

Fièvre Q

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Texte écrit le 14/02/2017

1- Introduction

La fièvre Q ou fièvre du Queensland est une zoonose cosmopolite atteignant principalement les personnes travaillant avec les animaux. L'infection est due à une bactérie intracellulaire : *Coxiella burnetii*.

Elle a été rapportée pour la première fois en 1937 à Brisbane en Australie par Edward Derrick chez des employés des abattoirs. Elle a été appelée « la fièvre des abattoirs », puis « Query fever » (query, signifiant « question »). La fièvre Q a une distribution mondiale, mais épargne la Nouvelle-Zélande, grand pays d'élevage, pourtant voisin de l'Australie.

Sa fréquence est mal connue, sauf dans les pays où elle est soumise à une surveillance épidémiologique.

2. Bactériologie

Coxiella burnetii ne fait plus partie de l'ordre des Rickettsiales, même si elle partage certaines caractéristiques avec les bactéries du genre *Rickettsia*. *C. burnetii*, fait actuellement partie du genre *Coxiella*, de l'ordre des Legionellales et de la famille des Coxiellaceae.

C. burnetii est une bactérie intracellulaire stricte, colorée par la méthode de Gimenez, mesurant 0,3 à 1 µm. Elle a la propriété de se multiplier dans les phagolysosomes intracellulaires. Elle peut y persister longtemps et échapper ainsi aux mécanismes de défenses immunitaires. La bactérie a la capacité de pseudosporulation, qui lui confère une grande résistance aux agents chimiques (formol, alcool, phénol) et à la chaleur (elle survit 30 minutes à 60°C).

C. burnetii est caractérisée par sa variation antigénique, appelée variation de phase, faisant varier la structure de son lipopolysaccharide (LPS) : la phase I virulente présente un LPS lisse et la phase II, moins virulente, un LPS rugueux. Cette variation de phase est importante en sérologie et vient en support au diagnostic pour la différenciation entre fièvres Q aiguë et chronique chez l'homme.

Ces dernières années ont vu se développer le séquençage des génomes des différentes souches de *Coxiella* et les méthodes de typage moléculaire de la bactérie. Le nombre de génomes de *C. burnetii* séquencés s'élève à 32. Les méthodes de génotypage sont importantes pour distinguer les isolats de *C. burnetii*. La différenciation entre souches et l'utilisation des marqueurs épidémiologiques sont la base de l'épidémiologie moléculaire permettant l'identification des sources des épidémies de fièvre Q. *C. burnetii* est un agent de bioterrorisme de classe B.

3. Epidémiologie

3.1. Réservoirs

C. burnetii peut infecter de nombreux mammifères domestiques (bovins, ovins, chevaux, chameaux, chiens, chats, lapins), mais aussi sauvages (cervidés, ours, renards, marsupiaux, rongeurs), les mammifères marins, mais aussi les oiseaux ainsi que les arthropodes en particulier les tiques.

Les élevages de ruminants domestiques sont le plus souvent à l'origine des contaminations humaines. Les animaux contaminés ne présentent pas de signes d'infection, mais la maladie, bien qu'asymptomatique, peut entraîner chez les femelles des avortements, une prématurité ou un faible poids de naissance. En Europe, 90% des fièvres Q ont comme source de contamination les produits de brebis et de chèvres. *C. burnetii* est excrété dans le placenta, les arrière-faix, les fèces et le mucus vaginal aussi bien lors d'avortements que lors des mises bas normales. La bactérie est également excrétée dans le lait.

C. burnetii a été isolé chez plusieurs espèces de tiques, tiques dures (*Amblyomma*, *Dermacentor*, *Rhipicephalus*, *Hyalomma*) et tiques molles (*Ornithodoros*). Les tiques transmettent *C. burnetii* d'animal à animal et entretiennent l'infection dans les populations animales, réservoir de la fièvre Q.

Les rats ne représentent pas un grand risque de transmission, mais ils maintiennent la bactérie dans les fermes

3.2. Modes de contamination

Le mode de contamination essentiel chez l'homme est la voie aérienne qui peut avoir lieu sur de longues distances, jusqu'à 40 km, favorisée par le vent. La principale source d'infection est constituée par le bétail, au contact de mammifères nouveau-nés, du placenta ou de la laine contaminée. La fièvre Q se présente souvent comme une maladie professionnelle. La voie respiratoire par l'inhalation d'aérosols est une voie d'inoculation importante (litières, poussières d'étables ou de bergeries). Il y a un risque de contamination par la consommation de lait cru ou de produits à base de lait cru. D'autres modes de contamination sont évoqués : transfusion sanguine, inhalation d'aérosols lors d'accouchements de femmes infectées, voie transplacentaire responsable d'infections congénitales, voie sexuelle, piqûres de tiques.

