Université de Poitiers Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2017

Thèse n°

THÈSE

POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement le 14 juin 2017 à Poitiers par GÉRAND Anne

Étude des déterminants de la chronicisation des cas de Fièvre Q aiguë, analyse rétrospective multicentrique de 2010 à 2015.

COMPOSITION DU JURY

<u>Présidente</u>:

- Madame le Professeur France ROBLOT,

Membres:

- Monsieur le Professeur Louis BERNARD
- Monsieur le Professeur Nicolas LEVEQUE
- Monsieur le Docteur Éric LECERF

Directeur de thèse:

- Monsieur le Docteur Simon SUNDER

Universite de Poitiers



Faculté de Médecine et de Rharmacie



Le Doyen,

Année universitaire 2016 - 2017

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

fesseurs 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

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

GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion

(surnombre jusqu'en 08/2019)

GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale

HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques

HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire

HERPIN Daniel, cardiologie

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)

KITZIS Alain, biologie cellulaire (surnombre jusqu'en 08/2018)

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 08/2018)

MACCHI Laurent, hématologie

MARECHAUD Richard, médecine interne

MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (surnombre

jusqu'en 08/2017)

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
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- · 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
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre jusqu'en 08/2017)
- 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
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie virologie hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- · LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- 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

Professeur associé des disciplines médicales

ROULLET Bernard, radiothérapie

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIFR Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- 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
- BOINOTCatherine, 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, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (exémérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (exémérite)
- 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
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastroentérologie
- 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)
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

DA D1 (11 N/1/1 TO A 51115 0/072 POITIED CEREVO E

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 !

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Madame le Professeur France ROBLOT, Professeur des universités, Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers, chef du service des maladies infectieuses et tropicales.

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Monsieur le Professeur Louis BERNARD, Professeur des universités, Praticien Hospitalier au CHRU de Tours, chef du service des maladies infectieuses et tropicales

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury et d'avoir consacré du temps à la lecture de ce travail.

Monsieur le Professeur Nicolas LEVEQUE, Professeur des universités, Praticien Hospitalier au CHU de Poitiers, chef de service de virologie et mycobactériologie.

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury et d'avoir consacré du temps à la lecture de ce travail.

Monsieur le Docteur Éric LECERF, médecin généraliste.

Je vous remercie pour votre aide durant mes années d'internat, pour m'avoir suivie pas à pas dans mon cursus. Merci de me faire le plaisir d'être membre de mon jury.

Monsieur le Docteur Simon SUNDER, Praticien Hospitalier au CH de Niort, chef du service des maladies infectieuses et tropicales.

Merci infiniment de m'avoir accordé ta confiance en me confiant ce travail. Merci pour le temps passé à corriger cette thèse et surtout merci d'avoir supporté mes très (trop !) nombreuses interrogations. Je suis très fière d'être ta première « Padawan ».

À ceux qui ont contribué à ce travail,

Merci aux secrétaires des hôpitaux de Niort, Poitiers, La Rochelle, La Roche sur Yon et Tours, qui ont eu la gentillesse de me sortir tant de dossiers.

Merci au Docteur GARCIA Magali au CHU de Poitiers, au Docteur De GIALLULY Claire et au Dr GUILLON Leslie au CHU de Tours, au Dr LUREAU Pierre au CH de Niort, au Dr RONCATO-SABERAN Mariam au CH de La ROCHELLE, au Dr GUIMARD Thomas au CH de La Roche-sur -Yon, qui ont facilité le recueil de données.

À mes collègues,

Merci à mes différents Maitres de stage de médecine générale, officiels ou non : Dr Delphine AUSSEL, Dr Françoise COUTURIER, Dr Caroline CRUGEON, Dr Marie-Gabrielle PORTET TIXIDOR, Dr Vincent HÉLIS, Dr Éloi PIKETTY et Dr Daniel PINSEMBERT, grâce à vous, je n'ai jamais eu aucun doute sur mon choix professionnel.

À mes co-internes tout au long de mon Internat, et à ceux qui sont devenus des amis, en particulier la petite Anne et François.

À mes amis.

Merci à la « Chicken Team » : Charlotte, Doubs, Karlotta et Lulu et leurs moitiés respectives Romain, Rémi, Franck et Yann, pour les fous rires, le soutien pendant ces longues années d'études, et tous les

autres moments de nos vies, bons ou mauvais, que nous partageons. J'ai grandi à vos cotés (pour ne pas dire vieillir !), et on a réussi ! « Chantons tous en chœur, Hallelujah ! »

À Quitterie, Flo, Eve, Simon, Mathilde, Romain, Claire, Yohan, Mélanie, Aurélien, vous êtes tous parfaits! Mention spéciale pour Quitterie: bravo pour cette aventure dans laquelle tu t'es lancée, je suis très fière de toi!

À ma famille,

À mes grands parents : Mamie, Papy, Mamette, Nonino et Grand père Ernest, merci infiniment pour l'amour et les valeurs que vous me transmettez.

À Mamie Mainard, qui avait à cœur d'allumer un cierge à chacun de mes examens, j'espère que d'où tu es, tu as pu en allumer un pour cette thèse.

À Didier Et Geneviève, mes beaux parents, à Pierrick et Virginie, mon beau frère et ma belle sœur, merci d'avoir compris et supporté ces études avec moi.

À ma belle- famille dans son ensemble, vous êtes trop nombreux pour tous vous citer, mais je ne vous oublie pas !

À ma famille, oncles, tantes, cousins, cousines, j'aimerais vous avoir plus souvent à mes cotés.

À Laurence et Geneviève, mes tatas d'adoption, merci pour votre soutien!

À Augustine, Lubin, Lou-Eline, Emilie, Ellie, vous grandissez bien trop vite, je vous aime fort.

À Pierre mon grand frère, pour me connaître aussi bien, pour m'avoir appris à respirer et regarder loin devant.

À Florent mon grand frère, le jumeau de mon enfance, pour m'avoir appelée un jour trop tôt ou un jour trop tard pour mes examens, mais pour m'avoir toujours appelée!

À Katia, et Anaïs, mes belles-sœurs, pour votre énergie et votre humour.

À tous les quatre, je vous remercie d'être présents, vous avoir est un vrai réconfort, vous êtes essentiels à mon chemin.

Merci à mon papa : tu es mon modèle de patience et de courage, à chacun son Tourmalet ! J'espère qu'aujourd'hui tu as ton petit sourire en coin !

Merci à ma maman : pour avoir corrigé cette thèse, pour tes petits plats anti-coups de blues, pour avoir réparé mon jean fétiche encore et encore, pour ton éternel optimisme, ton sourire et ton soutien sans faille.

A vous deux, rien ne sera jamais assez suffisant pour vous remercier.

« On se dira qu'on a réussi, à fabriquer ce manteau, qui nous protège la vie,

Ce confort impalpable, ce tremplin, cette béquille

Ce miracle anodin : on a fait une famille »

Enfin, et surtout, merci à toi, Adrien, sans qui je n'aurais pas parcouru la moitié de ce parcours.

Tu m'as déjà tant apporté! Tu m'es indispensable. T'avoir à mes cotés rend le monde bien meilleur.

PS:... Devine?

TABLE DES MATIÈRES

RÉSU	UMĖ	8
ABRÉ	ÉVIATIONS	9
INTR	RODUCTION	10
1.	Bactériologie	10
2.	Épidémiologie	10
3.	Manifestations cliniques	11
	a) Fièvre Q aiguë (FQA)	11
	b) Fièvre Q chronique (FQC)	12
	c) Cas particulier de la Fièvre Q chez la femme enceinte	13
4.	Outils diagnostiques	13
5.	Prise en charge thérapeutique	17
	a) Prise en charge thérapeutique de la Fièvre Q aiguë	17
	b) Prise en charge thérapeutique de la Fièvre Q chronique	17
6.	Objectif de l'étude	18
MATE	ÉRIELS ET MÉTHODES	19
RÉSI	ULTATS	21
1.	Analyse descriptive de la population étudiée	21
2.	Analyse descriptive de l'évolution des cas de FQA	25
DISC	CUSSION	31
CON	CLUSION	36
RÉFÉ	ÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	37

RÉSUMÉ

INTRODUCTION: La Fièvre Q (FQ) est une zoonose due à *Coxiella burnetii*. La gravité de cette infection réside principalement dans son évolution vers une forme chronique, avec des formes potentiellement graves et létales.

