

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2018

### **THESE** **POUR LE DIPLOME D'ETAT** **DE DOCTEUR EN MEDECINE** **(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 21 décembre 2018 à Poitiers  
par Virginie Gadouin

Description d'une épidémie humaine de Fièvre Q survenue dans les Deux-Sèvres en 2017

#### COMPOSITION DU JURY

**Président :**

- Madame le Professeur France ROBLOT

**Membres :**

- Monsieur le Professeur Nicolas LEVEQUE
- Monsieur le Professeur Marc PACCALIN

**Directeur de thèse :**

- Monsieur le Docteur Simon SUNDER

*Le Doyen,*

Année universitaire 2018 - 2019

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (surnombre jusqu'en 08/2018)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en détachement)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (surnombre jusqu'en 12/2017)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne (émérite à/c du 25/11/2017)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (surnombre jusqu'en 08/2018)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

**Maîtres de Conférences des Universités-  
Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie (mission 09/2017 à 03/2018)
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur des universités de médecine générale**

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

**Maître de conférences des universités de médecine générale**

- BOUSSAGEON Rémy (disponibilité de 10/2017 à 01/2018)

**Professeurs associés de médecine générale**

- BIRAULT François
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry

**Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- SIMMONDS Kevin, maître de langue étrangère

**Professeures émérites**

- DORE Bertrand, urologie (08/2020)
- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2020)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2020)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2020)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2019)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (émérite à/c du 25/11/2017 – jusque 11/2020)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2018)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2020)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

**Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale



## Remerciements

**A Madame le Professeur France ROBLOT**, Professeur des universités, Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers, chef du service des maladies infectieuses et tropicales. Vous me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

**A Monsieur le Professeur Nicolas LEVEQUE**, Professeur des universités de virologie. Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury et d'avoir fait preuve de patience et de compréhension pendant l'organisation de ma soutenance.

**A Monsieur le Professeur Marc PACCALIN**, Professeur des universités, Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers, chef du service de gériatrie. Je vous remercie d'avoir participé à ma formation pendant mon semestre en gériatrie, et d'avoir accepté malgré le court délai d'être membre de ce jury.

**A Monsieur le Docteur Simon SUNDER**, Praticien Hospitalier au CH de Niort, chef du service des maladies infectieuses et tropicales. Merci de m'avoir proposé ce sujet, merci pour ta patience malgré mes nombreuses interrogations, pour ton investissement, ton accompagnement dans ce travail ainsi que pour ton aide pour concrétiser mes projets professionnels.

**A la médecine de Bressuire**, Dr B. KARABETSOS, Dr O. VOICU, Dr H. DEVAUCHELLE, Dr D. RANGASAMY, tous les paramédicaux, qui m'ont formée pendant un semestre et ont confirmé ma volonté de travailler en équipe au sein d'un centre hospitalier. Et surtout au Dr A. KARABETSOS, pour sa persévérance, son enthousiasme, sa confiance qui vont me permettre de débiter ma carrière dans les meilleures conditions.

**A la future équipe médicale et paramédicale** de médecine ambulatoire de Faye l'Abbesse dans laquelle il est déjà agréable de travailler.

**Au Dr Lureau**, médecin biologiste au CH de Niort, qui s'est rendu disponible pour me communiquer des résultats manquants et envoyer des analyses supplémentaires.

**A Mme Bernadou**, qui m'a transmis rapidement l'enquête menée par la Cire NA.

**A mes maîtres de stages**, qui ont tous participé à ma formation et toujours avec gentillesse et professionnalisme. Merci à Véronique et Anabèle qui ont toujours eu à cœur de me transmettre leurs connaissances pendant mon semestre en maladies infectieuses.

**A mes parents**, sans qui je ne serais pas là, à écrire cette thèse. Merci pour votre amour. Vous m'avez toujours guidée, encouragée, soutenue, été présents à tout moment. **A mon frère Kévin**, j'espère que nous continuerons à partager des moments complices. Merci pour les longues soirées où vous m'avez aidée à réviser ou juste attendue pendant que je travaillais, par solidarité. Nous avons réussi ces études soudés, en famille.

**A mon parrain**, mon second papa, Sylvie, Fanny et Florian qui m'ont épaulée et avec qui j'ai partagé des moments et des repas bretons réconfortants telle une vraie famille.

**A mes grands-mères, et ma tante**, merci pour ces beaux souvenirs d'enfance. Votre regard me rend plus fière, et j'espère que mes papis ont le même d'où ils me voient. Merci **à Ali** de faire désormais partie de la famille et merci **à Mme Gaillard** qui m'a accueillie et avec qui j'ai passé de très bons moments pendant un semestre.

**A mes amis**, malgré la distance, nous passons toujours d'aussi bons moments.

**A mes co-internes**, merci à Anaïs, Florie, Eloïse, Lucille, Camille, Marie, Alice, Sophie et Sylvain, pour ces partages de connaissances, d'écoute, d'anecdotes et de rires.

**A ma belle-famille**, qui m'a toujours encouragée et s'est adaptée à mes études et leurs contraintes.

**Enfin, à Jonathan**, déjà 7 ans que nous nous supportons. Ton amour, ton soutien, ta force de caractère que tu essaies de partager avec moi et aussi ta patience, m'ont permis de réaliser tout ce chemin, m'ont aidée à fournir plus d'efforts de jours en jours. Et voilà, nous y sommes, à l'aube de notre vraie vie de couple et de famille.

# Sommaire

Abréviations .....	7
Introduction .....	8
Matériel et Méthodes .....	17
Résultats .....	22
1. Caractéristiques et prise en charge initiale des cas de FQ .....	23
2. Description du suivi et de l'évolution des cas de FQ .....	27
3. Résultats de l'enquête menée par la Cire NA .....	29
Discussion .....	31
Conclusion .....	36
Références bibliographiques .....	37
Annexes .....	40
Résumé .....	46
Serment .....	47

## Abréviations

ACC : Anticoagulant circulant

Ac : Anticorps

ADN : Acide désoxyribonucléique

CH : Centre hospitalier

Cire NA: Cellule d'intervention en région Nouvelle Aquitaine

CNR : Centre national de référence

CVAGS : Cellule de veille d'alerte et gestion sanitaire

ESA : Epidémiologie et surveillance en santé animale

ETO : Echographie trans-œsophagienne

ETT : Echographie trans-thoracique

FdR : Facteur de risque

FQ : Fièvre Q

FQA : Fièvre Q aiguë

GDS : Groupement de défense sanitaire

HCSP : Haut conseil de santé publique

IFI : Immunofluorescence indirecte

Ig : Immunoglobuline

IM : Insuffisance mitrale

IPF : Infection persistante focalisée

PCR : Polymérase chain réaction

SAPL : Syndrome des antiphospholipides

TCA : Temps de céphaline activée

TEP : Tomographie par émission de positons

UGPL : Unités de liaison aux phospholipides de l'immunoglobuline G

## Introduction

La Fièvre Q est une zoonose dont l'agent causal est *Coxiella burnetii*. Il s'agit d'un petit bacille à Gram négatif dont le développement est obligatoirement intracellulaire. Ses cellules cibles sont les monocytes - macrophages et sa multiplication se fait dans le phagolysosome en milieu acide. Son cycle infectieux comporte une forme intracellulaire, mais aussi une forme extracellulaire par pseudo sporulation, ce qui lui confère une grande résistance dans le milieu extérieur. Cette bactérie est considérée très résistante à la chaleur, la pression, la dessiccation. Des durées de survie prolongées ont été observées, plus importantes en milieu sec qu'en milieu humide : 150 jours (5 mois) dans le sol, près de 2 ans (586 jours) dans des excréments de tiques desséchés, 7 jours dans de l'eau ou du lait à température ambiante. On considère que *C. burnetii* survit aussi à de nombreux antiseptiques et désinfectants aux concentrations habituelles. (1–3)

En France, les animaux d'élevage (ovins, caprins et bovins) constituent le principal réservoir animal de la bactérie. Les tiques et, plus rarement, les animaux domestiques (chats, chiens, lapins,..) peuvent également en être porteurs. *C. burnetii* est excrétée principalement dans les produits de parturition, mais aussi dans les urines, les fèces et le lait. Chez l'animal, notamment dans les élevages porteurs de la bactérie, l'infection peut être responsable d'avortements, d'infertilité, de naissances de mort-nés ou de métrites.

La résistance de *C. burnetii* sous forme pseudo-sporulée peut être responsable d'une contamination de l'environnement des élevages. Les vents peuvent être responsables d'une dispersion à distance de particules contaminées par *C. burnetii*. Une dissémination passive distante ou non est également possible si des bactéries sont transportées par l'intermédiaire de vecteurs autres que l'air : vêtements, véhicules de transport d'animaux, épandage de fumiers, ballots de laines. Plusieurs estimations des distances de diffusion aéroportée de *C. burnetii* ont été effectuées lors d'investigations d'épidémies humaines. Elles sont très variables, allant de 400 m à 40 km, en fonction de la topographie (plaine ou zone montagneuse) et des conditions de vents et d'humidité. (3,4)

La principale voie de transmission à l'homme se fait par inhalation de particules contaminées aérosolisées. La transmission par piqûre de tique a été

décrite (co-infections par *C. burnetii* et d'autres pathogènes transmis par les tiques comme *Borrelia burgdorferi*, par exemple). Aucune transmission alimentaire par consommation de produits laitiers n'a été démontrée.

La Fièvre Q humaine est une pathologie ubiquitaire. Sa prévalence et son incidence en France sont sous-estimées du fait d'un sous-diagnostic de l'infection et de l'absence de déclaration obligatoire. L'incidence annuelle est estimée à 2,5 cas pour 100 000 habitants pour la Fièvre Q aiguë (FQA). La répartition géographique est cependant très hétérogène, corrélée avec la densité des élevages de ruminants principalement. (5,6)

Après une période d'incubation d'environ 2 à 3 semaines, la Fièvre Q peut chez l'homme être asymptomatique (environ 60% des cas) ou symptomatique (FQA, environ 40% des cas).

Les symptômes peuvent être très polymorphes. Les présentations les plus fréquentes (cadres nosologiques) sont :

- La fièvre nue : les patients présentent une hyperthermie, qui peut parfois être persistante plusieurs semaines, souvent accompagnée d'un syndrome pseudo-grippal.
- La forme hépatique : cytolysse hépatique modérée le plus souvent associée à un syndrome fébrile.
- La forme pulmonaire : pneumopathie avec toux et parfois une dyspnée, associée à une hyperthermie. Un foyer pulmonaire peut être perçu à l'auscultation et/ou retrouvé à l'imagerie (radiographie pulmonaire ou tomodensitométrie).
- La forme hépato-pulmonaire : association des deux tableaux précédemment cités.
- Plus rarement, ont été décrites des atteintes neuro-méningées, oculaires ...

L'infection par *C. burnetii* peut se présenter dans 1 à 5% des cas sous la forme d'une infection persistante focalisée (IPF), anciennement appelée Fièvre Q chronique. Elle se développe d'emblée ou quelques mois après une FQA (qui peut alors être passée inaperçue). (Figure 1 et tableau 1)

La forme d'IPF la plus fréquente est l'endocardite infectieuse (80%) suivie par les atteintes endovasculaires. On décrit également des atteintes ostéo-articulaires et ganglionnaires.(2)

L'IPF à *C. burnetii* est une infection potentiellement grave, qui surviendrait principalement chez des patients présentant un ou des facteurs de risque tels que :

- valvulopathies : principalement bicuspidie aortique, prolapsus de la valve mitrale, insuffisance ou rétrécissement valvulaire > grade II, présence de prothèse(s) valvulaire(s) cardiaque(s),
- anévrismes des gros vaisseaux, présence de prothèse(s) vasculaire(s)
- une immunodépression sévère : Greffé, chimiothérapie, VIH : CD4<200, corticothérapie (selon le CNR). (7)

Le développement d'un syndrome des antiphospholipides au décours d'une FQA a récemment été décrit comme significativement associé à la survenue d'une endocardite dans les semaines suivant l'épisode aigu (seuil d'IgG anticardiolipines retenu > 75 UGPL). Il a également été mis en évidence une relation dose-dépendante entre les taux d'IgG anticardiolipines et la survenue d'une thrombose.(8,9)

Les données de la littérature concernant l'impact de la Fièvre Q chez la femme enceinte sont très discordantes. Le risque de complications obstétricales (prématurité, avortements, retard de croissance intra utérin, hydramnios) pendant la grossesse d'une patiente présentant une FQA est mal connu. Il en est de même pour l'évaluation du risque d'évolution vers une IPF chez la mère.