3.3. Groupes à risque

Il y a une prépondérance masculine liée aux facteurs épidémiologiques (contact avec le bétail). Les personnels des fermes, des abattoirs, de laboratoires, d'industries laitières, les vétérinaires sont particulièrement exposés. Il en est de même des personnels de laboratoire.

L'immunodépression est un facteur de risque (infection à VIH/Sida en particulier chez les porteurs de prothèse valvulaire ou de valvulopathie, hémodialysés, splénectomisés, femmes enceintes, ...)

4- Clinique

La fièvre Q peut se manifester sous une forme aiguë ou chronique. Après une incubation de 10 à 17 jours, 40% des personnes infectées font une forme aiguë, et, parmi les personnes infectées, 1 à 5% évoluent vers une forme chronique.

4.1. Forme aiguë

Le début est marqué par un syndrome pseudo-grippal avec fièvre, frissons, sueurs, asthénie, anorexie, céphalées, myalgies. Le pouls est dissocié.

L'évolution est variable. Il existe des formes fébriles pures qui durent 1 à 3 semaines. Il existe des formes cliniques avec manifestations pulmonaires, hépatiques, cutanées, digestives, neurologiques, cardiaques... Des anomalies hématologiques (anémie hémolytique, hyperleucocytose, thrombopénie) peuvent être observées.

Une pneumopathie peut faire évoquer le diagnostic de fièvre Q. Le malade présente une toux non productive et de la fièvre. A l'auscultation, on peut percevoir des râles crépitants uni- ou bilatéraux. La radiographie pulmonaire objective une pneumopathie interstitielle uni ou bilatérale, siégeant plus volontiers au niveau des lobes inférieurs. La durée de symptômes varie de 10 à 90 jours. Des formes sévères peuvent être observées évoluant vers une détresse respiratoire, souvent sur des terrains à risque.

L'atteinte hépatique peut être asymptomatique et dépistée par la biologie : élévation isolée des transaminases (surtout de la SGPT), de la gamma GT. Les formes symptomatiques se manifestent par une hépatomégalie, des douleurs de l'hypocondre droit, un ictère. Des formes prolongées ont été rapportées, témoin d'une granulomatose hépatique qui doit faire rechercher une fièvre Q. L'atteinte hépatique peut être isolée ou associée à une atteinte pulmonaire.

On note souvent un exanthème maculo-papuleux ou purpurique. Les manifestations digestives (nausées, vomissements), neurologiques (méningite, encéphalite, méningo-encéphalite) sont rares, ainsi que les atteintes cardiaques (myocardites, péricardites).

La maladie guérit rapidement sans séquelles sous antibiothérapie. En l'absence de traitement, elle devient chronique et de pronostic réservé.

4.2. La forme chronique

Elle est définie par une évolution supérieure à 6 mois à partir de la date de début des symptômes. L'endocardite est la forme la plus fréquente, pouvant apparaître jusqu'à 20 ans après une fièvre Q aiguë chez des patients présentant des facteurs de risque : valvulopathie pré-existante, anévrysme artériel, prothèse vasculaire artérielle, immunodépression. Elle peut se révéler par des complications (insuffisance cardiaque, embolies artérielles, ...) ou par une fièvre, une asthénie et un syndrome

inflammatoire. L'échographie cardiaque par voie trans-thoracique est essentielle au diagnostic, mais les végétations sont souvent de petite taille et peuvent passer inaperçues.
D'autres formes chroniques ont été rapportées : hépato-splénomégalie, glomérulonéphrite...
Des lymphomes ont été rapportés chez des patients ayant des antécédents de fièvre Q.

4.3. La fièvre Q chez la femme enceinte

Chez la femme enceinte, la fièvre Q peut provoquer des foetopathies sévères : mort in utero, prématurité, retard de croissance intra-utérin. Le risque d'évolution vers une forme chronique est important et les rechutes lors des grossesses ultérieures sont fréquentes.