OBJECTIF: Étudier les déterminants de la chronicisation d'une FQ au décours d'une FQ aiguë, et discuter de l'impact d'une antibioprophylaxie pour prévenir ce risque.

MÉTHODE: Étude de cohorte historique multicentrique réalisée dans 5 centres hospitaliers: CHU de Poitiers et CHRU de Tours, CH de La Roche-sur-Yon, La Rochelle et Niort, du 1° janvier 2010 au 31 décembre 2015. Analyse de l'évolution clinique et sérologique en fonction des facteurs de risque de chaque patient et des éventuels traitements reçus.

RÉSULTATS: Cent trente et un dossiers ont été étudiés. Parmi les 109 cas de FQ aiguë, 58 ont eu une évolution simple, 46 cas une ascension sérologique isolée, 5 cas une chronicisation secondaire (endocardite). Parmi ces 5 derniers cas, tous étaient de sexe masculin, aucun n'était immunodéprimé. Un seul était porteur d'une valvulopathie à risque. Trois cas sont survenus précocement après l'épisode aigu (≤ 2 mois).

L'absence d'antibioprophylaxie chez des patients considérés à risque de complication n'a pas eu d'impact négatif sur l'évolution dans la majorité des cas (87.5%). En revanche près de la moitié des patients traités par antibioprophylaxie ont eu des effets indésirables invalidants.

CONCLUSION: La survenue d'une FQC au décours d'une FQA était exceptionnelle et souvent précoce (3/5), et faisait suspecter une forme chronique d'emblée. Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs prédisposants à cette chronicisation. La distinction de FQ aiguë et chronique parait obsolète. Au cours du suivi d'une forme aiguë classique, nous proposons la réalisation d'une ETO et d'un TEP scanner en cas d'ascension sérologique du taux d'IgG de phase I ≥1600 associée à des signes cliniques et/ou une PCR positive et/ou la présence d'un ACC et/ou en cas de facteurs de risques vasculaires ou valvulaires connus. En l'absence de complications, un suivi doit être poursuivi, clinique et sérologique. Cette attitude permettrait d'éviter une antibioprophylaxie prolongée potentiellement toxique.

MOTS CLES:

- Fièvre Q aigüe
- facteurs de risque de chronicisation
- infection persistante focalisée
- antibioprophylaxie

ABRÉVIATIONS

-ACC : Anticoagulant circulant

-CHRU: Centre hospitalier régional universitaire

-CHU: Centre hospitalier universitaire

-CNR: Centre National de Référence

-ETO: Echographie transoesophagienne

-ETT: Echographie transthoracique

-FQ: Fièvre Q

-FQA : Fièvre Q aigüe

-FQC : Fièvre Q chronique

-HCSP : Haut conseil de santé publique

-HTIC: Hypertension intracrânienne

-lg: Immunoglobuline

-PCR : Polymérase Chain Reaction = réaction en chaîne par polymérase

-SIADH : Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormones antidiurétiques

-TCA: Temps de céphaline activée

-TDM: Tomodensitométrie

-TEP scanner : Scanner tomographique par émission de positons

INTRODUCTION

1. Bactériologie

La Fièvre Q (FQ) est une zoonose causée par *Coxiella burnetii*. Il s'agit d'un bacille intracellulaire strict, de petite taille (Entre 0.4 et 1µm de long). Sa membrane est similaire à celle des bactéries Gram négatif, cependant, il a longtemps été raccroché au genre Rickettsia du fait de caractéristiques communes comme sa taille, sa croissance intra cellulaire ou sa coloration possible par la méthode de Gimenez).(1) Sur le plan physiopathologique, *Coxiella burnetii* est phagocytée par les cellules de type macrophagiques ou monocytaires. Une fois internalisée, *Coxiella burnetii* a une croissance intralysozomale en milieu acide, ce qui lui confère une plus grande résistance aux antibiotiques. (2).

Le cycle de développement de *C. burnetii* comporte une forme intracellulaire et une forme extracellulaire produite par pseudo sporulation. Cette forme est métaboliquement inactive mais très résistante dans le milieu extérieur (agents chimiques désinfectants, pH, température, dessiccation, pression osmotique)(3).

2. Épidémiologie

Les ruminants constituent le principal réservoir de *Coxiella burnetii* (bovins, ovins, caprins), mais d'autres animaux peuvent être transmetteurs, bien que plus rarement, comme les animaux domestiques ou les tiques. Le mode de contamination le plus courant est la voie aérienne, par inhalation d'aérosols contaminés principalement par les produits de parturition au moment de la mise bas des animaux porteurs de la bactérie. La contamination aérienne environnementale peut également se faire par les urines ou les fèces. La transmission à l'homme par la consommation de produits laitiers a été discutée mais n'a jamais pu être démontrée.(4)

Coxiella burnetii a une répartition ubiquitaire, mais sa prévalence géographique est très hétérogène. (5)

L'incidence annuelle moyenne de la Fièvre Q aiguë en France est estimée à 50 cas pour 100 000 habitants, avec une variabilité interrégionale. Les régions Centre et Poitou-Charentes sont des zones d'endémie importante de la maladie.(6) Elle est cependant considérée comme sous déclarée du fait de symptômes non spécifiques et de sa résolution spontanée dans la majorité des cas. Selon les données du Centre National de Référence (CNR) des Rickettsies, 40 % des patients infectés développeraient une Fièvre Q aiguë symptomatique parmi lesquels 5 % des patients seraient hospitalisés. Enfin, 5% de l'ensemble des cas évolueraient vers une forme chronique.(5,7) (*Figure 1*).

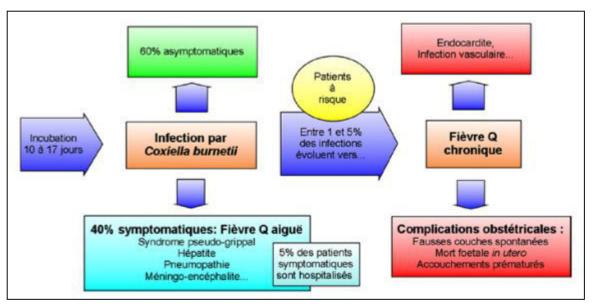


Figure 1: Histoire naturelle de l'infection par Coxiella burnetii. (5)

Entre 2007 et 2011, le sud des Pays Bas a souffert d'une épidémie majeure de Fièvre Q, avec plus de 4000 cas symptomatiques recensés et 10 000 cas estimés. À la suite de cette épidémie, plusieurs travaux ont été publiés permettant de faire avancer les connaissances sur la Fièvre Q et s'opposant sur certains points avec les recommandations du CNR. (8,9)

3. Manifestations cliniques

a) Fièvre Q aiguë (FQA)

Il est reconnu que la Fièvre Q atteint préférentiellement les hommes, du fait d'une exposition professionnelle souvent plus importante, et d'un facteur protecteur hormonal des femmes par l'œstradiol. (10,11) L'immunodépression serait également un facteur de risque, ainsi que l'âge et la grossesse. (12)

La durée d'incubation de la Fièvre Q aiguë est en moyenne d'une vingtaine de jours (de 15 jours à 1 mois). La présentation clinique est non spécifique ce qui rend son diagnostic difficile. Dans 90% des cas la fièvre est présente. Il existe principalement trois formes de présentation clinique :

- Syndrome pseudo-grippal intense, avec fièvre élevée, pouvant être prolongée, et altération de l'état général.
- Atteinte pulmonaire : pneumonie atypique, d'installation progressive, à auscultation pulmonaire pauvre.
- Atteinte hépatique : hépatite cytolytique mais souvent asymptomatique. Ces différents tableaux cliniques peuvent être associés.