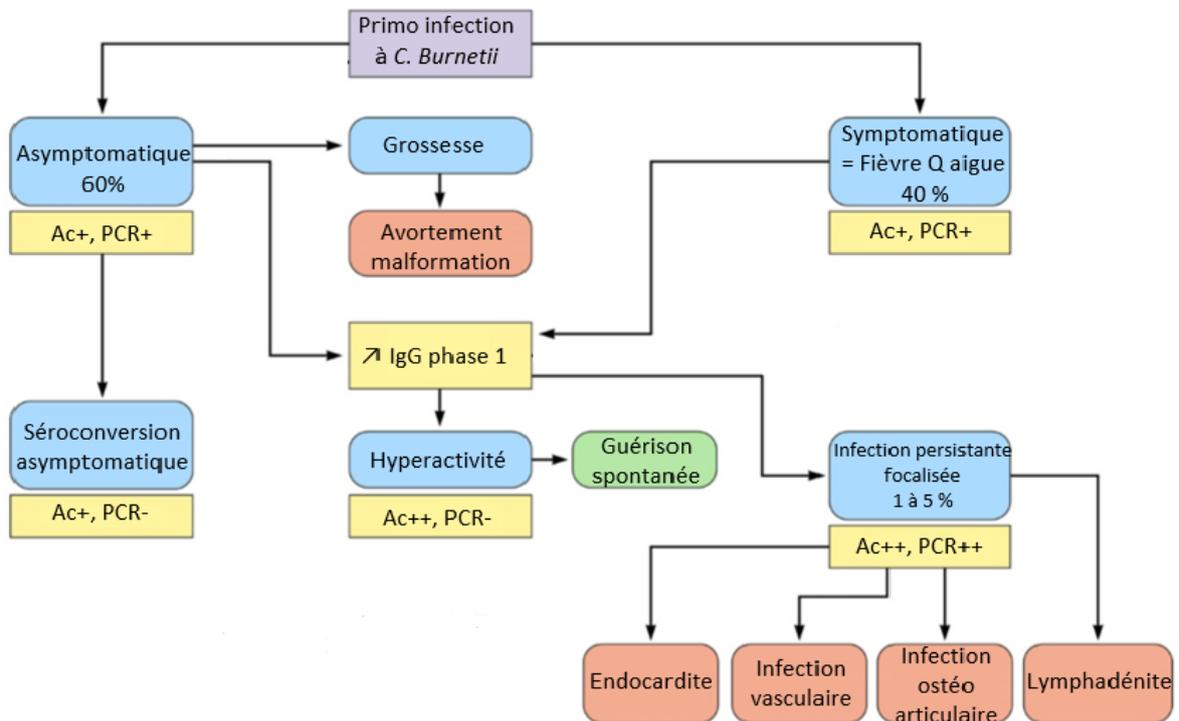


Figure 1 : Histoire naturelle de l'infection par *Coxiella burnetii*.(1)

Le diagnostic de la Fièvre Q repose essentiellement sur deux outils biologiques :

1. Le diagnostic sérologique dont la méthode de référence est l'immunofluorescence indirecte (IFI), basée sur la réaction des anticorps de l'échantillon avec les antigènes de phase I et II fixés à la surface d'une lame. Elle donne donc le titre en IgG et IgM pour les Ag de phase I et de phase II.

Au cours de l'histoire naturelle de l'infection, la réponse immunitaire sera initialement dirigée contre les antigènes de phase II. Secondairement, la réponse immunitaire ciblera les antigènes de phase I. Les IgM sont détectables pendant quelques semaines ou au plus quelques mois. Les IgG apparaissent un peu plus tard mais peuvent persister pendant des années, parfois à vie. La sérologie peut être positive d'emblée, cependant en cas de négativité, il est important de la contrôler à distance (2 à 3 semaines, voire plus) à la recherche d'une séroconversion. (10)

L'utilisation d'antigènes en phase I et II et le dosage d'IgM et d'IgG peut donc être utile pour différencier infections « aiguës » et « chroniques ». Le taux d'IgG de phase I fait ainsi partie des critères pour le diagnostic des endocardites à *C. burnetii* (critères de Duke modifiés), des infections persistantes vasculaires et des infections sur prothèses articulaires. Un taux d'IgG de phase I  $\geq 6400$  est considéré par le CNR

comme un critère majeur et un taux d'IgG de phase I  $\geq 800$  comme un critère mineur (annexe 1).

2. Le diagnostic bactériologique direct par technique d'amplification génique (*polymérase chain réaction* PCR). Celle-ci permet de détecter directement l'ADN de *C. burnetii* sur différents prélèvements (sanguin, tissu valvulaire, vasculaire, matériel prothétique, prélèvement osseux, abcès ...)

Le diagnostic de FQA repose essentiellement sur la sérologie (présence d'IgM +/- IgG de phase II, ou bien mise en évidence d'une séroconversion), la PCR plasmatique pouvant être également positive à ce stade.

En cas de suspicion d'IPF à *C. burnetii*, d'autres examens complémentaires peuvent être indiqués.

En cas de suspicion d'endocardite infectieuse, le CNR recommande la réalisation d'une échographie trans-œsophagienne (ETO), puis si celle-ci est non contributive, d'un TEP scan à la recherche d'un foyer profond (cardiaque, vasculaire, osseux). Ceci sera notamment motivé pour le CNR en cas de titre d'IgG de phase I élevé ( $\geq 800$  selon la technique du CNR) et/ou d'un terrain à risque. Le TEP scan prend une place de plus en plus importante dans l'aide au diagnostic d'IPF. Il entre d'ailleurs dans les critères diagnostics d'endocardite, d'infection vasculaire, d'infection ostéo-articulaire ou de lymphadénite à *C. burnetii*. (Annexe 1)(11,12)

Critères	Diagnostic
Fièvre, hépatite et ou pneumonie avec critère microbiologique (Phase II IgG $\geq 200$ et phase II IgM $\geq 50$ , séroconversion, ou une PCR positive sur le sang/serum et pas d'endocardite)	Fièvre Q aiguë
<ul style="list-style-type: none"> <li>• IgG anticardiolipine positif,</li> <li>• IgM anticardiolipine positif,</li> <li>• TCA allongé (ratio &gt; 1.5)* OU</li> <li>• Anticoagulant lupique</li> </ul>	Fièvre Q aiguë avec marqueur SAPL
Antécédent de rhumatisme articulaire aigu, bicuspidie, cardiopathie congénitale, valve prothétique, insuffisance ou rétrécissement $\geq$ grade II, prolapsus valvulaire mitral	Valvulopathie significative
Greffé, chimiothérapie, HIV < 200 CD4, leucose, corticothérapie	Immunodépression sévère
Femme enceinte asymptomatique avec sérologie avec IgG phase II $\geq 200$ ET IgM phase II $\geq 50$	Primo-infection <i>Coxiella burnetii</i> asymptomatique lors de la grossesse

\* chez un patient sans anticoagulants

Tableau 1 : Critères de diagnostic et de prise en charge d'une FQA du CNR. (7)

Le CNR recommande la pratique systématique d'une échographie trans-thoracique (ETT) pour chaque patient chez qui il est diagnostiqué une FQA. Celle-ci a pour but de dépister une éventuelle valvulopathie qui serait un facteur de risque d'évolution vers une IPF, tout particulièrement si l'âge est supérieur à 40 ans et le sexe est masculin. Cette recommandation fait l'objet de débats. En effet, de récentes publications d'équipes néerlandaises, dans les suites de l'épidémie survenue aux Pays Bas, suggèrent que l'absence de réalisation d'une ETT au cours d'une FQA n'impacte pas le risque de survenue d'une endocardite infectieuse au décours. (13,14) Les recommandations émises par le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) en 2013 n'ont pas pu se prononcer quant à la réelle pertinence de cette pratique. (3)

La prise en charge thérapeutique de la FQA symptomatique repose sur la doxycycline à la posologie de 200 mg par jour pendant 14 à 21 jours. En cas d'évolution spontanément favorable avec apyrexie, aucun traitement n'est indiqué.

En cas de FQA survenant chez un patient présentant un facteur de risque d'évolution vers une IPF (valvulopathie significative ou terrain d'anévrisme ou de prothèse vasculaire), le CNR recommande une antibioprophylaxie en associant de l'hydroxychloroquine et de la doxycycline pendant 12 mois.(8,15,16) Le HCSP dans ses recommandations de 2013 n'a pas pu statuer sur le bénéfice de ce traitement préventif et son indication est à discuter au cas par cas avec un spécialiste en maladies infectieuses. Les hollandais n'ont pas encore pris de décision définitive non plus sur cette antibioprophylaxie. Du fait de la gravité potentielle d'une IPF si elle n'est pas traitée, ils reconnaissent un éventuel intérêt à cette stratégie mais sa durée et ses indications doivent être précisées. Ils mettent en balance les risques inhérents à un traitement prolongé, notamment en termes de toxicité. (14,17)

Une association de doxycycline et d'hydroxychloroquine est également recommandée par le CNR pour les FQA associées à un SAPL, et ceci jusqu'à disparition des marqueurs biologiques de SAPL. (Tableau 2) (18)

Diagnostic	Traitement (D: doxycycline, P: Plaquenil, B: Bactrim)
<b>P1A0:</b> Fièvre Q aiguë sans valvulopathie avec apyrexie spontanée	Pas de traitement
<b>P1A1:</b> Fièvre Q aiguë fébrile	D 21 jours
<b>P1APL:</b> Fièvre Q aiguë avec marqueur SAPL*	DP jusqu'à disparition des marqueurs SAPL (IgG aCL & IgM aCL négatifs ET normalisation TCA / absence anticoagulant lupique)
<b>P1B:</b> Fièvre Q aiguë avec valvulopathie significative**	DP 12 mois
<b>P1C:</b> Fièvre Q aiguë immunodéprimé sévère***	D seule tant que dure l'immunodépression

\* Critère biologique du syndrome des antiphospholipide: IgG anticardiolipine (IgG aCL) positif, IgM anticardiolipine (IgM aCL) positif, TCA allongé (ratio>1.5) chez un patient sans anticoagulants, anticoagulant lupique

\*\* Antécédent de rhumatisme articulaire aigu, bicuspidie, cardiopathie congénitale, valve prothétique, insuffisance ou rétrécissement  $\geq$  grade II, prolapsus valve mitrale.

\*\* Greffé, chimiothérapie, HIV < 200 CD4, leucose, corticothérapie.

Tableau 2 : Recommandations de traitement d'une Fièvre Q aiguë selon le CNR.

Pour les IPF, l'association de doxycycline et d'hydroxychloroquine est le traitement de référence, pour une durée minimale de 18 mois. Une prise en charge chirurgicale peut également être indiquée, notamment en cas d'infection vasculaire. (Tableau 3)

Diagnostic	Traitement (D: doxycycline, P: Plaquenil, B: Bactrim)
<b>P2A:</b> Endocardite possible ou certaine sans matériel	DP 18 mois Pas d'indication chirurgicale infectieuse. Si chirurgie, attendre 3 semaines de traitement
<b>P2B :</b> Endocardite possible ou certaine avec matériel	DP 24 mois Pas d'indication chirurgicale infectieuse*. Si chirurgie, attendre 3 semaines de traitement
<b>P2ID:</b> Endocardite possible ou certaine chez immunodéprimé**	D seule tant que dure l'immunodépression (durée minimale 18 mois si valve native 24 mois si valve prothétique)
<b>P3A:</b> Infection vasculaire sans matériel	DP 18 mois Chirurgie systématique pour ablation du tissu vasculaire infecté après 1 mois de traitement
<b>P3B:</b> Infection vasculaire avec matériel	DP 24 mois Ablation du matériel infecté systématique après 1 mois de traitement

\* Si pacemaker, faire PET-TDM. Si PET-TDM + sur le boîtier, changement du boîtier après un mois de traitement. Si PET-TDM + sur sondes intra-cavitaires, pas d'ablation immédiate ; nouveau PET-TDM après 2 mois de traitement. Avis d'expert si persistance de l'hyperfixation.

\*\* Greffé, chimiothérapie, HIV < 200 CD4, leucose, corticothérapie.