4.4. La fièvre Q chez l'enfant

Les signes cliniques sont souvent discrets, limités à une fièvre, des céphalées, des signes digestifs et un exanthème maculo-papuleux.

5. Diagnostic

Le diagnostic repose sur la culture qui nécessite des milieux cellulaires (laboratoire de type P3), sur la sérologie (immunofluorescence indirecte [IFI], ELISA) et sur la biologie moléculaire (RT-PCR), très sensible et très spécifique.

La sérologie est la méthode diagnostique la plus utilisée en routine dans les formes aiguës. Les IgM de phase II apparaissent vers le 10^{ème} jour pour culminer vers la 4^{ème} semaine et disparaître vers le 4^{ème} mois. Le seuil de positivité est de 1/50. Les IgM de phase I apparaissent un peu plus tard et restent inférieures en titre à celles de la phase II. Les IgG de phase II apparaissent au cours de la deuxième semaine et persistent plusieurs années, le seuil de positivité est de 1/200. Les IgG de phase I ne s'élèvent pas ou de façon tardive. Une infection aiguë peut être diagnostiquée si un taux important d'anticorps contre la phase II (titres en IgM \geq 50 et en IgG \geq 200) est détecté. En cas de taux inférieurs, il faut pratiquer deux sérologies à 3 semaines d'intervalle pour évaluer la cinétique des anticorps, une multiplication par 4 du taux des IgG de phase II étant compatible avec une forme aiguë. Dans les formes chroniques, des critères autres que sérologiques ont été proposés. Des anticorps principalement dirigés contre la phase I, un titre persistant contre ceux-ci \geq 1/800 et un cadre clinique probant sont indicatifs de la pathologie chronique.

Un contrôle sérologique à trois mois et à six mois après traitement d'une forme aiguë nécessite, si les IgG en phase I sont $>$ 800, un bilan cardiologique.

A noter que les valeurs seuil sérologiques ont été déterminées en 1994.

Actuellement, la RT-PCR permet de diagnostiquer plus rapidement une fièvre Q en particulier au cours des premiers jours d'évolution.

Les méthodes de génotypage permettent de distinguer les isolats de *C. burnetii* et l'identification des souches des épidémies de fièvre Q.

6. Traitement

Le traitement fait appel à l'antibiothérapie : les cyclines sont l'antibiotique de référence.

Dans les formes aiguës, la doxycycline est prescrite à la posologie de 200 mg/j pendant 3 semaines ou jusqu'à une semaine après l'apyrexie. En cas de contre-indication aux cyclines, les fluoroquinolones, la rifampicine sont une alternative. Les macrolides sont peu efficaces (l'érythromycine est inefficace in vitro).

Dans les formes chroniques, le traitement associe doxycycline 200 mg/j et un anti-inflammatoire : hydroxychloroquine (Plaquenil®) 600 mg/j pendant 18 mois au minimum. En cas d'atteinte valvulaire, de prothèse artérielle ou d'anévrisme aortique, le traitement doit associer tétracyclines et anti-inflammatoire pendant 6 mois.

Chez la femme enceinte, il faut proposer pendant toute la grossesse un traitement par cotrimoxazole ou rifampicine jusqu'à l'accouchement pour protéger le fœtus.

Chez l'enfant, le traitement par cotrimoxazole est prescrit avant 8 ans.

7. Prévention

La diffusion de la bactérie par les poussières contaminées rendent toute protection autour d'un foyer difficile à mettre en place. Les sujets à risque et les femmes enceintes doivent éviter d'être exposés.

L'antibioprophylaxie n'est pas recommandée, sauf en cas de bioterrorisme. Un vaccin australien est disponible, le Q-VAX®, et proposé depuis 2010 aux personnes à risque de contracter une fièvre Q.

8. La fièvre Q sous les tropiques.

La fièvre Q a été décrite partout à travers le monde (à l'exception de la Nouvelle-Zélande). L'absence de déclaration obligatoire, la prédominance des formes asymptomatiques, le polymorphisme clinique, la difficulté du diagnostic sont responsables d'une sous-estimation de la maladie. Les articles sur la fièvre Q en zones tropicales sont rares, souvent anciens et donnent des résultats parcellaires, basés sur la sérologie.

