diagnostic est souvent tardif en raison de signes cliniques et biologiques peu spécifiques, d'hémocultures négatives et d'une échographie démontrant rarement des végétations. Une fièvre Q chronique doit donc être systématiquement évoquée devant une endocardite d'étiologie inconnue. Parfois, un agent d'endocardite classique (par ex. *Staphylococcus aureus*) peut surinfecter une endocardite due à *C. burnetti*, rendant ce diagnostic particulièrement difficile ¹⁶. L'infection endovasculaire (infection d'anévrisme, infection de prothèse vasculaire) est en fréquence le deuxième tableau clinique de la fièvre Q chronique, pouvant se compliquer de fistule intestinale ou de spondylodiscite, de mauvais pronostic en l'absence de traitement et pouvant requérir une intervention chirurgicale ¹⁷. D'autres manifestations plus rares de la fièvre Q chronique telles qu'une ostéomyélite, une hépatite, des pseudo-tumeurs spléniques ou pulmonaires, des maladies auto-immunes ainsi que des atteintes ostéo-articulaires ont été décrites ¹⁸. Un syndrome de fatigue chronique est également évoqué.

5. Diagnostic paraclinique

Les anomalies biologiques non spécifiques les plus fréquentes sont une thrombopénie, une augmentation des transaminases, une augmentation de la CRP et une augmentation de la vitesse de sédimentation. La créatine phosphokinase (CK) et la lactate déshydrogénase (LDH) peuvent être augmentées dans 20% des cas. Une atteinte rénale est fréquente. Par ailleurs, des anomalies immunologiques sous forme d'auto-anticorps sont parfois retrouvées dans la forme chronique ¹⁹. Le diagnostic spécifique repose essentiellement sur la sérologie et la biologie moléculaire (Table 3).

Sérologie

La sérologie par immunofluorescence indirecte (IFA) qui mesure les IgM, IgG et IgA contre les antigènes de phase I et II représente la méthode de référence pour le

sérodiagnostic de la fièvre Q ainsi que pour le suivi d'évolution de la maladie. La séroconversion s'observe en général entre 7 et 14 jours après l'apparition des symptômes. Des titres d'IgG supérieurs ou égaux à 200 et d'IgM supérieurs ou égaux à 50 contre les antigènes de la phase II signent l'infection aiguë²⁰. Une augmentation isolée des IgM >50 peut indiquer une infection débutante ou peut représenter un faux-positif et nécessite une seconde sérologie après 7 à 14 jours afin d'objectiver une éventuelle ascension des titres. En cas de fièvre Q chronique, le titre d'IgG contre les antigènes de la phase I sera supérieur ou égal à 800 et le taux d'IgA contre les antigènes de la phase I sera supérieur ou égal à 50²⁰.

Biologie moléculaire

L'amplification directe par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) à partir du sérum, de sang EDTA ou d'expectorations pour une suspicion de fièvre Q aiguë ou à partir de différents prélèvements (valve, anévrisme, placenta, biopsie hépatique...) pour la forme chronique est l'approche diagnostique la plus sensible et la plus spécifique pour le diagnostic d'infection à *C.burnetti*²¹. La PCR utilisée à Lausanne présente une sensibilité analytique inférieure à 10 copies et une spécificité de 100% (aucun faux positif sur plus de 3000 échantillons testés). Le délai de 7 à 14 jours entre la présentation clinique et l'apparition des anticorps dans le sérum représente un point faible du diagnostic sérologique et justifie l'utilisation de la PCR sur du sérum ou préférentiellement du sang EDTA. En effet, il a été constaté que la PCR sur ce type d'échantillon se positive avant la détection des anticorps, puis devient négative après leur l'apparition. La PCR sur sérum ou sang EDTA peut aussi être effectuée lors d'infection chronique endovasculaire.

Culture

La virulence de la bactérie étant élevée, sa culture, bien que fastidieuse, nécessite des conditions de laboratoire de sécurité de niveau P3. L'isolement de *C. burnetti* à partir d'échantillons biologiques est effectué par culture cellulaire sur des cellules

HEL (fibroblastes embryonnaires humains), les bactéries étant détectées par la coloration de Gimenez ou par immunofluorescence ²⁰.

Immuno-histochimie

La mise en évidence de *C.burnetti* dans les prélèvements biologiques est possible par immuno-histochimie ou par immunofluorescence directe avec des anticorps monoclonaux ou polyclonaux. Une atteinte granulomateuse (foie, myocarde, ganglion) peut être documentée par l'examen anatomo-pathologique des organes touchés lors de fièvre Q.