Tableau 3: Recommandations de prise en charge thérapeutique des endocardites et infections endovasculaires du CNR. (7)

Plusieurs épidémies humaines de Fièvre Q ont été décrites dans le passé. (Tableau 4)

En France, l'épidémie la plus importante fut celle de Chamonix en 2002 : 132 cas humains avaient alors été rapportés. Les investigations épidémiologiques humaines et animales avaient permis de formuler l'hypothèse d'une transmission aéroportée à partir de troupeaux d'élevage au moment de la transhumance.(19)

Lieu de l'épidémie	Période de survenue	Nombre de cas identifiés	Origine de l'épidémie évoquée
<b>Briançon (20)</b>	Mars à juin 1996	29 cas	Abattoir
<b>Marseille (4)</b>	Décembre 1998 à janvier 1999	7 cas	Elevage d'ovins et mistral
<b>Montoisson (21)</b>	Octobre à décembre 2000	10 cas	Epannage à partir d'élevages infectés
<b>Chamonix(19)</b>	Juin à septembre 2002	132 cas	Transhumance d'ovins
<b>Florac(22)</b>	Mars à mai 2007	21 cas	Elevage d'ovins
<b>Hautes Alpes(23)</b>	Avril à août 2008	12 cas	Ancien abattoir
<b>Cholet (24)</b>	Février 2009	50 cas	Abattoir
<b>Vaucluse, Drôme(25)</b>	Mai à juin 2014	46 cas	Visite d'une ferme ovine
<b>Indre(26)</b>	Mars à juillet 2017	15 cas confirmés 14 cas suspectés	Ferme ovine pendant période agnelage

Tableau 4 : Epidémies de Fièvre Q en France depuis 1996 (4,19–26)

Une épidémie de plus grande ampleur est survenue aux Pays Bas avec plus de 4000 cas entre 2007 et 2010 dans le sud-est du pays (province du Noord Brabant). Son origine est probablement multifactorielle :

- intensification des élevages dans des bâtiments ouverts et situés à proximité des villes. Le nombre de chèvres a été multiplié par 100 ces 20 dernières années et le nombre d'animaux par exploitation a triplé depuis 1995.
- conditions météorologiques avec des périodes de sécheresse favorisant la survie de *C. burnetii* dans l'environnement.
- souche potentiellement à forte capacité de dissémination. (27)

La Fièvre Q est fréquemment observée dans les Deux-Sèvres. Entre avril et juin 2017, plusieurs cas ont été diagnostiqués dans le service des maladies infectieuses du CH de Niort, faisant suspecter un phénomène épidémique. L'objectif de ce travail est de décrire l'épidémie humaine survenue et le suivi des patients au décours ainsi que de rendre compte des résultats de l'enquête épidémiologique menée par la Cire Nouvelle Aquitaine.

## Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective d'une cohorte composée des cas de FQ diagnostiqués au CH de Niort lors de l'épidémie survenue à partir d'avril 2017.

Une épidémie est définie par la survenue d'un nombre de cas pour une maladie donnée, plus élevé qu'attendu, et ceci sur une période donnée, un endroit donné et parmi un groupe de personnes donné. Afin de confirmer le phénomène épidémique et sa période, le nombre et la répartition mensuelle des cas de FQ humaine diagnostiqués au CH de Niort en 2017 a été comparé avec celui des années précédentes (2010 à 2015). (28)

### Définition de cas :

Les cas retenus sont les patients qui ont présentés des symptômes évocateurs de FQ apparus durant la période épidémique en 2017, avec confirmation microbiologique du diagnostic. Le diagnostic microbiologique était retenu si une sérologie (réalisée à Niort et/ou au CNR) était positive d'emblée ou en cas de séroconversion, ou si une PCR revenait positive sur un prélèvement sanguin ou tissulaire.

### Diagnostic sérologique :

- Technique du CNR :
  - taux d'IgG de phase II  $\geq 200$  et/ou taux d'IgM de phase II  $\geq 50$  en faveur d'une FQA
  - Taux d'IgG de phase I  $\geq 800$ , faisant suspecter une IPF. (10)
- Technique employée au laboratoire du CH de Niort (coffret « *C. burnetii* » de Eurobio) :
  - seuil de positivité des IgG et/ou IgM en phase I et II au 1/ 128<sup>ème</sup>
  - positivité des IgM +/- d'IgG en phase II en faveur d'une FQA

En cas de négativité de la première sérologie, une sérologie de contrôle était effectuée à distance de la première (2 à 3 semaines) pour rechercher une séroconversion.

En cas de positivité ou de résultat douteux de la technique employée au CH de Niort, la sérologie était envoyée au CNR.

#### Forme clinique :

Nous avons conservé les définitions décrites dans l'introduction pour les différents cadres nosologiques.

#### Facteurs de risque d'exposition à *C. burnetii*:

Etait considéré comme à risque d'exposition à *C. burnetii* tout patient travaillant au contact d'élevages (ovins, caprins, bovins), habitant en milieu rural proche d'exploitations animales ou ayant des activités (de loisirs ou professionnelles) de plein air.

#### Facteurs de risque d'IPF :

Tous les patients connus pour avoir dans leurs antécédents une valvulopathie significative (bicuspidie aortique, prolapsus de la valve mitrale, insuffisance ou rétrécissement valvulaire > grade II), un anévrisme des gros vaisseaux, la présence de prothèse(s) valvulaire(s) cardiaque(s) ou vasculaire(s), ou ayant une immunodépression sévère ont été définis à risque d'IPF.

#### Marqueurs de SAPL :

- TCA allongé (résultat exprimé par le ratio :  $TCA_{\text{patient}}/TCA_{\text{témoin}}$ ), avec deux niveaux retenus d'allongement :
  - TCA > 1.2 (seuil standard en France d'allongement du TCA)
  - TCA > 1.5 (seuil des recommandations du CNR comme marqueur de SAPL)
- Présence ou non d'anticoagulant circulant (ACC) de type lupique
- Recherche et dosage des IgG anticardiolipines :
  - absence définie par un taux < 10 UGPL
  - douteux défini par un taux compris entre 10 et 40 UGPL
  - présence définie par un taux > 40 UGPL

*UGPL* = unité GPL, correspond à une concentration d'aCL de 1 µg/ml

## Recueil des données initiales

Toutes les informations concernant l'histoire de la maladie, la présentation clinique initiale, les outils diagnostiques utilisés, le traitement initié ainsi que les données démographiques avec les lieux de résidence, d'exercice professionnel, les métiers et les activités pratiquées ont été extraites de l'analyse rétrospective des dossiers médicaux.

## Recueil du suivi médical :

Le suivi des patients au décours du diagnostic de FQ a été le suivant :

- 2 à 4 semaines après le diagnostic ou l'initiation du traitement pour une suspicion de FQ : consultation médicale avec examen clinique (évolution de la symptomatologie, recherche de signes faisant suspecter une complication), réévaluation du traitement, contrôle de la sérologie si besoin notamment pour rechercher une séroconversion en cas de première sérologie négative, contrôle biologique de l'évolution des paramètres inflammatoires, hépatiques, et des marqueurs de SAPL.
- A 3 mois, 6 mois et 12 mois de l'épisode aigu : consultation médicale avec examen clinique (évolution des symptômes, état général, recherche de signes évoquant une complication vers une IPF), contrôles de la sérologie pour la surveillance des IgG de phase I et évaluer leur cinétique, dosage des marqueurs de SAPL +/- PCR *C. burnetii* plasmatique en fonction de l'évolution sérologique.

Différentes évolutions ont alors été définies :

- Evolution favorable : disparition complète des symptômes associée à l'absence de complication clinique et/ou biologique.
- Evolution défavorable : Sur le plan clinique, complication, aggravation des symptômes ou séquelles. Sur le plan biologique, persistance ou récurrence d'un syndrome inflammatoire, d'une PCR positive ou des marqueurs de SAPL.
- Syndrome de fatigue post infectieux : persistance de symptômes subjectifs (asthénie, troubles de la concentration, troubles du sommeil ...) à distance de l'épisode infectieux, non causé par une autre comorbidité. Le syndrome de fatigue post-infectieux était défini comme chronique quand il persistait plus de 6 mois après la fin du traitement de l'épisode aigu. (29,30)

## Investigations menées par la Cellule d'Intervention Nouvelle Aquitaine (Cire NA)

Nos données ont été complétées par une enquête épidémiologique menée par la Cellule d'Intervention en région Nouvelle Aquitaine (Cire NA), en lien avec la CVAGS (Cellule de Veille d'Alerte et Gestion Sanitaire).

Un questionnaire exploratoire a été réalisé par téléphone pour recenser les données sociodémographiques des cas et des informations sur leurs expositions (itinéraires de déplacements, activités extérieures de loisir, contact avec des animaux, lieu de travail ou domicile proche d'un élevage, voyage, consommation de produits fermiers au lait cru).

Les cas retenus pour cette enquête répondaient aux définitions :

- Un cas probable a été défini comme toute personne résidant ou ayant séjourné à Niort ou dans un rayon de 20 km dans le mois précédent la date de début des signes et ayant présenté entre le 15 avril 2017 et le 16 juin 2017 une symptomatologie évocatrice de FQ (syndrome "pseudo-grippal", pneumonie, hépatite sans ictère), et sans diagnostic alternatif.
- Un cas confirmé a été défini comme toute personne résidant ou ayant séjourné à Niort ou dans un rayon de 20km dans le mois précédent la date de début des signes, ayant présenté entre le 15 avril 2017 et le 16 juin 2017 une symptomatologie évocatrice de Fièvre Q et ayant une confirmation sérologique en IFI avec les antigènes phase II : immunoglobuline M (IgM) et/ou immunoglobuline G (IgG) validée par le CNR des Rickettsies.

Les cas répondant à la définition de cas probable avec une sérologie positive pour Fièvre Q par le laboratoire du CH de Niort mais infirmée par le CNR, ont été exclus de cette enquête.

La Cire NA a également analysé des données météorologiques et vétérinaires :

- Recueil de données fournies par Météo France et Atmo Nouvelle-Aquitaine, Air Pays de la Loire concernant les conditions météorologiques et la qualité de l'air. Ceci a permis une étude des températures, de l'humidité, de la vitesse et de la direction des vents dans le niortais pendant les 6 semaines précédant l'apparition des symptômes des premiers cas.

- Questionnaire d'enquête épidémiologique vétérinaire mené par le groupement de défense sanitaire (GDS) France en collaboration avec la Plateforme d'épidémiosurveillance en santé animale (Plateforme ESA).
- Recherche de signes cliniques de Fièvre Q récente ou passée dans les élevages (avortements, naissance de morts nés, etc.) et d'informations sur les pratiques d'élevages (les périodes de mises-bas, épandage de fumiers et la fréquentation de pâtures).

Des prélèvements microbiologiques (prise de sang pour sérologie, éventuellement réalisation de PCR quantitative (qPCR) à la recherche d'ADN de *C. burnetii* sur écouvillons vaginaux des femelles) ont été réalisés dans certains élevages définis par des critères précis (ovins et caprins uniquement dans une zone de 4 Km autour des cas humains ; troupeaux d'au moins 5 animaux ou ayant eu des mises-bas en 2017, ou élevages dans lesquels du fumier a été stocké ou épandu dans la zone d'exposition pendant la période à risque). Des prélèvements environnementaux ont également été effectués (poussières pour analyse par qPCR).