La fièvre Q existe en Afrique, où la maladie a été détectée chez l'homme et dans un large éventail d'espèces animales, mais la séroprévalence varie avec les espèces et la zone géographique. Des cas de fièvre Q sont observés chez des voyageurs au retour des tropiques (par ex. : au Kenya dans la réserve du Massaï Mara).

La fièvre Q existe en Asie, comme en témoignent les cas rapportés à Taïwan, où les formes hépatiques semblent prédominantes

La fièvre Q existe dans l'océan Indien : deux cas ont été rapportés à l'île de la Réunion en 2007. Des enquêtes sérologiques chez des animaux d'élevage ont montré des prévalences élevées (73% en 1998).

La fièvre Q n'aurait jamais été observée en Océanie, tant chez l'homme que chez les animaux. Elle est par contre connue chez les animaux aux Antilles.

C'est en Guyane française que la fièvre Q pose sous les tropiques un problème majeur de santé. Elle a été rapportée dès 1950. Seuls des cas sporadiques ont été recensés jusqu'en 1996, puis un étude menée de 1996 à 2005 a montré une incidence annuelle très élevée, variant entre 37 et 150 cas/100 000 habitants, comparée à l'incidence de 0,32 cas/100 000 en France métropolitaine. Depuis, plusieurs études ont montré que la fièvre Q en Guyane a des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et génotypiques particulières. Son incidence très élevée n'est pas retrouvée dans les pays voisins de la région amazonienne, soit que la Guyane soit une exception épidémiologique, soit que la maladie soit sous-estimée en Amérique du sud. La forme pulmonaire représente plus de 90% des fièvres Q symptomatiques. La recherche d'un portage chez des animaux est négative, sauf chez un paresseux à trois doigts (*Bradypus tridactylus*) positif en PCR. Les cas humains identifiés par PCR sont dus au génotype MST 17, qui n'a pas été détecté dans d'autres souches de *C. burnetii* et qui provoque une forte réponse immunitaire.

La Fièvre Q en Guyane française prouve que la fièvre Q représente une menace réelle pour la santé humaine dans le monde. Des études sur la prévalence de la maladie doivent être menées sous les tropiques, et en particulier en Afrique, pour estimer la proportion de la fièvre Q dans les maladies fébriles chez l'homme

Références

- Baret M, Klement E, Dos Santos G et al. Pneumopathie à *Coxiella burnetii* au retour de Guyane française. *Bull Soc Pathol Exot* 2000 ; 93 : 325-327.
- Chang K, Yan J-J, Lee H-C. et al. Acute hepatitis with or without jaundice : a predominant presentation of acute Q fever in southern Taïwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2004 ; 37 : 103-108.
- Raoult D, Marrie TJ, Mege JL - Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis*. 2005 ; 5 : 219-226.
- Tissot-Dupont H, Vaillant V, Rey S, Raoult D - Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak. *Clin Infect Dis*. 2007 ; 44 : 232-237.
- Artagnan M, Moiton MP, D'Ortenzio E, Gaüzère BA. La fièvre Q à La Réunion : maladie émergente ou diagnostic émergent. *Bull Soc Pathol Exot* 2008 ; 101 : 129.
- Million M, Lepidi H, Raoult D - Fièvre Q : actualités diagnostiques et thérapeutiques. *Med Mal Infect*. 2009 ; 39 : 82-94.
- Hansmann Y. Fièvre Q. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Maladies infectieuses; 8-037-I-10, 2009
- Mahamat A, Edouard S, Demar M et al. Unique clone of *Coxiella burnetii* causing severe Q Fever, French Guiana. *Emerging Infectious Diseases* 2013 ; 19 : 1102-1104.
- Vanderburg S, Rubach MP, Halliday JL et al. Epidémiologie de l'infection à *Coxiella burnetii* en Afrique : une revue systématique OneHealth. *PLoS Trop Dis*, 2014 ; 8 : e2787.

- Eldin C, Perreal C, Mahamat A, Djossou F, Edouard S, Raoult D. Antibiotic susceptibility determination for six strains of *Coxiella burnetii* MST 17 from Cayenne, French Guyana. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46 : 600-602.
- Melenotte C, Million M, Audoly G et al. B-cell non Hodgkin lymphoma linked to *Coxiella burnetii*. *Blood* 2016 ; 127 : 113-121.
- Boarbi S, Frelin D, Mon M. *Coxiella burnetii*, agent de la fièvre Q. *Revue canadienne de microbiologie* 2016 ; 62 : 102-122.