D'autres présentations cliniques plus rares ont été décrites (<5% des cas)(4)

-Atteintes cardiaques : péricardites, myocardites

- -Atteintes cutanées : exanthème maculo-papuleux, purpura, érythème noueux
- -Atteintes neurologiques : méningite ou encéphalite, polyradiculonévrite, névrite optique
- -Atteintes ostéo-articulaires : ostéite, arthrite, spondylodiscite
- -Atteintes digestives : gastro-entérite, pancréatite, cholécystite alithiasique.
- -Atteintes immunologiques: anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombopénique auto-immun, et présence d'anticorps anti-phospholipides
- -Atteintes endocriniennes: thyroïdite, SIADH.
- -Atteintes génitales : orchite, épididymite
- -Atteintes ganglionnaires : rupture de rate, forme pseudo-lymphomateuse

Cependant dans 60% des cas, la forme aiguë est asymptomatique. (1,5,13)

b) Fièvre Q chronique (FQC)

La Fièvre Q chronique se développerait en moyenne entre 3 et 6 mois après une Fièvre Q aiguë,(14) mais elle pourrait aussi se développer plusieurs années après la contamination. A l'opposé, l'infection peut d'emblée se révéler par une atteinte dite chronique, ce qui fait discuter la dénomination aiguë et chronique.

Récemment le terme « d'infection persistante focalisée à *Coxiella burnetii »* a été proposé par le CNR de Marseille. Le terme « Fièvre Q chronique » peut être en effet trompeur car il regroupe des entités cliniques différentes. Cela permet également de ne pas utiliser le terme de chronicité pour des manifestations qui peuvent être de révélation aigüe, comme les endocardites. (15) Toutefois dans un souci de simplicité, nous conserverons le terme de Fièvre Q chronique dans ce travail.

La fièvre est moins fréquente que dans les formes aiguës, voire absente. Cependant elle revêt parfois un caractère récurrent.

L'endocardite est la forme la plus fréquente de FQC (près de 75% des FQC). En France, *Coxiella burnetii* est le premier agent d'endocardites à hémocultures négatives. Elle survient le plus souvent chez des patients porteurs d'une valvulopathie ou d'une prothèse valvulaire. Les valvulopathies actuellement considérées à risque selon les recommandations du CNR sont la bicuspidie aortique, le prolapsus de la valve mitrale, l'insuffisance aortique ou mitrale modérée à sévère, le rétrécissement aortique ou la présence d'une prothèse valvulaire. (5,16,17)

La mortalité peut être élevée (jusqu'à 60%) du fait de signes non spécifiques et pauvres, qui retardent le diagnostic et le traitement.(8) Elle chute en dessous de 10% lorsqu'une antibiothérapie appropriée est administrée. (1)

La deuxième localisation rapportée en fréquence en France dans les FQC est l'atteinte endovasculaire, survenant principalement sur une lésion préexistante (anévrisme ou prothèse vasculaire). (12,13) Il s'agit de la principale manifestation de FQC en Hollande. (18)

Plus rarement on été décrites des infections ostéo-articulaires (spondylodiscites, infections sur prothèse articulaire), des lymphadénites chroniques. Ont été également rapportés des cas d'hépatites chroniques, des pseudotumeurs spléniques ou pulmonaires, des neuropathies chroniques. (5,15)

Un terrain d'immunodépression (patient greffé, chimiothérapie, infection VIH avec des LT CD4 inférieurs à 200/mm3, une corticothérapie ou une leucose) serait un facteur de risque de développer une FQC.(10,19)

c) Cas particulier de la Fièvre Q chez la femme enceinte

La grossesse ne constitue pas une situation à risque accru d'être infecté par *Coxiella burnetii* et les manifestations cliniques de la Fièvre Q aiguë ne semblent pas présenter de particularités chez les femmes enceintes. Il semble cependant y avoir un risque majoré de FQA symptomatique et de passage vers la chronicité.

Des complications obstétricales peuvent survenir, principalement quand l'infection survient au premier semestre de la grossesse (avortements spontanés précoces ou tardifs, retards de croissance intra utérin, syndromes malformatifs, accouchements prématurés. (10,20)

Toutefois la fréquence de survenue de ces complications est variable en fonction des zones géographiques. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que certains génotypes de *C. burnetii* sont plus pourvoyeurs de complications obstétricales et que leur distribution est variable en fonction des zones géographiques. (21) Un traitement prolongé des femmes enceintes ayant une sérologie positive semble diminuer le taux de mort fœtale in-utéro.(22)

4. Outils diagnostiques

La sérologie par immunofluorescence indirecte est la méthode de référence pour le diagnostic de la Fièvre Q. Classiquement, la Fièvre Q aiguë et la Fièvre Q chronique sont caractérisées par des profils sérologiques différents.

Coxiella burnetii exprime 2 états antigéniques. La réponse immune initiale est dirigée contre les antigènes de phase II. Secondairement, les anticorps sont ciblés contre les antigènes de phase I. (23)

Dans le cas d'analyses effectuées avec la technique du CNR de Marseille, un taux d'IgG en phase II supérieur ou égal à 200, associé à un taux d'IgM en phase II supérieur ou égal à 50, est un profil sérologique en faveur d'une infection aiguë. En cas de sérologie négative mais de forte suspicion clinique, il est nécessaire de contrôler la sérologie à distance. En effet, la séroconversion est observée en 7 à 14 jours après l'apparition des signes cliniques, et dans 90% des cas dans les 21 jours.(23)

Cette technique semble donc fiable mais ne fournit que des preuves indirectes et sa sensibilité au stade précoce de l'infection est mauvaise. L'utilisation de la réaction de polymérisation en chaine (PCR) peut permettre un diagnostic plus précoce car elle détecte l'ADN de *Coxiella*

burnetii avant que la réponse sérologique se développe. La PCR dans le sérum se négative à mesure que le taux d'anticorps progresse.(24)

Cette technique peut-être utilisée sur du sérum mais également sur du tissu congelé, formolisé ou fixé en paraffine. (25) La culture est également possible, mais difficile à réaliser et doit être faite en laboratoire de niveau 3 (agent de bioterrorisme).

Le CNR recommande que les patients pour qui le diagnostic de Fièvre Q a été posé bénéficient d'une échographie cardiaque transthoracique à la recherche d'une éventuelle bicuspidie ou autre valvulopathie. Dans ce cas, l'indication d'une prophylaxie est discutée.

Un titre d'IgG en phase I supérieur ou égal à 800 est classiquement corrélé à un risque accru de chronicisation. Cependant la sérologie seule n'est pas suffisante pour poser le diagnostic de Fièvre Q chronique ou l'exclure. Au décours d'une Fièvre Q aiguë on peut ainsi observer des titres d'anticorps élevés qui finiront par diminuer sans toutefois qu'il n'y ait de foyer infectieux persistant.(26)

Dans le cas d'un taux élevé et persistant d'IgG de phase I (> 3200 pour la technique du CNR) et notamment sans disparition des IgM, le CNR recommande d'approfondir les examens complémentaires, à la recherche d'une complication. (5,9,15)

Mais concernant la Fièvre Q chronique (ou infection persistante focalisée), et plus précisément pour l'endocardite à *Coxiella burnetii*, la prise en charge diagnostique et donc thérapeutique qui en découle, est encore source d'un débat entre les 2 principales équipes qui publient sur le sujet (équipe du Pr D. Raoult du CNR de Marseille et groupes de travail hollandais).(16,27)

Les hollandais ont proposé des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge des FQC basées sur plusieurs études conduites suite à l'épidémie survenue aux Pays bas entre 2007 et 2011. Le but de ces recommandations était notamment de ne pas traiter à tort des patients non atteints, et ceci sans méconnaitre de réelles Fièvres Q chroniques.