# Résultats

En 2017, 21 cas de FQ humaine ont été diagnostiqués au CH de Niort. Parmi eux, 19 sont survenus entre le 15/04/2017 et le 23/06/2017 (période définie comme épidémique). En comparaison, 39 cas ont été diagnostiqués entre 2010 et 2015, soit une moyenne de 6,5 cas par an. (Figures 2 et 3)

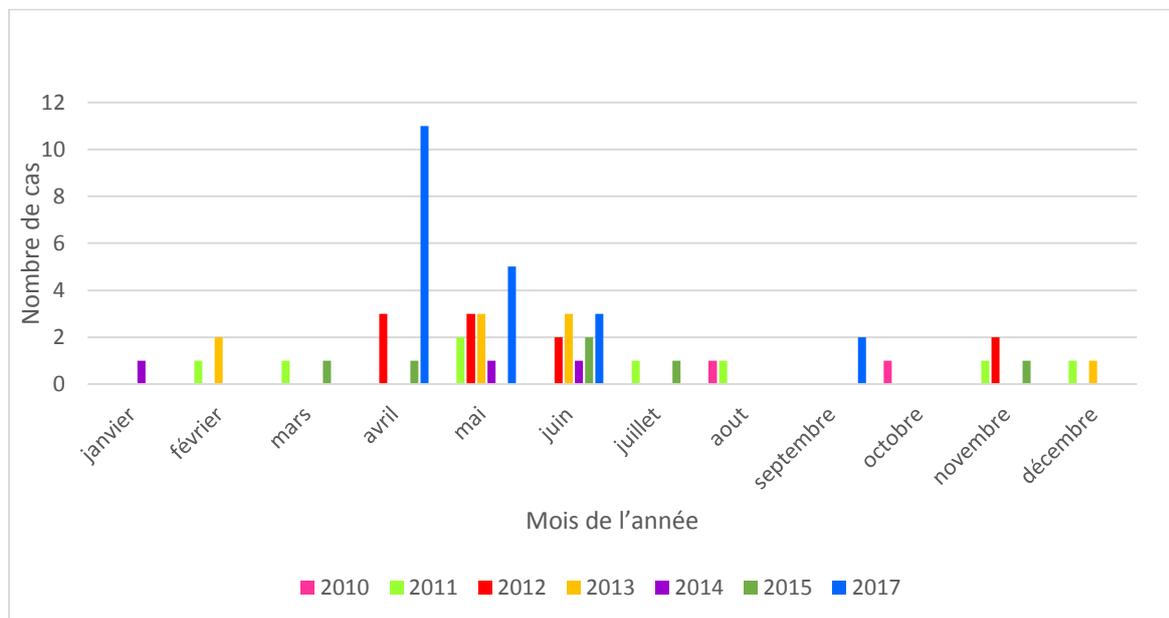


Figure 2 : Distribution mensuelle des cas de Fièvre Q (mois de survenue des symptômes) de 2010 à 2015 et en 2017

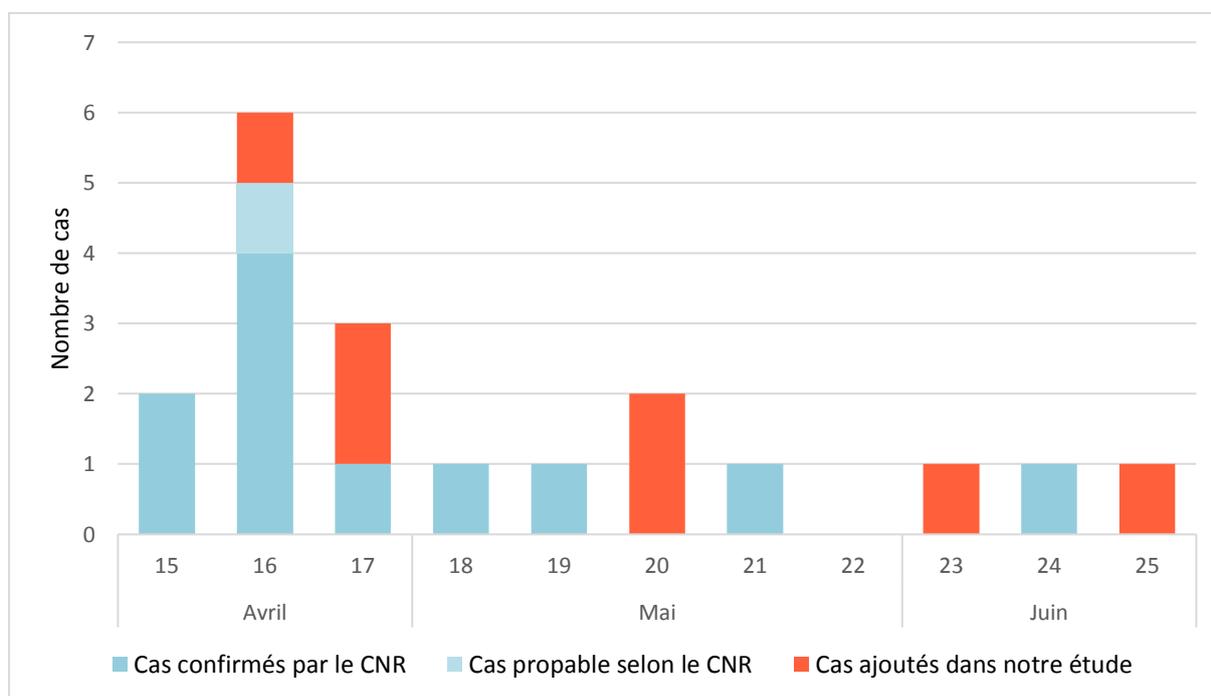


Figure 3 : Courbe épidémique des cas de FQ en 2017 sur la période épidémique en fonction de la date d'apparition des premiers symptômes.

## 1. Caractéristiques et prise en charge initiale des cas de FQ

### Caractéristiques des cas (tableau 5)

L'âge moyen des patients était de 41,8 ans (avec une médiane de 43 ans). Le sexe ratio homme/femme était de 8,5 (17 hommes et 2 femmes). Huit cas présentaient au moins un facteur de risque d'exposition et 1 seul cas un facteur de risque d'infection persistante focalisée.

La principale présentation clinique était hépatique pour 13 cas (68,4%), 3 patients ont présenté une forme hépato pulmonaire, 1 patient une forme pulmonaire, 1 patient une forme grave avec atteinte hépatique et défaillance multi viscérale et 1 cas a été considéré comme une endocardite possible.

Ce patient présentait initialement une forme hépatique avec découverte d'un souffle d'insuffisance mitrale minime. La première sérologie était alors négative. Puis, il a présenté à 13 jours des premiers symptômes, alors qu'il recevait de la doxycycline depuis 8 jours, une diplopie avec découverte d'un nodule cotonneux et hémorragie en regard de l'œil gauche. Le diagnostic de FQ est alors confirmé avec une franche séroconversion. Les explorations réalisées (ETT, ETO, TEP scan et coroscanner) n'ont pas permis de confirmer le diagnostic d'endocardite infectieuse. Le TCA initial était normal, mais au moment de la survenue de la diplopie, celui-ci était ascensionné à 1,95 avec présence d'un ACC. La PCR sur sang total était négative. Les recherches d'Ac anticardiolipines (IgM et IgG) et d'anti B2GP1 étaient négatives. Il a été décidé d'instaurer un traitement d'endocardite par doxycycline + hydroxychloroquine pour 18 mois. Sous ce traitement, le TCA s'est normalisé et l'ACC a disparu.

### Diagnostic biologique

Tous les cas ont été confirmés sérologiquement par la technique du laboratoire du CH de Niort soit d'emblée (6 cas) soit par séroconversion observée (13 cas).

Sur 13 patients ayant eu une PCR plasmatique au moment du diagnostic, 2 étaient positives (15,4%).

Le délai moyen entre la date de survenue des premiers symptômes et celle du diagnostic sérologique était de 21,2 jours avec une médiane de 21 jours.

Sur les 19 cas diagnostiqués, la sérologie faite au CNR était :

- pour 11 cas en faveur d'une FQA de façon concomitante à celle réalisée au CH de Niort (dont 2 PCR positives),
- pour 3 cas, négative au moment de la confirmation sérologique au CH de Niort, avec un diagnostic sérologique finalement confirmé sur une sérologie ultérieure mais donc de façon retardée,
- pour 5 cas, négative au moment de la confirmation sérologique au CH de Niort (3 sérologies positives d'emblée et 2 séroconversions) et sans contrôle ultérieur au CNR, celui-ci ne validant alors pas le diagnostic.

#### Analyse des marqueurs de SAPL :

Sur les 19 cas, 14 cas avaient un TCA supérieur à 1,2 au moment du diagnostic dont 5 cas pour lesquels il était supérieur à 1,5.

Un ACC a été recherché pour 18 patients. Celui-ci est revenu positif pour 11 patients, dont 2 n'avaient pas d'allongement du TCA associé.

La recherche d'IgG anticardiolipines a été effectuée pour 15 patients, elles se sont avérées présentes dans 1 cas et douteuses pour 5 cas. Le patient avec présence d'IgG anticardiolipines avait un ACC et un TCA supérieur à 1.5. Les 5 patients ayant un résultat rendu douteux pour le dosage des IgG anticardiolipines avaient tous un marqueur biologique de SAPL (allongement spontané du TCA et/ou présence d'un ACC).

#### Autres examens complémentaires réalisés :

Six patients ont bénéficié d'une ETT, dont un qui a également eu une ETO.

Pour 3 patients, l'ETT a été réalisée du fait d'une forme compliquée :

- Défaillance multiviscérale : examen normal, avec contrôle à distance sans modification.
- Névrite vestibulaire : ETT sans particularité.
- Suspicion d'endocardite infectieuse : ETT retrouvant une insuffisance mitrale minimale (grade I) avec épaissement de la valve. L'ETO ne mettait pas en évidence de signes d'endocardite infectieuse. Les contrôles échographiques sont restés identiques pendant toute la surveillance.

Un patient a bénéficié d'une ETT, car il était hospitalisé dans un contexte de malaise. Celle-ci était normale, pas de valvulopathie.

Un patient avait un antécédent d'infarctus du myocarde pour lequel un suivi était déjà programmé. L'ETT s'est trouvée faite dans la phase aiguë et n'a retrouvée aucune anomalie récente.

Enfin un patient a eu une ETT en externe au cours d'un bilan cardiologique déjà programmé (dans le mois ayant suivi l'épisode aigu). Celle-ci était normale.

Six patients ont eu une imagerie abdominale :

- Quatre patients ont eu une échographie abdominale dans le cadre de la cytolyse hépatique fébrile : toutes étaient normales.
- Deux patients ont eu un scanner abdominal : le premier scanner a été réalisé dans un contexte de forme hépatique chez un patient avec un antécédent d'éthylisme chronique. Celui-ci retrouvait une hépatomégalie et une hypertension portale. L'autre scanner, réalisé chez le patient avec la suspicion d'endocardite, mettait en évidence un anévrisme de l'aorte abdominale de 43 mm de diamètre, partiellement thrombosé. Le TEP scan ne retrouvait pas d'argument pour une infection anévrismale.

#### Prise en charge thérapeutique

Trois patients non pas reçu de traitement actif sur *C. burnetii*, 13 patients ont bénéficié d'une antibiothérapie par doxycycline pendant 14 jours, 2 patients ont reçu un traitement par macrolide et 1 patient a reçu l'association doxycycline + hydroxychloroquine pour 18 mois (traitement toujours poursuivi).

Le délai entre la date de survenue des premiers symptômes et la date d'initiation du traitement était en moyenne de 8,3 jours avec une médiane de 7 jours.

Une anti agrégation plaquettaire par aspirine 75 mg/j a été introduite chez le patient ayant un titre d'IgG anticardiolipines élevé.

Caractéristiques des cas	Valeurs numériques	
	Effectif	Pourcentage
<b>Sexe</b>		
Femme	2	10,5%
Homme	17	89,5%
<b>Age</b>	Moyenne : 41,78 ans	Médiane : 43 ans
<b>Présence d'un FdR d'exposition</b>	8	42,1%
<b>Présence d'un FdR d'IPF</b>	1	5,3%
<b>Formes cliniques</b>		
Hépatique	13	68,4%
Pulmonaire	1	5,3%
Hépatopulmonaire	3	15,8%
Hépatique avec défaillance multi-viscérale	1	5,3%
Endocardite	1	5,3%
<b>Diagnostic</b>		
Sérologie positive d'emblée	6	31,6%
Séroconversion	13	68,4%
PCR positive	2	10,5%
<b>TCA</b>		
TCA normal	5	26,3%
TCA allongé (dont TCA>1,5)	14 (5)	73,7% (26,3%)
<b>Présence d'un ACC</b>	11/18	61,1%
<b>IgG anticardiolipines</b>		
Absence	9	47,4%
Douteux	5	26,3%
Présence	1	5,3%
Non recherché	4	21%
<b>Traitement</b>		
Aucun	3	15,8%
Doxycycline	13	68,4%
Doxycycline + hydroxychloroquine	1	5,3%
Autre	2	10,5%
<b>Délais signes cliniques – diagnostic biologique</b>	Moyenne : 21,21 jours	Médiane : 21 jours
<b>Délais signes cliniques – introduction du traitement</b>	Moyenne : 8,29 jours	Médiane : 7 jours

Tableau 5 : Caractéristiques des patients et de leur prise en charge diagnostique et thérapeutique.