6. Traitement et prise en charge

En cas de diagnostic confirmé de fièvre Q aigüe, une échographie cardiaque doit être réalisée dans tous les cas à la recherche d'anomalies valvulaires, même minimales. Le traitement de référence de la fièvre Q aigüe symptomatique chez un patient sans facteur de risque est la doxycycline à la posologie de 200mg/j. Il n'existe pas d'essais cliniques randomisés pour déterminer la durée du traitement. Une durée de 14 à 21 jours ou jusqu'à 7 jours après l'apyrexie est actuellement proposée. Le co-trimoxazole doit être utilisé en cas d'allergie ou de contre-indications ²². Les fluoroquinolones sont une alternative fiable. Par ailleurs, les nouveaux macrolides (telithromycine) ont démontré une activité *in vitro* et sont une option intéressante. Chez l'enfant, la doxycycline est le traitement de choix, étant admis que l'âge n'est plus une contre-indication à ce traitement lors de fièvre Q aigüe. Chez la femme enceinte, un traitement par co-trimoxazole doit être administré, ceci jusqu'à l'accouchement ²³. Suite au traitement antibiotique de la fièvre Q aigüe, un suivi sérologique doit être effectué à 3 et 6 mois, afin de documenter un éventuel passage à la chronicité. Le traitement de la fièvre Q aigüe chez les patients avec une valvulopathie mise en évidence lors du bilan consiste en l'administration de doxycycline 200 mg/j et d'hydroxychloroquine 600mg/j pour 12 mois, afin de prévenir le développement d'une infection chronique (endocardite). L'utilisation conjointe

d'hydroxychloroquine permet une alcalinisation du lysosome et favorise ainsi l'activité bactéricide de la doxycycline inactive à pH acide ²⁴.

En cas de diagnostic de fièvre Q chronique, une échographie cardiaque (transthoracique puis transoesophagienne si la première est négative) doit être effectuée à la recherche d'une valvulopathie ou de végétations. En l'absence d'anomalies valvulaires, le bilan doit encore être complété par un CT-scan thoraco-abdominal ou un PET-CT à la recherche d'anévrismes vasculaires ou d'infections vasculaires. Si cet examen est négatif, et que le patient présente des anomalies de la fonction hépatique ou des douleurs osseuses, une biopsie hépatique à la recherche d'une hépatite et une IRM osseuse à la recherche d'une ostéomyélite doivent être encore effectuées. En cas de fièvre Q chronique (endocardite, infection vasculaire, hépatite, ostéite), un traitement par doxycycline 200mg/j et hydroxychloroquine 600mg/j doit être administré pour une durée minimum de 18 mois à 3 ans ²⁵. Une surveillance mensuelle (toxicité biologique, clinique, sérologie) doit être effectuée, de même que des dosages plasmatiques des médicaments, le taux de doxycycline devant être supérieur à 5 µg/ml, et celui d'hydroxychloroquine à 1±0.2 µg/ml (www.ifr48.com). Une surveillance ophtalmologique (fond d'œil vu l'effet secondaire sur la rétine de l'hydroxychloroquine) doit être effectuée chaque semestre. Par ailleurs, des conseils quant à une protection solaire (photosensibilité liée à la doxycycline) ainsi qu'une contraception efficace (doxycycline et hydroxychloroquine contre-indiquées pendant la grossesse) sont nécessaires. L'efficacité du traitement est jugée sur la diminution du titre d'anticorps d'au moins deux dilutions (IgG et IgA) à 12 mois. Seuls des titres en IgG de phase I inférieurs ou égaux à 400 permettent l'interruption du traitement (Figure 2).

7. Pathogenèse et biologie

C. burnetti possède un petit chromosome circulaire de 1'995'275 paires de bases, variable selon les souches. Par ailleurs, quatre types de plasmides facultatifs ont été identifiés, permettant de définir 4 génotypes, caractérisés par des variations du LPS, des cinétiques de croissance ainsi que du pouvoir pathogène⁴. *C. burnetti* survit dans l'environnement des macrophages en interférant avec les processus de la phagocytose, le trafic intracellulaire et le killing, permettant ainsi l'établissement d'une infection chronique. La survie en pH acide permet le passage des nutriments nécessaires à la croissance de la bactérie et la protège de l'effet des antibiotiques en modifiant leur action⁴. La détection de *C. burnetti* se fait initialement par les cellules immunitaires innées via les récepteurs Toll-like (TLRs). TLR4 reconnaît le LPS de la bactérie, tandis que TLR2 reconnaît le peptidoglycane²⁶. TLR4 participe en partie à la phagocytose de la bactérie, à la formation des granulomes et à la production des cytokines. TLR2 participe également à la formation des granulomes et à la production des cytokines. L'immunité cellulaire joue un rôle fondamental dans l'élimination de l'infection, grâce à la prédominance de la réponse TH1 et de la production d'IFN γ , qui participe au killing de la bactérie par les macrophages en restaurant la fusion du phagolysosome, en induisant la production du TNF et en favorisant l'apoptose des cellules infectées. Le passage à l'infection chronique est marqué par l'évolution vers une réponse immunitaire TH2, régulée par l'interleukine 10 (IL-10). L'IL-10 inhibe la production des cytokines pro-inflammatoires, favorise la réplication de la bactérie, et bloque la migration des cellules inflammatoires²⁷. L'IL-10 est produite en grande quantité dans l'infection chronique. Le risque de passage à la chronicité ainsi que le pronostic défavorable de la maladie sont liés à des taux élevés d'IL-10.