Ils ont élaboré une classification de la Fièvre Q chronique en 3 catégories : endocardite ou infection vasculaire prouvées, probables ou possibles, chacune impliquant une prise en charge différente. (*Figure 2*) Seules les formes prouvées font l'objet d'un traitement prolongé. Dans les autres cas, une surveillance clinique et biologique est proposée avec réalisation d'explorations complémentaires en cas de stagnation ou d'aggravation clinique et/ou sérologique.

Ainsi chaque patient avec une suspicion de Fièvre Q chronique, doit bénéficier d'une échocardiographie et d'un TEP scanner afin de chercher à confirmer l'infection et sa localisation. (8)

Probable chronic Q fever	Possible chronic Q fever
IFA ≥1:1,024 for <i>C. burnetii</i> phase I IgG‡	IFA ≥ 1:1,024 for <i>C. burnetii</i> phase I IgG‡ without manifestations meeting the criteria
AND any of the following:	for proven or probable chronic Q fever
Valvulopathy not meeting the major criteria of the modified Duke criteria (13)	
Known aneurysm and/or vascular or	
infection by means of TEE/ TTE, FDG-PET,	
Suspected osteomyelitis or hepatitis as manifestation of chronic Q fever	
Symptoms and signs of chronic infection,	
sweats, hepato-splenomegaly, persistent raised ESR and CRP	
Granulomatous tissue inflammation, proven	
by histological examination	
Immunocompromised state	
EE, transesophageal echocardiography; TTE, transtho y; CT, computed tomography; MRI, magnetic resonand rotein.	
	IFA ≥1:1,024 for <i>C. burnetii</i> phase I IgG‡ AND any of the following: Valvulopathy not meeting the major criteria of the modified Duke criteria (13) Known aneurysm and/or vascular or cardiac valve prosthesis without signs of infection by means of TEE/ TTE, FDG-PET, CT, MRI, or AUS Suspected osteomyelitis or hepatitis as manifestation of chronic Q fever Pregnancy Symptoms and signs of chronic infection, such as fever, weight loss and night sweats, hepato-splenomegaly, persistent raised ESR and CRP Granulomatous tissue inflammation, proven by histological examination Immunocompromised state EE, transesophageal echocardiography; TTE, transtocentics in the major criteria.

Figure 2: Recommandations hollandaises pour le diagnostic des Fièvres Q chroniques.(9)

Le Professeur Raoult et son équipe du CNR de Marseille, ont émis des réserves quant à ces recommandations.

Ils sont en accord avec les examens d'imagerie à réaliser en cas de suspicion d'infection chronique à *C.burnetii*. En revanche ils critiquent la possibilité d'une simple surveillance proposée dans les FQC probables ou possibles.

Ils ont réévalué la valeur prédictive positive du seuil d'IgG de phase I et ont proposé un seuil sérologique d'IgG de phase I à 3200 comme critère majeur et un seuil de 800 comme critère mineur, pour permettre une meilleure détection de ces cas de FQC. (16)

Compte tenu des manifestations polymorphes de l'infection par *Coxiella burnetii* et du souhait d'abandonner le terme de Fièvre Q chronique pour celui d'infection persistante, ils ont proposé des définitions alternatives pour tous les foyers infectieux persistants de *C. burnetii*. Pour chaque localisation de l'infection persistante, ils ont défini des critères cliniques et paracliniques mineurs et majeurs, et l'association à ces critères conduit à un diagnostic certain ou possible. (*Figure 3*).(15)

Récemment il a été discuté la possibilité que la présence d'un anticoagulant circulant ou d'anticorps anticardiolipines puissent être prédictive d'une progression vers une complication comme l'endocardite.(28) Ainsi en 2016, une étude a mis en évidence qu'un niveau élevé d'anticorps anticardiolipines était indépendamment associé à une endocardite à *C.burnetii*. (29)

Criterion or diagnosis type	Definition for C. burnetii: Endocarditis	Vascular Infection	Prosthetic joint arthritis	Osteoarticular Infection (without prosthesis)	Lymphadenitis
Criteria	XEX.VVV TURK PENEW	NEDWON THE OWNER	FE 12 1900 1776/5	DATES OF LAND	CONTROL OF THE STATE
Definite	Positive culture, PCR, or Immunochemistry of a cardiac valve	Positive culture, PCR, or immunochemistry of an arterial sample (prosthesis or aneurysm) or a perlarterial 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 in situ hybridization of lymphadenitis
Major	Microbiology—positive culture or PCR of the blood, an embolus or serology with IgG1 antibody titer of 26,400 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 aneurism.	Microbiology—positive culture, PCR of the blood or emboll, or serology with IgG1 antibody titer of ≥6,400 mg/dl. Evidence of vascular involvement—(f) CT scan: aneurysm or vascular prosthesis + perfarterial abscess, fistula, or spondylodiscitis. (II) PET scan specific fixation on an aneurism or vascular prosthesis.	Microbiology—(I) Positive culture or PCR of the blood. (II) Positive Cowiella burnetii serology with IgG1 antibody titer of ≥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 ≥800 mg/dl. Evidence of bone or joint involvement— (I) Clinical arthritis, ostelitis, or tenosynovitis. (II) CT scan or ultrasonogra- phy (for joint) or MRI: osteo-articular destruction, joint effusion, intra-articular collection, spondylodiscitis, synovitis, acromio- clavicular 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 ≥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°C. Vascular phenomena, major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm (observed during PET scan), intracranial hemorrhages, conjunctival hemorrhages, and Janeway lesions. immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roth spots, or rheumatoid factor. Serological evidence: IgG1 antibody titer of ≥800 and <6,400 mg/dl.	Serological IgG1 antibody titer of ≥800 and <6,400 mg/dl. Fever, temp of ≥38°C. Emboli. Underlying vascular predisposition (aneurysm or vascular prosthesis).	Presence of a Joint prosthesis (Indispensable criterion). Fever, temp of >38°C. Joint pain. Serological evidence: positive C. burnetii serology with IgG1 antibody titer of >800 and <6,400 mg/dl.	Serological IgG1 antibody titer of ≥400 and <800 mg/ dl. Fever, temp of ≥38°C. Mono- or polyarthralgla.	Serological igG1 antibody titer of ≥400 and <800mg/dl. Fever, temp of ≥38°C.
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)
rossible	(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	(f) 1 major criterion and minor criterion or (ii) 2 minor criteria

Figure 3: Nouveaux critères proposés par le CNR pour le diagnostic d'infection persistante focalisée à *Coxiella burnetii* (FQC).(15)

5. Prise en charge thérapeutique

Le diagnostic doit être précis car la prise en charge thérapeutique d'une FQA est très différente de celle d'une forme chronique (nature du traitement, durée) et ceci peut avoir de lourdes conséquences pour les patients (morbi-mortalité, tolérance médicamenteuse). (8)

a) Prise en charge thérapeutique de la Fièvre Q aiguë

La prise en charge est actuellement effectuée selon les recommandations du CNR des Rickettsies de Marseille et du Haut Conseil de Santé Publique. (14,15)

En l'absence de symptômes et de facteurs de risque de chronicisation, le traitement n'est pas indiqué. En effet, La Fièvre Q est dans la majorité des cas une pathologie bénigne qui guérit spontanément.

En cas de Fièvre Q aiguë symptomatique, le traitement préconisé est la Doxycycline 200mg/jour pendant 14 jours. En alternative, les fluoroquinolones et les macrolides sont également efficaces.