## 2. Description du suivi et de l'évolution des cas de FQ

### Description de l'évolution des patients

Sur les 19 patients, seul 1 patient a présenté une évolution clinique défavorable. Ce patient a présenté une complication précoce au décours de la phase aiguë avec la survenue d'une névrite vestibulaire droite (confirmée par l'IRM cérébrale et la vidéonystagmoscopie) dans les semaines suivant le début des signes. Ce tableau s'était associé à un syndrome de fatigue chronique post-infectieux. Après rééducation à visée vestibulaire, le patient a pu reprendre son activité professionnelle après plusieurs mois d'arrêt de travail.

Le patient avec un SAPL et présence d'IgG anticardiolipines n'a présenté aucun épisode clinique imputable au SAPL et l'anti agrégation préventive est poursuivie avec surveillance clinique et biologique tous les 6 mois. Les anticorps anticardiolipines sont restés élevés lors du contrôle à M6 et M12. Il s'agit donc d'une évolution défavorable sur le plan biologique.

Par ailleurs, 5 patients ont présenté un syndrome de fatigue post-infectieux, qui s'est chronicisé pour 2 patients (persistances du syndrome de fatigue post-infectieux lors de la réévaluation à 12 mois). Il s'agit du patient ayant présenté la défaillance multi viscérale initiale et du patient ayant présenté la névrite vestibulaire. Ces patients ont toutefois pu reprendre leurs activités habituelles, notamment professionnelles.

Six patients ont été perdus de vue et n'ont donc pas eu de surveillance clinique à 6 et 12 mois. Deux de ces patients ont été contacté à 1 an de l'épisode et rapportent une évolution clinique favorable.

Au total, à 12 mois de suivi, 12 patients avaient donc une évolution favorable, 2 patients une évolution défavorable (1 clinique, avec séquelles de névrite vestibulaire ainsi qu'un syndrome de fatigue chronique post-infectieux et 1 biologique), 1 patient avait un syndrome de fatigue chronique post-infectieux et 4 patients n'ont pas eu de suivi (perdus de vue).

## Suivi sérologique des patients.

Le calendrier du suivi sérologique des patients est résumé dans le tableau 6. Quatre patients n'ont eu aucun suivi sérologique.

Il n'a pas été observé de franche différence dans le profil évolutif des IgG de phase I pour les patients ayant eu les deux techniques sérologiques. Ces patients présentaient le plus souvent une majoration du titre d'IgG de phase I initiale, puis une stabilisation ou une diminution de ce titre. Onze patients sur 15 ont présenté en cours de suivi une augmentation des IgG de phase I  $\geq 1/1024$ . Quatre patients sur les 11 ayant eu au moins une sérologie au CNR durant le suivi ont eu un titre d'IgG de phase I  $\geq 800$ . Pour 3 patients l'évolution clinique a été favorable. Le 4<sup>e</sup> patient, celui qui a présenté la névrite vestibulaire, a eu à 3 mois de suivi des IgG de phase I à 800, avec une décroissance observée à M6 et M12. (Annexe 2)

	CH Niort	CNR
<b>M3</b>	10/19	8/19
<b>M6</b>	9/19	7/19
<b>M12</b>	14/19	10/19
<b>Aucun suivi</b>	4/19	4/19

Tableau 6 : calendrier du suivi sérologique des patients

## Evolution des marqueurs de SAPL

Parmi les 14 patients ayant présenté un TCA ascensionné lors de la prise en charge, une normalisation a été observée pour 6 patients soit 42.8 % (pour 3 patients à 3 mois (21.4%), pour 2 patients à 6 mois (14.3%) et pour 1 à 12 mois (7.1%). Il restait allongé pour 2 patients à 1 an. Pour 6 cas il n'a pas été contrôlé jusqu'à M12.

L'ACC a été contrôlé pour 5 cas sur les 11 positifs initialement. Il a disparu pour 3 patients à 3 mois et pour 1 patient à 6 mois. L'ACC persistait pour le dernier patient.

Le dosage des IgG anticardiolipines a été effectué pour 3 patients sur les 5 ayant eu un résultat douteux initialement avec un résultat négatif, les 2 autres patients n'ont pas été contrôlés. Le seul patient ayant eu des IgG anticardiolipines positives conservait un taux élevé à M6 et M12.

### 3. Résultats de l'enquête menée par la Cire NA

#### Enquête épidémiologique

Au total, 12 cas de FQ (1 probable et 11 confirmés) ont été retenus par la CIRE (validation par le CNR). Onze cas sur 12 étaient des hommes (11/12). L'âge moyen des cas était de 41 ans.

Géographiquement, 10 cas sur 12 étaient domiciliés dans les Deux-Sèvres, à Niort ou dans un rayon de 20 km. Un cas était domicilié en Charente-Maritime et un cas en Vendée, dans des communes proches des Deux Sèvres. Tous les cas ont séjourné à Niort et alentours au cours de leur période à risque (2 à 6 semaines avant le début des signes).

Dix patients ont été à proximité d'élevages, d'un équarrissage ou d'un abattoir du fait de leur lieu de vie ou d'exercice professionnel sans rapporter de contact zoonotique direct. Sept patients ont eu des activités de plein air, 1 patient a visité un parc de loisir où il a été en contact avec des caprins.

Il n'a pas été retrouvé de participation à une d'activité ou de lieu de déplacement commun à tous les cas. Les seuls contacts directs avec des animaux recensés sont avec des animaux domestiques sans expositions à risque (pas de mise bas). (Annexe 3)

#### Enquête météorologique

Sur la période considérée d'exposition du 15 mars au 24 avril 2017, il a été observé des températures plus élevées et un climat plus sec le week-end du 25-26 mars par rapport aux jours précédents et des vents de direction et d'intensité très variables selon les jours.

#### Enquête vétérinaire

L'enquête a concerné 51 élevages dans une zone de 4km autour des cas humains, rassemblant 3 864 chèvres paires et 655 brebis paires. Parmi les 51 élevages, Vingt-six troupeaux ont connu des mise-bas pendant la période supposée des contaminations humaines (8 élevages caprins, 17 élevages ovins, et 1 élevage mixte ovin-caprin). De façon générale, la majorité des mises bas ont eu lieux en bâtiment fermé (58,7%), ou de façon mixte (entre bâtiments fermés et ouverts) (21,7%). Les mise-bas en plein air ou en bâtiment ouvert ont concerné des petits détenteurs. Le fumier a été principalement stocké en bout de champ (60,8%), utilisé

comme composte (13,7%), ou épandu immédiatement (19,6%). Pour 14 élevages, l'épandage (immédiat, après stockage ou compostage préalable) s'est déroulé entre mars et mai 2017.

Sur ces 51 élevages, des prélèvements (prise de sang et écouvillons) ont été réalisés dans 36 élevages. Dix sept élevages (47,2%) avaient au moins 1 animal séropositif (5 en médiane). La recherche d'ADN par qPCR sur écouvillonnage vaginal (réalisée sur les femelles des 17 élevages ayant au moins un animal séropositif et 1 élevage supplémentaire dont les prélèvements de poussières retrouvaient de l'ADN bactérien) est revenue positive pour 8 élevages (47,1%).

Des prélèvements de poussières ont été effectués dans 39 élevages (indépendamment des résultats de l'enquête vétérinaire) : dans 26 élevages (66,7%) il n'y avait pas de détection d'ADN de *C. burnetii*, dans 7 élevages (17,9%) de l'ADN était détecté mais non quantifiable et dans 6 élevages (15,4%) de l'ADN était présent et quantifiable (autour de  $10^6$  bactéries par chiffonettes). Cette recherche était positive pour tous les élevages où la recherche d'ADN de *C. burnetii* était positive sur écouvillon vaginal.

## Discussion

Nous rapportons une épidémie humaine de Fièvre Q avec 19 cas confirmés, survenue dans la région de Niort entre avril et juin 2017.

L'enquête menée par la Cire NA, sur la période définie entre le 15 avril et le 16 juin, a retenu 12 cas humains après validation par le CNR. Nous rapportons ici 7 cas supplémentaires. Cinq cas n'ont pas été retenus par le CNR car ne répondant pas à leurs critères de diagnostic sérologique. Pour 3 cas, la sérologie réalisée au CH de Niort était d'emblée positive et évocatrice d'une FQA, pour 2 cas nous avons pu observer une séroconversion par la technique sérologique utilisée dans notre laboratoire, alors que la sérologie restait négative au CNR. Une analyse rétrospective des sérologies réalisées au CH de Niort en 2017 a permis d'identifier 2 cas supplémentaires survenus en avril, non déclarés à la CIRE lors du signalement de l'épidémie.

Plusieurs kits sérologiques de différents laboratoires sont commercialisés en France, mais il n'existe pas d'étude comparative des performances diagnostiques de ces kits, notamment avec la technique du CNR. Nos résultats pourraient suggérer une moindre sensibilité en phase aiguë de cette dernière par rapport à celle utilisée dans notre laboratoire (coffret « *C. burnetii* » de Eurobio). En effet, un retard de diagnostic par la technique du CNR a été confirmé (séroconversion différée) pour 3 patients inclus dans l'enquête épidémiologique de la CIRE. Ceci n'a pu être validé pour les 5 autres patients, car pour 4 d'entre eux, le suivi sérologique n'a pas été effectué au CNR et le 5<sup>e</sup> a été perdu de vue. Pour 3 patients, qui avaient une sérologie négative initialement au CNR, une analyse rétrospective avec envoi au CNR a été réalisée. On a pu observer une faible apparition d'IgG de phase I, ce qui semble confirmer une infection semi-récente. Le dernier patient (endocardite possible traitée par doxycycline et hydroxychloroquine) n'a pas eu d'augmentation des IgG de phase I lors de son suivi au CH de Niort, mais la séroconversion était franche lors de la sérologie de diagnostic (annexe 2). Une autre hypothèse serait celle d'un manque de spécificité de la technique employée par notre laboratoire. Toutefois, les patients concernés avaient tous une présentation clinique évocatrice de FQA, avec une bonne évolution sous traitement, une absence de diagnostic alternatif retenu et leur évolution sérologique est plutôt en faveur d'une FQA.

Les présentations cliniques étaient assez classiques, avec une prédominance d'atteintes hépatiques, pulmonaires ou mixtes (17/19 cas). Un cas a été considéré comme une endocardite possible, et traité tel quel, du fait d'un évènement thromboembolique ophtalmologique de survenue précoce par rapport au début des symptômes. On ne peut toutefois éliminer une manifestation s'intégrant dans le cadre d'un SAPL. Un autre patient a présenté une atteinte hépatique avec survenue rapide d'un tableau sévère avec défaillance multiviscérale dont l'évolution a été favorable après un court séjour en réanimation. Ce patient ne présentait pas de comorbidité particulière, notamment pas d'immunodépression. Quelques cas identiques ont été rapportés dans la littérature. (31,32)

La présence de critères biologiques de SAPL (allongement spontané du TCA ou présence d'un ACC) était retrouvée fréquemment (16/19 patients soit 84,2% des cas). La recherche d'IgG anticardiolipines était positive pour 6/15 patients (40% des cas où elle a été effectuée). Nous n'avons pas recherché d'IgM anticardiolipines (hormis pour le patient ayant eu un évènement clinique thromboembolique), ce qui aurait pu augmenter la prévalence des marqueurs immunologiques de SAPL dans notre effectif. Dans une récente revue de la littérature, cette prévalence était importante, allant de 47% à 81% en fonction des séries de cas rapportées. (33) Le CNR recommande qu'en cas de présence de marqueurs de SAPL lors d'une FQA (TCA > 1,5 spontanément et/ou présence d'ACC et/ou présence d'IgM ou IgG anticardiolipines), un traitement par doxycycline et hydroxychloroquine soit introduit et poursuivi jusqu'à normalisation du TCA et négativation des autres marqueurs. Cette recommandation aurait concerné 14 patients lors de l'épidémie que nous rapportons (73.7% des cas). Ces patients ont reçu un traitement classique de FQA (doxycycline 14 jours ou macrolide) pour 11 d'entre eux, voire pas de traitement pour 2 patients. Leur évolution clinique a été bonne. Le dernier patient a présenté une complication clinique précoce potentiellement liée à un SAPL alors qu'il était traité par doxycycline. Lors de l'instauration de ce traitement, le patient ne présentait aucun des critères de SAPL (TCA inférieur à 1,2, pas d'ACC et pas d'IgG anticardiolipines). Le TCA s'est rapidement allongé, puisque lors de la survenue de la thrombose ophtalmique, le TCA était à 1,95 avec présence d'un ACC. On ne peut donc dire si l'adjonction d'hydroxychloroquine aurait prévenu cet épisode. De plus, l'origine de cet évènement thromboembolique reste incertaine et une endocardite infectieuse n'a pu être éliminée. (Annexe 4)

La recommandation du CNR de traitement par doxycycline et hydroxychloroquine en cas de marqueur de SAPL repose sur des publications ayant montré une association entre le taux des IgG anticardiolipines (avec un seuil > 75 UGPL) et le risque d'évolution d'une FQA vers une endocardite ou la survenue d'évènements thrombotiques (annexe 5). (9,18,34). Il est intéressant d'observer que seulement un seul patient répondait à ce critère dans notre effectif. Une anti agrégation plaquettaire a été privilégiée et nous n'avons pas observé de complication thromboembolique ou valvulaire à ce jour, même si le titre d'IgG anticardiolipines reste élevé. Pour les autres critères de SAPL retenus par le CNR, nous n'avons pas trouvé d'argumentation justifiant ce traitement préventif en cas d'allongement spontané du TCA (se pose également la question du choix d'un seuil de TCA à 1,5 alors que la norme pour un TCA allongé est de 1,2) ou de présence d'un ACC.