Récemment, des expériences *in vitro* ont suggéré un rôle potentiel des cellules T « Treg » dans l'évolution vers la fièvre Q chronique²⁸

8. Conclusion

La fièvre Q devrait être évoquée devant un état fébrile prolongé, une hépatite, une pneumonie ou une endocardite d'étiologie indéterminée. Le diagnostic repose surtout sur la PCR et la sérologie. La reconnaissance des facteurs de risque est essentielle afin d'administrer un traitement antibiotique adéquat pour une durée prolongée et prévenir ainsi le développement d'une fièvre Q chronique, dont le traitement reste difficile et le taux de mortalité élevé.

Implications pratiques

1. Une cytolysse hépatique dans le cadre d'un syndrome grippal doit faire évoquer une fièvre Q aiguë.
2. Une exposition à des ruminants est rarement retrouvée à l'anamnèse des patients infectés par *Coxiella burnetti* malgré le rôle de ces animaux comme source d'épidémie.
3. L'infection chronique par *Coxiella burnetti* se caractérise par une réponse inflammatoire de type TH2 avec des taux élevés d'IL-10.
4. La fièvre Q doit systématiquement faire partie du diagnostic différentiel des endocardites à hémocultures négatives.
5. La guérison d'une fièvre Q chronique est difficile à déterminer et se fonde sur une baisse du titre IgG anti-phase I <1/800.
6. Une fièvre Q chronique doit être suivie par un infectiologue spécialiste.

1. Angelakis E, Raoult D. Q Fever. *Vet Microbiol* 2010;140:297-309.
2. Derrick EH. The course of infection with *Coxiella burnetii*. *Med J Aust* 1973;1:1051-7.
3. Stein A, Saunders NA, Taylor AG, Raoult D. Phylogenetic homogeneity of *Coxiella burnetii* strains as determined by 16S ribosomal RNA sequencing. *FEMS Microbiol Lett* 1993;113:339-44.
4. Ghigo E, Pretat L, Desnues B, Capo C, Raoult D, Mege JL. Intracellular life of *Coxiella burnetii* in macrophages. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1166:55-66.
5. Heinzen RA, Hackstadt T, Samuel JE. Developmental biology of *Coxiella burnetii*. *Trends Microbiol* 1999;7:149-54.
6. Hackstadt T, Williams JC. Biochemical stratagem for obligate parasitism of eukaryotic cells by *Coxiella burnetii*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981;78:3240-4.
7. Million M, Lepidi H, Raoult D. [Q fever: current diagnosis and treatment options]. *Med Mal Infect* 2009;39:82-94.
8. Hogema BM, Slot E, Molier M, et al. *Coxiella burnetii* infection among blood donors during the 2009 Q-fever outbreak in The Netherlands. *Transfusion* 2012;52:144-50.
9. Nett RJ, Book E, Anderson AD. Q Fever with unusual exposure history: a classic presentation of a commonly misdiagnosed disease. *Case Rep Infect Dis* 2012;2012:916142.
10. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, et al. Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:109-23.
11. **Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 2005;5:219-26.
12. Levy PY, Carrieri P, Raoult D. *Coxiella burnetii* pericarditis: report of 15 cases and review. *Clin Infect Dis* 1999;29:393-7.
13. Fournier PE, Etienne J, Harle JR, Habib G, Raoult D. Myocarditis, a rare but severe manifestation of Q fever: report of 8 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:1440-7.
14. *Baud D, Greub G. Intracellular bacteria and adverse pregnancy outcomes. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1312-22.
15. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Q Fever during pregnancy: a cause of poor fetal and maternal outcome. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1166:79-89.
16. Kaech C, Raoult D, Greub G. Incidental live-saving polymerase chain reaction in a case of prosthetic valve dual-pathogen endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008;47:144.
17. Wegdam-Blans MC, Vainas T, van Sambeek MR, et al. Vascular complications of Q-fever infections. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:384-92.
18. *Wegdam-Blans MC, Kampschreur LM, Delsing CE, et al. Chronic Q fever: review of the literature and a proposal of new diagnostic criteria. *J Infect* 2012;64:247-59.
19. Sanmarco M, Soler C, Christides C, et al. Prevalence and clinical significance of IgG isotype anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome: a comparative study with anticardiolipin antibodies. *J Lab Clin Med* 1997;129:499-506.
20. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol* 1998;36:1823-34.
21. Fenollar F, Raoult D. Molecular diagnosis of bloodstream infections caused by non-cultivable bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30 Suppl 1:S7-15.
22. Raoult D. Treatment of Q fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1733-6.
23. Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. *Clin Infect Dis* 2007;45:548-55.
24. Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001;33:312-6.
25. *Raoult D, Houpikian P, Tissot Dupont H, Riss JM, Arditi-Djiane J, Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch Intern Med* 1999;159:167-73.