En présence de facteurs de risque de chronicisation (valvulopathie, terrain vasculaire immunodépression), le CNR recommande une antibioprophylaxie par doxycycline associée à de l'hydroxychloroquine pendant 1an.(3, 17,18)

Cependant le bénéfice d'un traitement prophylactique destiné à prévenir le passage à la chronicité de la Fièvre Q aiguë chez les patients avec facteur de risque reste incertain et le risque de toxicité médicamenteuse est important (photosensibilité, toxicité neurologique ...) Le HCSP n'a pas pu se positionner concernant l'intérêt de cette prophylaxie et propose que celle-ci soit discutée avec un spécialiste infectiologue. (14)

Au cours de l'épidémie hollandaise il a été mis en évidence que les cas de Fièvre Q aiguë survenant chez des patients présentant des facteurs de risque supposés de chronicisation ne justifiaient pas forcément la mise en place d'une prophylaxie et qu'une surveillance rapprochée pouvait être suffisante. (8,9)

b) Prise en charge thérapeutique de la Fièvre Q chronique

Sans traitement, l'évolution des FQC est grave et potentiellement létale, notamment pour les localisations endovasculaires. Du fait de leur localisation et de leur gravité, un traitement bactéricide est recommandé.(5) Il repose sur une association de doxycycline et d'hydroxychloroquine pour une durée minimum de 18 mois. L'hydroxychloroquine, agent alcalinisant du phagolyzosome, restaure la bactéricidie de la doxycycline.(30) Les indications de recours à la chirurgie valvulaire en cas d'endocardite sont les mêmes que pour les endocardites dues aux agents pathogènes classiques. Dans le cadre d'une infection endovasculaire, la chirurgie est presque indispensable.

En cas de mauvaise évolution clinique ou sérologique, le traitement peut parfois être prolongé. Quant au suivi sérologique, il est recommandé pendant 5 ans.(19)

6. Objectif de l'étude

Les différentes atteintes liées à *Coxiella burnetii* ont bien été décrites dans différentes études et leur prise en charge thérapeutique est relativement bien codifiée. Toutefois, les déterminants de la chronicisation d'une FQ au décours d'une FQA, et l'impact d'une antibioprophylaxie pour prévenir ce risque chez certains patients restent mal connus.

L'objectif principal de ce travail est d'étudier les déterminants de la survenue d'une FQC chez des patients ayant eu une FQA, et notamment d'évaluer l'impact de l'antibioprophylaxie telle qu'elle est recommandée par le CNR.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude de cohorte historique multicentrique réalisée dans 5 centres hospitaliers : CHU de Poitiers et CHRU de Tours, CH de La Roche-sur-Yon, La Rochelle et Niort.

Les dossiers de patients ayant eu des sérologies *Coxiella burnetii* positives ou atypiques du 1^ejanvier 2010 au 31 décembre 2015 ont été sélectionnés et revus.

Les dossiers pour lequel un autre diagnostic qu'une infection à *Coxiella burnetii* était évoqué, et/ou la conclusion était une cicatrice sérologique traduisant une infection ancienne ont été exclus.

Afin d'éviter des différences d'interprétation des taux d'anticorps, seuls les dossiers où les sérologies ont été faites par le CNR ont été conservés.

Les seuils sérologiques utilisés pour classifier les FQ étaient les suivant :

- . Les profils sérologiques en faveur d'une Fièvre Q aiguë : IgG de phase II > ou = 200 et IgM en phase II > ou = 200.
- . Les profils sérologiques en faveur d'une Fièvre Q chronique : IgG en phase I > ou = à 800

Plusieurs variables ont été recueillies dans les dossiers :

- . Données démographiques : sexe, âge des patients, domiciliation, profession, antécédents médicaux.
- . Données cliniques et biologiques initiales (présentation clinique, présence d'ACC, allongement du TCA, résultats de la sérologie initiale, PCR positive ou non).
- . Les examens complémentaires réalisés : échographie transthoracique (ETT), échographie transoesophagienne (ETO), tomodensitométrie (TDM) et scanner tomographique par émission de positrons (TEP-scanner)
- . La prise en charge thérapeutique et la survenue d'effets indésirables liés aux traitements
- . Le suivi clinique, biologique, et les examens complémentaires réalisés au cours de ce suivi.
- . L'évolution des patients (guérison, chronicisation, décès)

Nous avons ensuite défini différents profils évolutifs :

L'évolution dite « simple » correspond aux cas de Fièvre Q aigüe pour lesquels une guérison clinique a été constatée ainsi qu'une décroissance sérologique des taux d'IgG.

L'évolution dite « sérologique isolée » correspond aux cas de Fièvre Q aigüe pour lesquels une guérison clinique a été constatée, mais pour lesquels un taux élevé d'IgG de phase I, supérieur ou égal à 800 a été observé au cours du suivi sans pour autant avoir mis en évidence d'infection focalisée.

L'évolution dite « compliquée » correspond aux cas de Fièvre Q aigüe pour lesquels une complication est survenue à distance de l'épisode aigu, confirmée par une imagerie (ETT ou ETO ou TEP-scanner).

Après avis auprès du laboratoire d'épidémiologie du CHRU de Tours (Dr GRAMMATICO-GUILLON), l'effectif de notre population était trop faible pour des analyses statistiques. Les résultats auraient manqué de puissance et auraient donc été difficilement interprétables.

RÉSULTATS

1. Analyse descriptive de la population étudiée

Nous avons au total analysé 131 cas de Fièvre Q : 8 à La Rochelle, 16 à La Roche-sur-Yon, 31 à Tours, 37 à Poitiers, et 39 à Niort.

Ils se répartissaient en 109 cas de Fièvre Q aiguë et 22 cas de Fièvre Q chronique d'emblée dont 17 cas confirmés et 5 cas possibles. (*Figure 4*)

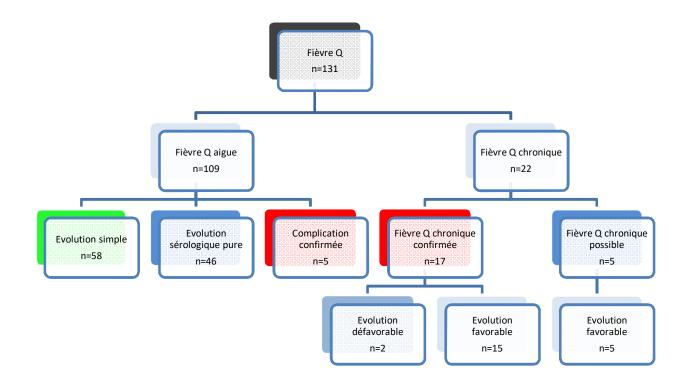


Figure 4: Evolution globale des cas de fièvre Q aigue étudiés

Sur l'ensemble des cas analysés, 102 patients étaient des hommes (78% de la population étudiée), et la moyenne d'âge était de 56.3 ans. Dans 85% des cas un facteur de risque d'exposition était mis en évidence : habitat en milieu rural et/ou exposition professionnelle et/ou exposition zoonotique.

Dans 4.5% des cas, on retrouvait la notion d'immunodépression (de type VIH, néoplasie en cours de traitement, ou traitement immunodépresseur). (*Tableau 1*)

Population totale étudiée	n=131	%
-Sexe masculin	102/131	78
-Facteurs de risque d'exposition	111/131	85
-Milieu rural	105/131	80.1
-Exposition professionnelle	5/131	4
-Exposition zoonotique	26/131	19.8
-Valvulopathie ou pathologie vasculaire à risque	37/131	28,2
-Valvulopathie minime	17/131	12,9
-Immunodépression (VIH, cancer, traitement immunosuppresseur)	6/131	4,5
Cas de Fièvre Q aiguë	n=109/131	%
-Fièvre nue	47/109	43,1
-Hépatite	32/109	29,4
-Pneumonie	12/109	11
-Forme hépato-pulmonaire	5/109	4,6
-Méningite	2/109	1,8
-Encéphalite	2/109	1,8
-Péricardite	3/109	2,8
-Éruption cutanée	3/109	2,8
-Fausse couche spontanée précoce	2/109	1,8
-Adénite	1/109	0,9
Cas de Fièvre Q chronique	n=22/131	%
-Endocardite certaine	13/22	59,1
-Infection vasculaire	2/22	9,1
-Spondylodiscite	1/22	4,5
-Infection de prothèse articulaire	1/22	4,5
-Endocardite possible	5/22	22,8

Tableau 1: Analyse descriptive de la population étudiée.