Selon les recommandations établies par le CNR, une ETT doit être réalisée pour chaque cas de Fièvre Q aiguë diagnostiqué, afin de rechercher une valvulopathie méconnue. Les patients ayant une valvulopathie significative (connue ou dépistée à l'ETT) devraient recevoir une antibioprophylaxie par doxycycline et hydroxychloroquine pendant 12 mois. Cette stratégie est discutée et n'a d'ailleurs pas été validée par le HCSP. (3) Les hollandais, au décours de l'épidémie de 2007 – 2010, ont montré que l'absence de réalisation d'ETT et d'antibioprophylaxie pour les patients connus valvulopathes n'augmentait pas le risque de survenue d'une endocardite dans les suites de l'épisode aigu. (13,14) Dans notre centre, nous ne réalisons pas d'ETT systématiquement en cas de FQA, ni d'antibioprophylaxie en cas de valvulopathie connue. Malgré cela, nous n'avons pas observé, dans notre expérience et notamment lors de cette épidémie, de survenue d'endocardite lors du suivi des patients. (28)

Un traitement prolongé par doxycycline et hydroxychloroquine expose potentiellement les patients à des problèmes de tolérance (photosensibilité de la doxycycline notamment) et de toxicité (toxicité ophtalmologique de l'hydroxychloroquine). (28,35,36) Un travail récent a ainsi montré que le seul facteur altérant significativement la qualité de vie des patients suspectés de Fièvre Q chronique (ou IPF) était la durée du traitement par cette association.(37)

Lors du suivi des FQ, un titre d'IgG de phase I élevé (avec un seuil en immunofluorescence fixé à 800 par le CNR ou 1024 pour les autres techniques sérologiques) justifie selon le CNR la réalisation d'examens complémentaires (ETO

et TEP scanner) pour rechercher une IPF. (2) Ceci a été débattu suite à l'épidémie hollandaise. Il en ressortait que la sérologie, et notamment le taux d'IgG de phase I, n'est pas un outil de diagnostic à part entière et qu'elle doit être interprétée en fonction du contexte clinique. (8,10,38) Une étude rétrospective conduite en France a également rapporté lors du suivi des cas de FQA une survenue non rare de taux d'IgG de phase I élevés (technique du CNR) et suggérait que l'outil sérologique seul n'était pas suffisant pour envisager d'autres explorations, invasives (ETO) ou coûteuses (TEP scan). (39)

Ceci semble confirmé dans notre étude, où une augmentation significative du titre d'IgG de phase I était fréquente. Ainsi lors du suivi sérologique, 11/15 patients ont eu un titre d'IgG de phase I  $\geq 1/1024^e$  par la technique sérologique utilisée dans notre laboratoire et 4/11 patients ont eu un titre d'IgG de phase I  $\geq 800$  par la technique du CNR. (Annexe 2) Hormis 2 syndromes de fatigue chronique post-infectieux, l'évolution clinique a été favorable pour tous ces patients et ceci malgré l'absence d'antibioprophylaxie ou de réalisation d'examen complémentaire pour rechercher une IPF. (Annexe 6)

Avec une surveillance clinique et biologique simple (sérologie, PCR *Coxiella burnetii* plasmatique en cas d'augmentation significative des IgG de phase I), nous n'avons pas observé de complication liée à une éventuelle IPF ou à un SAPL. Une évolution défavorable, au décours d'un épisode de FQA traité ou spontanément résolu, est dans notre expérience exceptionnelle.(28)

L'enquête épidémiologique conduite par la Cire, malgré l'importance des moyens mis en œuvre pour mener les investigations (enquête auprès des cas de FQ, questionnaires aux éleveurs, prélèvements sur les animaux et environnementaux ...) n'a pas permis de retrouver un point de départ à cette épidémie. En revanche, elle a confirmé que le portage de *C. burnetii* au sein des élevages était fréquent dans le territoire investigué et que celui-ci était corrélé à la présence de *C. burnetii* dans l'environnement immédiat de ces troupeaux. Le déroulement rétrospectif des investigations compte tenu d'une durée d'incubation relativement long et du décalage entre la survenue de l'épidémie et son signalement peut expliquer cela. De plus, la grande capacité de dispersion de la bactérie ne simplifie pas les investigations de terrain.(40,41) La Fièvre Q est une maladie fréquemment observée en milieu animal dans les Deux-Sèvres, département concentrant beaucoup d'élevages caprins. On peut émettre l'hypothèse que

l'épidémie est survenue suite à une contamination environnementale importante, sans que l'on puisse conclure si celle-ci provient d'une source unique ou multiple. Un partage des données de la surveillance en santé vétérinaire (élevages excréteurs de *C. burnetii*) et humaine (cas de FQ humaine) ainsi que la mise en place d'une surveillance environnementale (recherche d'ADN de *C. burnetii* sur des prélèvements de particules aérosolisées) pourraient permettre d'améliorer les connaissances sur les déterminants épidémiologiques et les conséquences réelles en terme de santé publique de la FQ. Ceci permettrait notamment d'informer les professionnels de santé en cas de contamination environnementale importante afin de mieux dépister les cas humains.

## Conclusion

Nous rapportons une épidémie de FQ humaine survenue dans un département où cette maladie est endémique. Cette étude suggère une meilleure sensibilité de la technique sérologique utilisée dans notre laboratoire que celle du CNR pour le diagnostic de l'infection aiguë, ce qui explique que nous rapportons un nombre plus élevé de cas que celui retenu par la Cire (19 vs 12). Nous confirmons la prévalence élevée des marqueurs de SAPL lors des infections aiguës. L'évolution clinique à 1 an de suivi était favorable pour la majorité des patients, et ceci, malgré l'absence de dépistage systématique de valvulopathie par ETT et de prophylaxie par doxycycline et hydroxychloroquine en cas de marqueurs de SAPL ou de valvulopathie. Enfin, il n'a pas été retrouvé de source à l'origine de cette épidémie, malgré les investigations réalisées par la Cire, mais ceci de façon rétrospective. Un système de veille sanitaire associant les données de santé vétérinaire et humaine, couplé à une surveillance de la contamination environnementale pourrait améliorer les connaissances sur cette pathologie, dont l'impact sur le plan de la santé publique reste encore source de questionnements.

## Références bibliographiques

1. Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, *et al.* From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. *Clin Microbiol Rev.* jan 2017 ;30(1):115-90.
2. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev.* oct 1999;12(4):518-53.
3. HCSP. Fièvre Q. Recommandations de prise en charge. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; mai 2013 [en ligne]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=402> (consulté le 30/11/2018)
4. Tissot-Dupont H, Amadei M-A, Nezri M, *et al.* Wind in November, Q Fever in December. *Emerg Infect Dis.* jul 2004;10(7):1264-9.
5. Frankel D, Richet H, Renvoisé A, *et al.* Q Fever in France, 1985–2009. *Emerg Infect Dis.* mar 2011;17(3):350-6.
6. Mailles A. Epidémiologie de la fièvre Q en France. *JNI*; 2012; JNI Tours.
7. CNR Rickettsioses. Le traitement de la Fièvre Q – IHU [en ligne]. Disponible sur: <https://www.mediterranee-infection.com/diagnostic/les-centres-nationaux-de-referance-cnr/cnr-rickettsioses/protocoles-therapeutiques/le-traitement-de-la-fievre-q/> (consulté le 25/11/2018)
8. Million M, Walter G, Bardin N, *et al.* Immunoglobulin G Anticardiolipin Antibodies and Progression to Q Fever Endocarditis. *Clin Infect Dis.* 1 jul 2013;57(1):57-64.
9. Million M, Bardin N, Bessis S, *et al.* Thrombosis and antiphospholipid antibody syndrome during acute Q fever: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* jul 2017;96(29):e7578.
10. Dupont HT, Thirion X, Raoult D. Q fever serology: cutoff determination for microimmunofluorescence. *Clin Diagn Lab Immunol.* mar 1994;1(2):189-96.
11. Eldin C, Melenotte C, Million M, *et al.* 18F-FDG PET/CT as a central tool in the shift from chronic Q fever to *Coxiella burnetii* persistent focalized infection. *Medicine (Baltimore).* aug 2016;95(34).
12. Eldin C, Mailhe M, Lions C, *et al.* Treatment and Prophylactic Strategy for *Coxiella burnetii* Infection of Aneurysms and Vascular Grafts: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* mar 2016;95(12):e2810.
13. Limonard GJM, Nabuurs-Franssen MH, Weers-Pothoff G, *et al.* One-year follow-up of patients of the ongoing Dutch Q fever outbreak: clinical, serological and echocardiographic findings. *Infection.* déc 2010;38(6):471-7.
14. De Lange MMA, Gijzen LEV, Wielders CCH, *et al.* Should Acute Q-Fever Patients be Screened for Valvulopathy to Prevent Endocarditis? *Clin Infect Dis.* 18 jul 2018;67(3):360-6.
15. Fenollar F, Fournier P-E, Carrieri MP, *et al.* Risks Factors and Prevention of Q Fever Endocarditis. *Clin Infect Dis.* 1 aug 2001;33(3):312-6.

16. Van Roeden SE, Bleeker-Rovers CP, de Regt MJA, *et al.* Treatment of Chronic Q Fever: Clinical Efficacy and Toxicity of Antibiotic Regimens. *Clin Infect Dis.* feb 2018;66(5):719-26.
17. Million M, Walter G, Thuny F, *et al.* Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment. *Clin Infect Dis.* sep 2013;57(6):836-44.
18. Kampschreur LM, Oosterheert JJ, Wever PC, *et al.* Antibiotic Prophylaxis for High-Risk Patients With Acute Q Fever: No Definitive Answers Yet. *Clin Infect Dis.* feb 2014;58(3):446-7.
19. Rey S. INVS Epidémie de fièvre Q dans la vallée de Chamonix (Haute-Savoie). Juin-septembre 2002. Rapport. Juin 2005. [en ligne]. Disponible sur: [http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2005/fievre\\_q\\_chamonix/index.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2005/fievre_q_chamonix/index.html) (consulté le 06/11/2018)
20. A. Armengaud. Epidémie de Fièvre Q à Briançon, Hautes-Alpes, 1996. Institut de veille sanitaire, 1997. [en ligne]Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/publications/journees/1/armengaud/index.html> (consulté le 10/11/2018).
21. Rey S, Vianez-Gaide A. INVS Investigation sur des cas groupés de fièvre Q. Montoison (Drôme), 2003 [en ligne]. Disponible sur: [http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2003/fievre\\_q/index.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/publications/2003/fievre_q/index.html) (consulté le 06/11/2018).
22. Goirand L, King L. Investigation de cas groupés de fièvre Q Florac, 2007. p. 72.
23. Sillam F. Investigation d'une épidémie de fièvre Q dans le département des Hautes-Alpes Avril–Août 2008 [en ligne]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2010/Epidemie-de-fievre-Q-Hautes-Alpes-2008> (consulté le 6/11/2018)
24. Ollivier R, Leftah-Marie N. Épidémie de fièvre Q dans une usine de traitement de viande, Maine-et-Loire - 2009 [en ligne]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2010/Epidemie-de-fievre-Q-dans-une-usine-de-traitement-de-viande-Maine-et-Loire-2009> (consulté le 6/11/2018)
25. Boulogne O. Épidémie de fièvre Q liée à la visite d'une ferme d'élevage, Vaucluse-Drôme Mai-juin 2014 [en ligne]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2016/Epidemie-de-fievre-Q-liee-a-la-visite-d-une-ferme-d-elevage-Vaucluse-Drome> (consulté 6/11/2018)
26. Etienne A, Berthon G, Dufour A, *et al.* Épidémie de fièvre Q en lien avec la fréquentation d'une ferme ouverte au public, Indre, mars à juillet 2017. *Médecine Mal Infect.* jun 2018;48(4, Supplement):S109-10.
27. Sidi-Boumedine K, Bronner A, DeCrémoux R, *et al.* Poursuite de l'épidémie humaine de fièvre Q aux Pays-Bas : des mesures drastiques pour limiter l'extension. *Bulletin épidémiologique* [en ligne]. Disponible sur: <https://be.anses.fr/sites/default/files/BEP-mg-BE36-art5.pdf> (consulté le 11/11/2018)