26. **Capo C, Mege JL. Role of innate and adaptive immunity in the control of Q Fever. *Adv Exp Med Biol* 2012;984:273-86.
27. Amara AB, Bechah Y, Mege JL. Immune Response and *Coxiella burnetii* Invasion. *Adv Exp Med Biol* 2012;984:287-98.
28. Layez C, Brunet C, Lepolard C, et al. Foxp3(+)CD4(+)CD25(+) regulatory T cells are increased in patients with *Coxiella burnetii* endocarditis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012;64:137-9.

* à lire

**à lire absolument

Figure 1

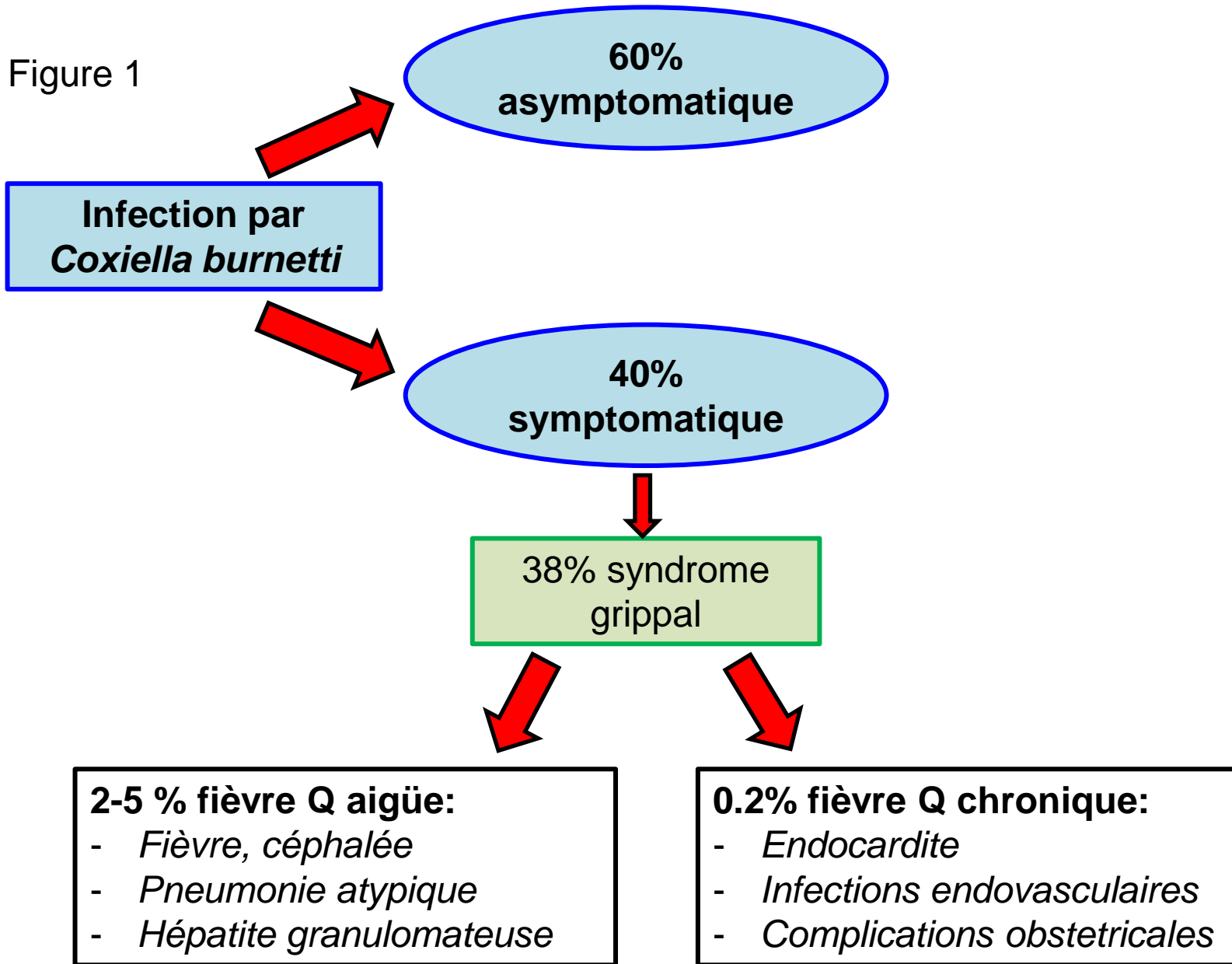


Table 1. Quelques épidémies de fièvre Q documentées en Europe durant ces 30 dernières années

Epidémies
1. Val de Bagnes (Suisse), 1983 415 cas
2. West Midlands (Angleterre), 1989 147 cas
3. Briançon (France), 1996 29 cas
4. Drôme (France), 2000 10 cas
5. Chamonix (France), juin 2003 92 cas
6. Hollande, 2007-2011 > 4000 cas
7. Lavaux (Suisse), 2012 14 cas

Table 2. Principaux modes de transmission de *Coxiella burnetti*, adapté de [22]

Mode de transmission:

1. Aérosols contaminés

- Principal mode de contamination
- Contact direct avec des animaux (produits de mise bas)
- Contact indirect avec des animaux (laine, laboratoire*)
- Dissémination par le vent

2. Voie orale

- Mode de transmission mineur en Suisse
- Ingestion de produits laitiers non pasteurisés

3. Voie percutanée

- Mode de transmission rare
- Piqure de tiques

4. Transmission interhumaine

- Anecdotique
- Manœuvres obstétricales, autopsies, transfusions, congénital

5. Transmission sexuelle

- Exceptionnelle

* p. ex: laboratoire de pathologie vétérinaire, laboratoire d'analyse du lait,...

Table 3

Méthodes diagnostiques

1. Sérologie par immunofluorescence indirecte :

- Variation antigénique liée à une modification du LPS