Les présentations cliniques les plus fréquentes parmi les cas de FQA étaient une fièvre isolée prolongée (43,1% des cas) une fièvre avec hépatite (29% des cas) et une fièvre avec atteinte pulmonaire (11% des cas). Ces deux dernières formes pouvaient parfois être associées (forme hépato-pulmonaire, dans 4,6% des cas).

Nous avons également mis en évidence 2 cas de méningites, 2 cas d'encéphalites, 3 cas de péricardites, 3 cas d'éruption cutanée isolée, 1 cas d'adénite. Deux Fièvre Q aiguës sont survenues au cours d'une grossesse et ont été responsables de fausses couches spontanées précoces.

Parmi ces 109 patients atteints de FQA: 11 étaient porteurs d'une valvulopathie considérée à risque (1 rétrécissement aortique, 3 bicuspidies aortiques, 5 insuffisances mitrales modérées à sévères, 1 prolapsus de la valve mitrale, 1 prothèse mitrale) 6 patients présentaient un anévrisme soit de l'aorte thoracique ascendante soit de l'aorte abdominale et 5 patients étaient

porteurs de matériel vasculaire, de type prothèse vasculaire, valvulaire, ou porteur d'un pace maker.

Certains risques étaient associés chez un même patient. Au total, 19 patients ayant présenté une FQA étaient considérés comme à risque de chronicisation.

Dix-sept autres patients étaient porteurs de valvulopathies minimes, non considérées à risque.

L'endocardite était la principale manifestation des cas de FQC (13 cas sur 22 soit 59,1% des FQC). Par ailleurs, 2 infections vasculaires (9,1% des FQC), 1 spondylodiscite et 1 infection sur prothèse articulaire sont survenus. Cinq cas sur 22 sont des cas considérés comme endocardite possible du fait d'un taux élevé d'IgG de phase I au diagnostic avec une valvulopathie.

Parmi les 17 patients atteints de Fièvre Q chronique confirmée : 9 patients présentaient une valvulopathie à risque (1 rétrécissement aortique, 8 prothèses valvulaires), 1 patient était porteur d'un pace maker, 2 patients avaient un anévrisme de l'aorte abdominale et 2 patients étaient porteurs de prothèse vasculaire.

Parmi les 5 patients présentant une endocardite possible, 4 patients avaient une valvulopathie à risque (1 insuffisance mitrale, 1 prolapsus de la valve mitrale, 1 prothèse valvulaire, 1 insuffisance aortique en lien avec un anévrisme de l'aorte thoracique) et 1 patient avait des calcifications de la valve mitrale avec fuite valvulaire minime non significative.

Les caractéristiques des cas de FQC certaine et possible sont comparées dans le tableau 2. La majorité des patients était de sexe masculin et les moyennes d'âge étaient proches (68,2 et 63,8 ans.)

Dans environ 80% des cas, les patients présentaient une valvulopathie ou une pathologie vasculaire considérée à risque.

Tous les patients ont bénéficié d'une échographie cardiaque, que ce soit une ETT ou une ETO. L'ETO a été réalisée plus fréquemment dans les cas de FQC certaines (76,5% vs 60%). Le PET-scanner a été réalisé en proportion similaire dans les deux populations (40% des cas environ).

Deux patients ayant eu une Fièvre Q chronique confirmée d'emblée, ont eu une évolution défavorable : un décès par rupture d'un anévrisme de l'aorte thoracique ascendante et 1 amputation dans le cadre de l'infection de prothèse articulaire.

Trois patients porteurs de prothèses valvulaires ont dû bénéficier d'une chirurgie valvulaire, à distance de l'épisode infectieux.

	FQC confirmées (n=17)	Endocardites possibles (n=5)
Moyenne d'âge	68,2	63,8
Sexe masculin	n=16/17 (94,1%)	n=3/5 (60%)
Présence de facteurs de risque	n=14/17 (82,3%)	n=4/5 (80%)
Valvulopathie minime	n=0/17 (0%)	n=1/5 (20%)
Immunodépression	n=0/17 (0%)	n=0/5 (0%)
Allongement du TCA	n=4/11 (36,3%)	n=2/2(100%)
Présence d'un ACC	n=1/3 (33,3%)	n=1/1 (100%)
PCR positive	n=5/11 (45,4%)	n=0/3(0%)
Réalisation d'une échographie cardiaque (ETT et/ou ETO)	n=17/17 (100%)	n=5/5 (100%)
Réalisation d'une ETO	n=13/17 (76,5%)	n=3/5 (60%)
Réalisation d'un TEP-scanner	n=7/17 (41,2%)	n=2/5 (40%)
Évolution défavorable	n=2/17(11,7%)	n=0/5 (0%)
Décès	n=1/2	-
Autres	n=1/2	-

Tableau 2: Comparaison des cas de Fièvre Q chroniques confirmées et des cas de Fièvre Q chroniques sérologiques pures.

Les caractéristiques des cas de FQA et de FQC certaines sont résumées et comparées dans le tableau 3.

Les patients atteints de FQC étaient plus âgés (68,2 ans vs 56,3 ans), plus souvent de sexe masculin (94% vs 76%), plus fréquemment porteur d'un terrain à risque valvulaire ou vasculaire (76,5% vs 17,5%) et la PCR plasmatique était plus souvent positive (45% vs 13% des cas où elle était réalisé).

Aucun cas d'immunodépression n'a été mis en évidence parmi les cas de FQC confirmée.

La présence d'un anticoagulant circulant (ACC) était peu recherchée en cas de FQC. Le TCA, pouvant être le témoin de la présence d'un ACC, était plus fréquemment renseigné. Chez les patients où il était mesuré, il était retrouvé allongé dans 55,1% des cas de FQA et 36% des cas de FQC.

	FQA (n=109)	FQC confirmées (n=17)
Moyenne d'âge	56,3	68,2
Sexe masculin	n=83/109 (76%)	n=16/17 (94%)
Présence de facteurs de risque	n=19/109 (17,5%)	n=14/17 (76,5%)
Valvulopathie minime	n=17/109 (15,6%)	n=0/17 (0%)
Immunodépression	n=6/109(5,5%)	n=0/17 (0%)
Allongement du TCA	n=43/78 (55,1%)	n=4/11 (36%)
Présence d'un ACC	n=27/37 (73%)	n=1/3 (33%)
PCR positive	n=6/44 (13,6%)	n=5/11 (45%)
Réalisation d'une échographie cardiaque (ETT et/ou ETO)	n=100/109 (91,7%)	n=17/17 (100%)
Réalisation d'une ETO	n=16/109 (14,6%)	n=13/17 (76,5%)
Réalisation d'un TEP-scanner	n=14/109 (12,8%)	n=7/17 (41%)
Evolution défavorable	n=51/109 (46,7%)	n=2/17(11,7%)
Endocardite certaine	n=4/109 (3,7%)	-
Endocardite possible	n=1/109 (0,9%)	-
Ascension sérologique isolée	n=46/109 (42,2%)	-
Décès	n=0/109 (0%)	n=1/17 (5,8%)
Autres	n=0/109 (0%)	n=1/17 (5,8%)

Tableau 3: Comparaison des populations des cas de Fièvre Q chroniques confirmées et des cas de Fièvre Q aiguës.

2. Analyse descriptive de l'évolution des cas de FQA

L'évolution des 109 cas de FQA a été la suivante : évolution simple pour 58 cas (53.2%), ascension sérologique isolée pour 46 cas (42.2%), chronicisation pour 5 cas (4.6%) qui se répartissaient en 4 cas d'endocardites prouvées et 1 cas d'endocardite possible.