28. Gerand A. Etude des déterminants de la chronicisation des cas de Fièvre Q aiguë, analyse rétrospective multicentrique de 2010 à 2015. [Thèse de médecine]. Université de Poitiers; 2017.
29. Morroy G, Keijmel SP, Delsing CE, *et al.* Fatigue following Acute Q-Fever: A Systematic Literature Review. PLOS ONE. may 2016;11(5):e0155884.
30. Fukuda K. The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Approach to Its Definition and Study. Ann Intern Med. déc 1994;121(12):953.
31. Stevenson S, Gowardman J, Tozer S, *et al.* Life-threatening Q fever infection following exposure to kangaroos and wallabies. BMJ Case Rep. Published online: [sep 2015] doi:10.1136/bcr-2015-210808
32. Munckhof WJ, Runnegar N, Gray TJ, *et al.* Two rare severe and fulminant presentations of Q fever in patients with minimal risk factors for this disease. Intern Med J. nov 2007;37(11):775-8.
33. Jansen AFM, Raijmakers RPH, Keijmel SP, *et al.* Autoimmunity and B-cell dyscrasia in acute and chronic Q fever: A review of the literature. Eur J Intern Med. 2018;54:6-12.
34. Million M, Thuny F, Bardin N, *et al.* Antiphospholipid Antibody Syndrome With Valvular Vegetations in Acute Q Fever. Clin Infect Dis. mar 2016;62(5):537-44.
35. Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention. Drug Saf. oct 2011;34(10):821-37.
36. Tehrani R, Ostrowski RA, Hariman R, *et al.* Ocular toxicity of hydroxychloroquine. Semin Ophthalmol. jun 2008;23(3):201-9.
37. van Roeden SE, Reukers DFM, van Jaarsveld CHM, *et al.* Chronic Q fever: patient and treatment-related factors influencing long-term quality of life. QJM Mon J Assoc Physicians. nov 2018;111(11):791-7.
38. Kampschreur LM, Oosterheert JJ, Koop AMC, *et al.* Microbiological challenges in the diagnosis of chronic Q fever. Clin Vaccine Immunol CVI. may 2012;19(5):787-90.
39. Sunder S, Gras G, Bastides F, *et al.* Chronic Q Fever: Relevance of Serology. Clin Infect Dis. 1 oct 2011;53(7):749-50.
40. Clark NJ, Soares Magalhães RJ. Airborne geographical dispersal of Q fever from livestock holdings to human communities: a systematic review and critical appraisal of evidence. BMC Infect Dis. 15 may 2018;18(1):218.
41. Todkill D, Fowler T, Hawker JI. Estimating the incubation period of acute Q fever, a systematic review. Epidemiol Infect. apr 2018;146(6):665-72.

# Annexes

## Annexe 1 : Critères de diagnostic d'infection focale persistante à *Coxiella burnetii* d'après le CNR.(1)

**TABLE 3** Definition criteria for *C. burnetii* persistent focalized infections

Criterion or diagnosis type	Definition for <i>C. burnetii</i> : Endocarditis	Vascular Infection	Prosthetic Joint arthritis	Osteoarticular Infection (without prosthesis)	Lymphadenitis
Criteria					
Definite	Positive culture, PCR, or immunochemistry of a cardiac valve	Positive culture, PCR, or immunochemistry of an arterial sample (prosthesis or aneurysm) or a periarterial abscess or a spondylodiscitis linked to aorta	Positive culture, PCR, or immunochemistry of a periprosthetic biopsy specimen or joint aspirate	Positive culture, PCR, or immunochemistry of bone or synovial biopsy specimen or joint aspirate	Positive culture, PCR, immunohistochemistry, or fluorescence <i>in situ</i> hybridization of lymphadenitis
Major	Microbiology—positive culture or PCR of the blood, an embolus or serology with IgG1 antibody titer of $\geq 6,400$ mg/dl. Evidence of endocardial involvement—(i) Echocardiogram positive for infective endocarditis: oscillating intracardiac mass on valve or supporting structures, in the path of regurgitant jets, or on implanted material in the absence of an alternative anatomic explanation; abscess; new partial dehiscence of a prosthetic valve; or new valvular regurgitation (worsening or changing of preexisting murmur is not sufficient). (ii) PET scan displaying a specific valve fixation and mycotic aneurysm.	Microbiology—positive culture, PCR of the blood or emboli, or serology with IgG1 antibody titer of $\geq 6,400$ mg/dl. Evidence of vascular involvement—(i) CT scan: aneurysm or vascular prosthesis + periarterial abscess, fistula, or spondylodiscitis. (ii) PET scan specific fixation on an aneurysm or vascular prosthesis.	Microbiology—(i) Positive culture or PCR of the blood. (ii) Positive <i>Coxiella burnetii</i> serology with IgG1 antibody titer of $\geq 6,400$ mg/dl. Evidence of prosthetic involvement—(i) CT scan or MRI positive for prosthetic infection: collection or pseudotumor of the prosthesis. (ii) PET scan or indium leukocyte scan showing a specific prosthetic hypermetabolism consistent with infection.	Microbiology—(i) Positive culture or positive PCR of the blood. (ii) Positive serology with IgG1 antibody titer of $\geq 800$ mg/dl. Evidence of bone or joint involvement—(i) Clinical arthritis, osteitis, or tenosynovitis. (ii) CT scan or ultrasonography (for joint) or MRI: osteo-articular destruction, joint effusion, intra-articular collection, spondylodiscitis, synovitis, acromioclavicular localization. (iii) PET scan or indium leukocyte scan showing a specific osteo-articular uptake.	Microbiology—(i) Positive culture or positive PCR of the blood. (ii) Positive serology with IgG antibody titer of $\geq 800$ mg/dl. Evidence of lymph node involvement—(i) Clinical lymphadenitis. (ii) CT scan or ultrasonography (for joint) or MRI: lymphadenitis of $>1$ cm. (iii) PET scan showing specific lymph node uptake.
Minor	Predisposing heart condition (known or found on ultrasound). Fever, temp of $>38^{\circ}\text{C}$ . Vascular phenomena, major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm (observed during PET scan), intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhages, and Janeway lesions. Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth spots, or rheumatoid factor. Serological evidence: IgG1 antibody titer of $\geq 800$ and $<6,400$ mg/dl.	Serological IgG1 antibody titer of $\geq 800$ and $<6,400$ mg/dl. Fever, temp of $>38^{\circ}\text{C}$ . Emboli. Underlying vascular predisposition (aneurysm or vascular prosthesis).	Presence of a joint prosthesis (indispensable criterion). Fever, temp of $>38^{\circ}\text{C}$ . Joint pain. Serological evidence: positive <i>C. burnetii</i> serology with IgG1 antibody titer of $>800$ and $<6,400$ mg/dl.	Serological IgG1 antibody titer of $\geq 400$ and $<800$ mg/dl. Fever, temp of $>38^{\circ}\text{C}$ . Mono- or polyarthralgia.	Serological IgG1 antibody titer of $\geq 400$ and $<800$ mg/dl. Fever, temp of $>38^{\circ}\text{C}$ .
Diagnoses					
Definite	(i) 1 definite criterion, (ii) 2 major criteria, or (iii) 1 major criterion and 3 minor criteria (including 1 microbiological characteristic and a cardiac predisposition)	(i) 1 definite criterion, (ii) 2 major criteria, or (iii) 1 major criterion and 2 minor criteria (including 1 microbiological characteristic and a vascular predisposition)	(i) 1 definite criterion, (ii) 2 major criteria, or (iii) 1 major criterion and 3 minor criteria (including 1 piece of microbiology evidence and presence of a joint prosthesis)	(i) 1 definite criterion, (ii) 2 major criteria, or (iii) 1 major criterion and 3 minor criteria (including 1 microbiological characteristic)	(i) 1 definite criterion, (ii) 2 major criteria, or (iii) 1 major criterion and 2 minor criteria (including 1 microbiological characteristic)
Possible	(i) 1 major criterion and 2 minor criteria (including 1 microbiological characteristic and a cardiac predisposition) or (ii) 3 minor criteria (including 1 microbiological characteristic and a cardiac predisposition)	Vascular predisposition, serological evidence, and fever or emboli	(i) 1 major criterion and 2 minor criteria (including 1 piece of microbiology evidence and presence of a joint prosthesis) or (ii) 3 minor criteria (including positive serology and presence of a joint prosthesis)	(i) 1 major criterion and 2 minor criteria or (ii) 3 minor criteria	(i) 1 major criterion and minor criterion or (ii) 2 minor criteria

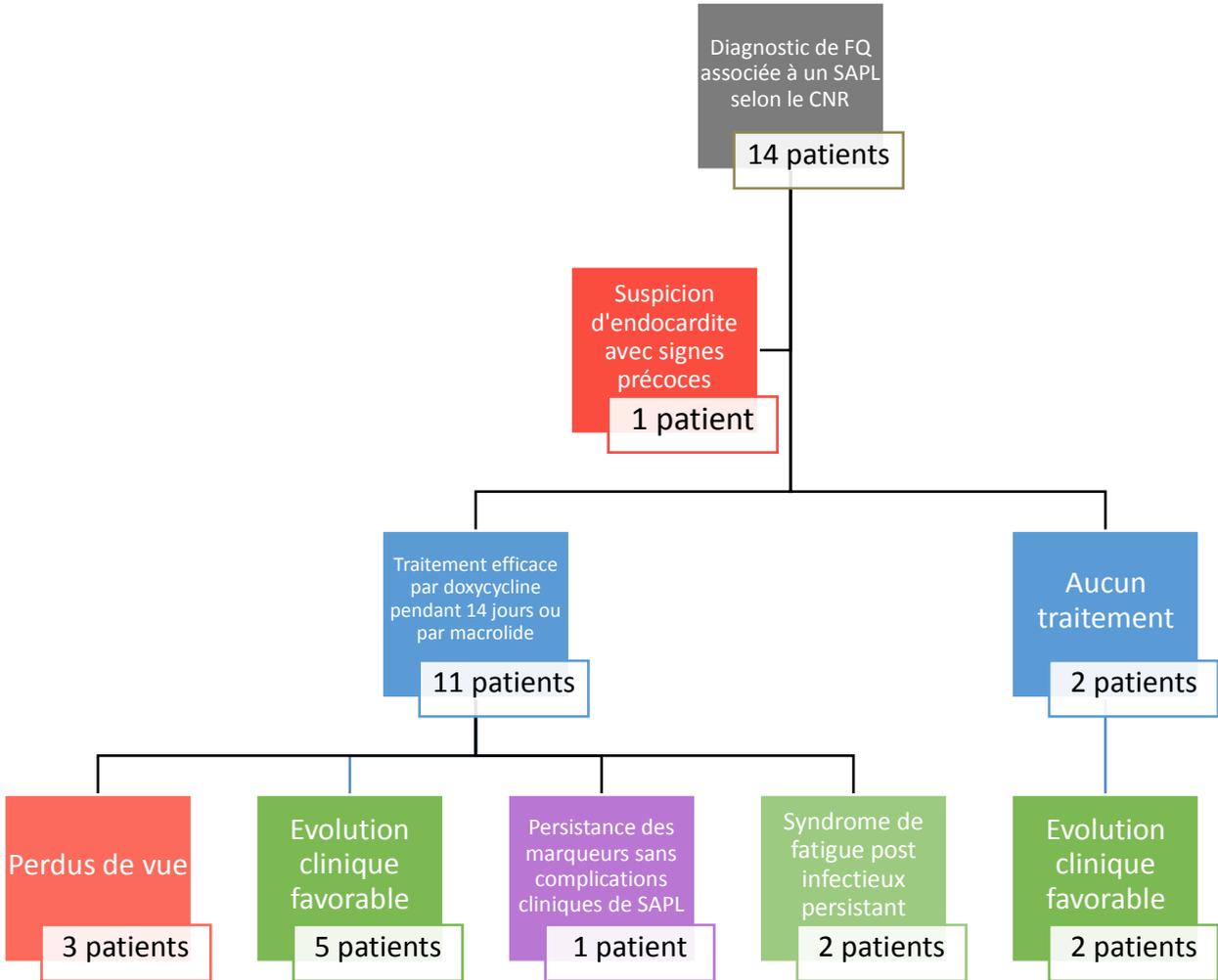
Annexe 2 : Taux d'IgG de phase I pendant le suivi.