- Séroconversion 2-3 semaines après le début des symptômes cliniques
- Distinction entre la forme aiguë versus chronique

Anticorps contre antigène phase II

IgG

≥ 200

IgM

≥ 50

Fièvre Q aiguë

Anticorps contre antigène phase I

IgG

≥ 1:800

Fièvre Q chronique

2. Biologie moléculaire: amplification génomique d'ADN par PCR

- Aiguë: sérum ou sang EDTA, échantillons d'expectorations
- Chronique:
 - atteinte endovasculaire: valves cardiaques, prothèses, sang EDTA/sérum
 - placenta
 - atteinte hépatique: biopsie foie

3. Immuno-histochimie

- Sur des fragments biopsiques
- Immunoperoxydase p. ex (anticorps mono-, polyclonaux)

4. Culture cellulaire

- Réalisée uniquement dans certains laboratoires (risque infectieux, faible sensibilité, intracellulaire strict)
- Culture sur lignées de fibroblastes pulmonaires embryonnaires humains (HEL)

Figure 2

Fièvre Q aiguë:
(sans facteurs de risques)

Doxycycline 100 mg 2x/j
(14-21 j)

Sérologie 3 et 6 mois
Fièvre Q chronique?

Fièvre Q aiguë:
(avec facteurs de risques)

Doxycycline 100 mg 2x/j
(12 mois)
+
Hydroxychloroquine
200 mg 3x/j
(12 mois)

Sérologie, toxicité,
taux médicamenteux
mensuels

Fièvre Q chronique:

- Endocardite
- Infection vasculaire
- Hépatite chronique
- Forme rare

Doxycycline 100 mg 2x/j
(18 mois-3 ans)
+
Hydroxychloroquine
200 mg 3x/j
(18 mois-3 ans)

Sérologie, toxicité,
taux médicamenteux
mensuels

Fièvre Q et grossesse:

- Co-trimoxazole jusqu'au terme
- Sérologie mensuelle et lors de grossesse ultérieure
- Après terme: sérologie et traitement de doxycycline et hydroxychloroquine si fièvre Q chronique

IgG phase I à 18 mois

$\geq 1:800$
Poursuite
traitement

$< 1:800$
Stop traitement,
suivi sérologique

Figure 3