L'évolution des cas a été décrite en fonction de la présence ou non d'un facteur de risque de chronicisation (*Figure 5a et 5b*) et du traitement reçu (absence de traitement, traitement de FQA ou prophylaxie prolongée par doxycycline et plaquenil)

Parmi les 90 patients atteints de FQA sans facteur de risque de chronicisation identifié, 17 patients étaient porteurs d'une valvulopathie minime. Soixante-deux patients ont reçu un traitement de FQA classique, 18 patients n'ont reçu aucun traitement et 10 ont reçu une antibioprophylaxie du fait d'une valvulopathie minime. L'évolution a été simple pour 47 patients, dont 10 n'ont reçu aucun traitement. Une ascension isolée du taux d'anticorps a été observée pour 39 patients.

Quatre patients ont secondairement eu un diagnostic de FQC (endocardites confirmées par échographie cardiaque). Ces 4 patients avaient reçu un traitement de FQA classique et aucun n'était porteur d'une valvulopathie considérée à risque (un patient avait une valvulopathie

minime).

Parmi les 17 patients porteurs d'une valvulopathie minime, aucun cas de FQC n'est survenu chez les 10 patients ayant reçu une antibioprophylaxie, 1 cas de FQC est survenu chez les 7 patients n'ayant pas reçu d'antibioprophylaxie.

L'évolution de ces patients est représentée dans la figure 5a.

Dix-neuf patients étaient considérés à risque de chronicisation (*Figure 5b*). Onze ont reçu une antibioprophylaxie prolongée par doxycycline et hydroxychloroquine et 8 patients n'en ont pas reçu.

Les caractéristiques de ces patients sont présentées dans le tableau 4.

	Antibioprophylaxie (n=11)	Absence d'antibioprophylaxie (n=8)
Moyenne d'âge	56,1	62
Sexe masculin	n=8/11 (72,7%)	n=7/8 (87,5%)
Immunodépression	n=0/11 (0%)	n=0/8 (0%)
Allongement du TCA	n=7/9 (77,7%)	n=4/4 (100%)
Présence d'un ACC	n=3/5 (60%)	n=2/2 (100%)
PCR positive	n=0/4 (0%)	n=1/1 (100%)
Réalisation d'une échographie cardiaque (ETT et/ou ETO)	n=11/11 (100%)	n=8/8 (100%)
Réalisation d'une ETO	n=5/11 (45%)	n=0/8 (0%)
Réalisation d'un TEP-scanner	n=4/11 (36,3%)	n=0/8 (0%)
Réalisation d'examens au cours du suivi	n=3/11 (27,3%)	n=4/8(50%)
Evolution défavorable	n=3/11 (27,3%)	n=5/8 (20,8%)
Endocardite	n=0/11 (0%)	n=1/8 (12.5%)
Ascension sérologique isolée	n=3/11 (27,3%)	n=4/8 (50%)

Tableau 4: Comparaison des patients considérés à risque de chronicisation.

L'évolution a été simple, pour 11 patients dont 3 n'ont pas reçu d'antibioprophylaxie. Sept patients ont eu une évolution sérologique pure. Un seul cas de FQC est survenu (endocardite possible du fait d'une aggravation d'une insuffisance aortique préexistante, sans visualisation de végétation), chez un patient n'ayant pas reçu d'antibioprophylaxie.

Vingt et un patients au total ont reçu une antibioprophylaxie (11 dans le cadre de valvulopathie considérée à risque et 10 du fait d'une valvulopathie minime). Dix patients sur 21 (47.6%) ont eu au moins un effet indésirable de type photosensibilisations importantes (6/21), anomalies de l'électrorétinogramme (1/21), altération de l'état général avec troubles digestifs (2/21), HTIC bénigne (1/21) et/ou coloration des dents (1/21). Parmi ces patients, 5 ont du stopper l'antibioprophylaxie du fait d'effets secondaires trop invalidants (arrêt entre 8 et 11 mois de traitement). Un patient a arrêté de lui-même l'antibioprophylaxie sans notion d'effets secondaires, à 3 mois de traitement. Ces 6 patients n'ont pas présenté de complication liée à la Fièvre Q au décours (3 ont bien évolué, 3 ont eu une ascension sérologique isolée).

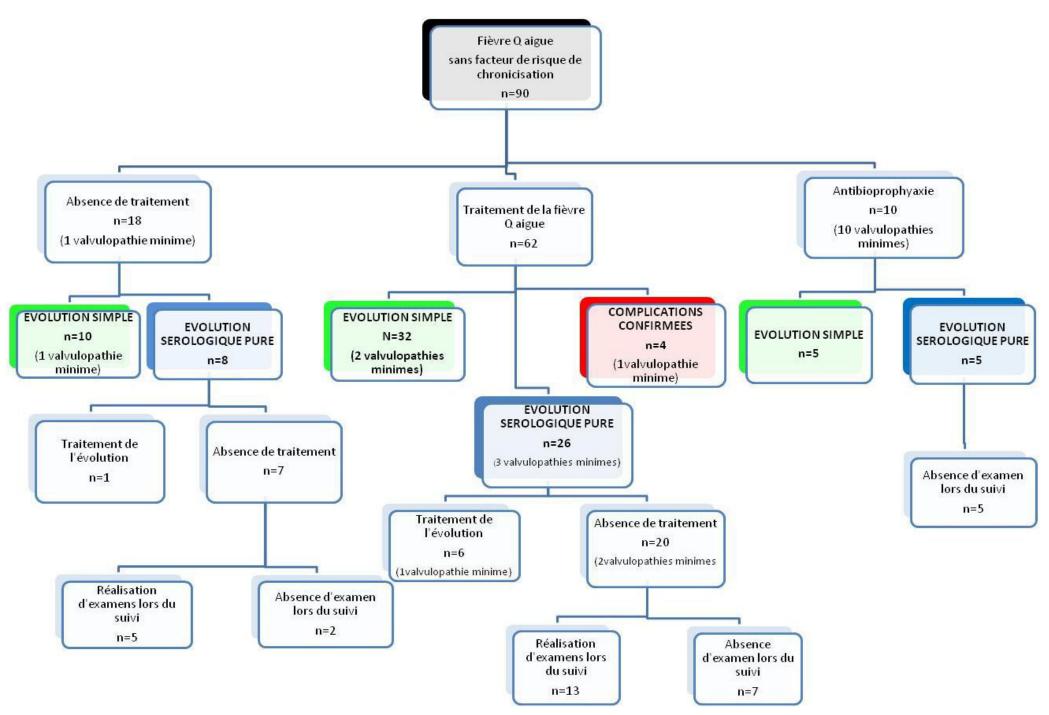


Figure 5a: Evolution des patients ayant une Fièvre Q aiguë, et non considérés à risque de chronicisation.

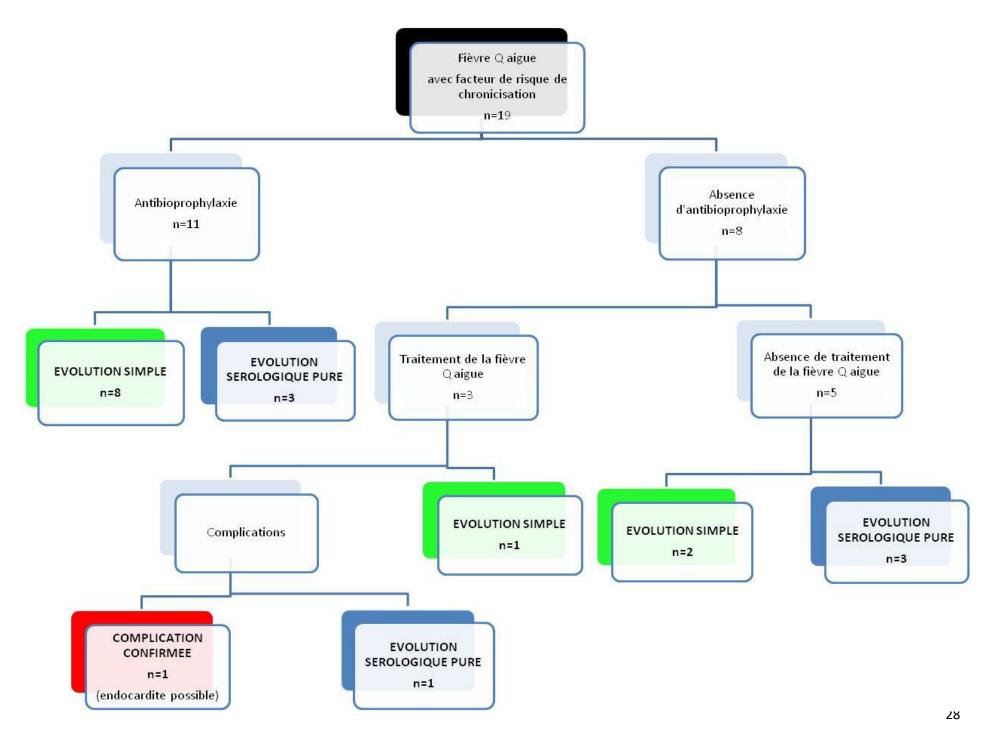


Figure 5b: Evolution des patients ayant une Fièvre Q aiguë, et considérés à risque de chronicisation.