Patients	Initial		M 3		M 6		M 12	
	CH Niort	CNR	CH Niort	CNR	CH Niort	CNR	CH Niort	CNR
1	16	0	-	-	-	-	-	-
2	128	400	512	-	2048	-	8192	-
3	32	-	256	100	-	-	2048	200
4	16	0	-	-	-	-	-	-
5	256	400	1024	3200	2048	3200	2048	1600
6	16	0	-	-	-	-	-	-
7	64	400	-	-	-	-	2048	-
8	32	100	128	800	512	400	1024	200
9	-	-	32	100	512	200	1024	-
10	16	200	-	-	-	-	1024	200
11	32	100	-	-	2048	400	-	-
12	16	0	512	100	1024	-	256	0
13	16	0	-	-	-	-	-	-
14	16	0	128	800	2048	800	1024	800
15	16	0	64	200	512	100	256	0
16	64	100	1024	400	1024	200	1024	100
17	16	0	-	-	-	-	512	800
18	16	0	-	-	-	-	256	100
19	16	0	16	-	16	-	16	-

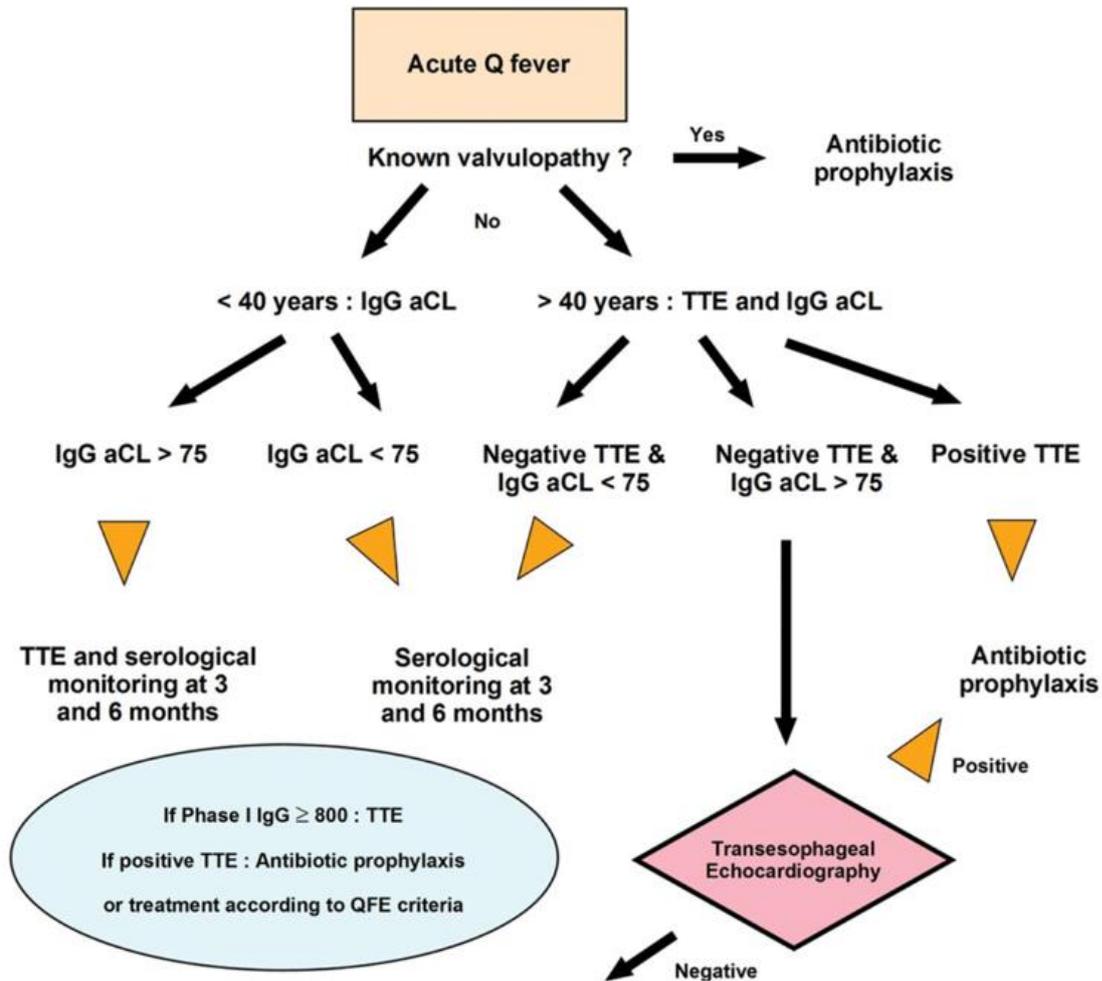
- (-) Données manquantes. En bleu : cas investigués. En rouge : cas récusés par le CNR. En vert : cas ajoutés rétrospectivement.
- Pour le patient 19 (endocardite possible ou SAPL clinique) : sérologie le 28/06 négative. Sérologie le 13/07 : en phase II : IgM 1/4096 et IgG 1/1024 ; en phase I : IgM 1/512 et IgG < 1/16



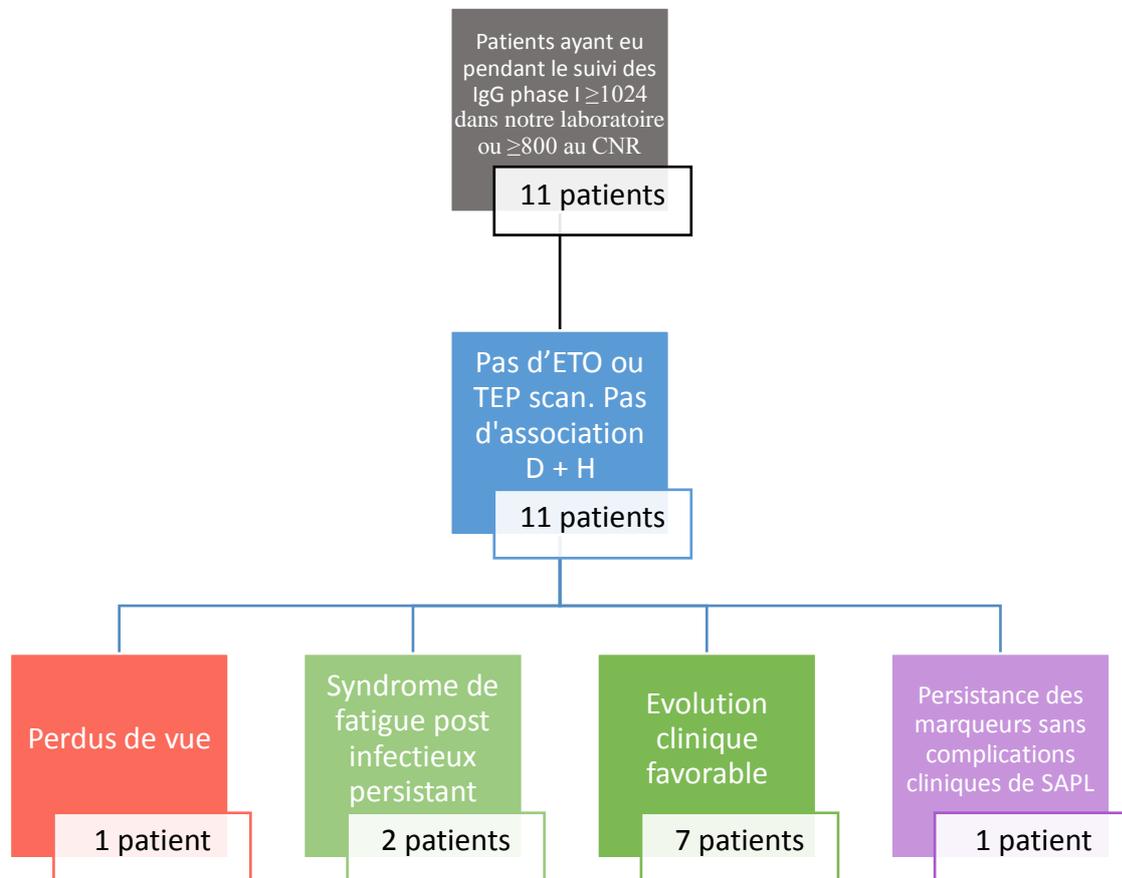
Annexe 4 : Evolution des patients présentant un marqueur de SAPL.



Annexe 5 : Prise en charge d'une fièvre Q aiguë fonction des résultats biologiques et échographiques.(18)



Annexe 6 : Evolution des patients ayant eu un titre d'IgG de phase I élevé pendant le suivi.



D + H : Doxycycline + hydroxychloroquine

## Résumé

**Introduction :** En France, plusieurs épidémies de Fièvre Q ont été observées dans le passé. L'objectif de ce travail est de décrire une épidémie humaine survenue en 2017 dans les Deux-Sèvres, le suivi des patients au décours ainsi que de rendre compte des résultats de l'enquête épidémiologique menée par la Cire Nouvelle Aquitaine.

**Matériel et Méthode :** Un suivi clinique, biologique et radiologique a été proposé pendant 1 an permettant une analyse des évolutions en fonction du traitement reçu. Nous avons réalisé une analyse rétrospective des données cliniques (symptômes, facteurs de risque de complication), biologiques (sérologies, recherche de marqueurs de SAPL) et radiologiques (recherche d'infection focalisée persistante) des patients diagnostiqués sur la période épidémique. Nous avons également pris en compte les résultats des enquêtes environnementales et vétérinaires demandées par l'ARS et menées par le Cire NA.

**Résultats :** Nous avons confirmé 19 cas de Fièvre Q (7 de plus que dans l'enquête de la Cire) survenus entre le 15 avril et le 23 juin. Les présentations cliniques étaient classiques pour 17 patients. Un cas a été atypique par la survenue précoce d'une défaillance multiviscérale et un autre a présenté une complication précoce thromboembolique pour laquelle il n'a pas été possible de conclure à un SAPL ou à une endocardite. L'évolution a été favorable pour 16 patients, 2 patients ont présenté un syndrome de fatigue chronique post infectieux dont un a également présenté une névrite vestibulaire et 1 patient a présenté une complication biologique (SAPL persistant sans complication thromboembolique). L'enquête menée par la Cire NA n'a pas permis d'identifier la source de cette épidémie.

**Discussion :** Nous rapportons une épidémie de 19 cas de FQ humaine. Cinq de ces cas ont été écartés dans l'enquête menée par la Cire, car non confirmés par le CNR. Un retard de séroconversion de la sérologie faite au CNR a été observé pour 3 cas confirmés par la Cire. L'évolution de la sérologie de 4 patients récusés par le CNR est évocatrice d'une FQ et ceci est confirmé pour 3 patients par une analyse rétrospective au CNR. Ceci suggère donc une moins bonne sensibilité de la sérologie du CNR pour le diagnostic de FQA. Nous confirmons la forte prévalence des marqueurs biologiques de SAPL en cas de FQA (16/19 patients). Malgré l'absence de réalisation systématique d'une ETT, l'absence de traitement prophylactique par doxycycline et hydroxychloroquine en cas de SAPL ou de valvulopathie, et l'absence de réalisation d'examens complémentaires en cas d'augmentation significative des IgG de phase I lors du suivi, nous n'avons pas constaté d'évolution défavorable qui aurait pu être évitée. Enfin, l'enquête menée par la Cire NA n'a pas permis de mettre en évidence l'origine de l'épidémie. Un travail conjoint avec partage de données en santé vétérinaire et humaine ainsi que l'analyse de l'environnement permettrait d'améliorer les connaissances ainsi que les prises en charge encore discordantes à ce jour.

### Mots clés

Fièvre Q, sérologie, examens complémentaires, doxycycline, hydroxychloroquine, enquête épidémiologique, enquête vétérinaire.



## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