Les caractéristiques des 46 patients ayant eu une évolution sérologique pure au décours de l'épisode aigu ont été comparées en fonction qu'ils aient reçu un traitement de FQC ou non (*Tableau 5*).

	FQC sérologiques traitées (n=15)	FQC sérologiques non traitées (n=31)
Moyenne d'âge	56,7	56,4
Sexe masculin	n=8/15 (53%)	n=22/31 (71%)
Présence de facteurs de risque	n=3/15 (20%)	n=4/31 (13%)
Valvulopathie minime	n=6/15 (40%)	n=2/31 (6,5%)
Allongement du TCA	n=7/10 (70%)	n=11/21 (52,4%)
Présence d'un ACC	n=4/5 (80%)	n=9/11 (81%)
PCR positive	n=0/7 (0%)	n=4/16 (25%)
Réalisation d'une échographie cardiaque (ETT et/ou ETO)	n=6/15 (40%)	n=15/31 (48%)
Réalisation d'une ETO	n=3/15 (20%)	n=3/31 (9%)
Réalisation d'un TEP-scanner	n=7/15 (46,6%)	n=11/31 (35,4%)
Evolution défavorable	n=0/15 (0%)	n=0/31 (0%)

Tableau 5:Prise en charge et évolution des patients ayant eu une évolution sérologique isolée

Un facteur de risque de chronicisation était retrouvé chez une minorité de patient, qu'ils aient été traités ou non (respectivement 20% et 13%). En revanche, une valvulopathie minime était retrouvée plus fréquemment chez les patients ayant été traités de façon prolongée par doxycycline et hydroxychloroquine (40% vs 6.5%). Un TEP-scanner et/ou une échocardiographie était réalisée chez moins de 50% des patients dans les 2 groupes. Aucun cas, qu'il soit traité ou non, n'a eu une évolution défavorable.

Nous avons observées 5 complications (FQC) survenues au décours d'une FQA. Ces dossiers ont été revus. Tous ont eu un diagnostic initial d'hépatite à *Coxiella burnetii* dont un avait une pneumopathie associée.

Diagnostic de FQA pour le premier cas en décembre 2011. La première échographie transthoracique en février 2012 n'avait pas révélé d'anomalie. L'endocardite de la valve aortique a été confirmée par ETO en avril 2012, à 4 mois du diagnostic de FQA.

Diagnostic de FQA pour le second cas en février 2012. La première ETO réalisée au mois de juillet suivant a mis en évidence une insuffisance aortique modérée. L'endocardite de la valve mitrale (et non aortique) a été confirmée sur l'ETT puis l'ETO début novembre 2012, à 8 mois du diagnostic de FQA.

Diagnostic de FQA pour le troisième cas en mai 2012. Endocardite de la valve aortique sur l'ETO réalisée fin juillet 2012, à 2 mois du diagnostic de FQA.

Diagnostic de FQA pour le quatrième cas en juin 2013. Première ETT fin juillet 2013 normale, en revanche l'ETO réalisée début aout 2013 a révélé une endocardite de la valve aortique, moins de 2 mois après le diagnostic de FQA.

Diagnostic de FQA pour le dernier cas en octobre 2013. L'ETT réalisée dans le même temps a confirmé une bicuspidie aortique connue. L'ETT de contrôle réalisé en décembre de la même année a mis en évidence une aggravation de sa valvulopathie connue faisant suspecter une endocardite possible, à 2 mois du diagnostic de Fièvre Q aigüe.

Dans 100% des cas, les patients étaient asymptomatiques au moment du diagnostic d'endocardite. L'échographie a été réalisée pour simple contrôle de la valvulopathie dans 2 cas (cas 2 et cas 5), pour l'ascension ou la stagnation du taux d'IgG de phase I dans 2 cas (cas 1 et 3), et suite à un résultat de PCR positive dans le sang au moment de l'épisode aigu pour le cas 4, sans ascension initiale du taux d'IgG de phase I (qui se sont ensuite majorés sous traitement).

Les taux maximums d'IgG de phase I durant le suivi des FQA ont été comparés en fonction de leur évolution (complication confirmée, évolution sérologique pure traitée ou non). Ils ont été également comparés à ceux atteints au cours des FQC d'emblée (*Figure 6*)

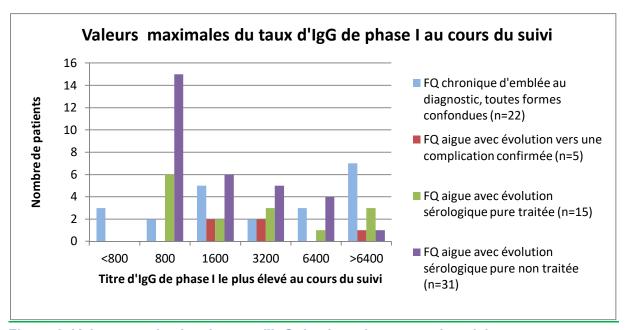


Figure 6: Valeurs maximales du taux d'IgG de phase I au cours du suivi

Pour les cas de FQC d'emblée au diagnostic, on observe que le titre maximum d'IgG de phase I était supérieur à 1600 et 3200 dans respectivement 17/22 cas (77,2%) et 10/22 cas (45,5%). Le titre était inférieur à 800 pour 5/22 cas (23%).

Pour les cinq cas de FQA ayant eu une évolution vers une complication confirmée, ce taux était supérieur à 1600 et 3200 pour respectivement 5/5 cas (100%) et 1/5 cas (20%).

Les patients ayant eu une évolution sérologique pure non traitée ont eu un taux maximum d'IgG de phase I supérieur à 1600 dans 10/31 cas (32%) et supérieur à 3200 dans 5/31 cas (16%).

DISCUSSION

Nous avons analysé 131 cas de Fièvre Q, répartis en 109 cas de FQA et 22 cas de FQC d'emblée, survenus entre 2010 et 2015 dans une région de forte endémie.

La survenue d'une FQC au décours d'une FQA a été rarement observée (5 endocardites pour 109 cas de FQA). La majorité des FQC a été diagnostiquée d'emblée, principalement chez des patients porteurs de facteurs de risque (82%) déjà décrits dans la littérature.(5,16,17)

Parmi les 5 cas de FQC secondaires à une FQA, 3 sont survenus très précocement (≤ 2 mois des premiers symptômes). On peut supposer que l'endocardite était déjà présente au moment du diagnostic d'infection à *Coxiella burnetii*. En effet pour 2 de ses endocardites, il n'y avait pas eu d'ETO ou de TEP scanner au moment du diagnostic. Les 2 autres cas sont survenus plus tard (à 4 et 8 mois du diagnostic), et ont été découverts suite à l'ascension des IgG de phase I pour l'un et contrôle de sa valvulopathie pour l'autre.

Les cas de FQC secondaires sont le plus souvent survenus chez des patients sans facteurs de risques valvulaires ou vasculaires connus de chronicisation (4/5 cas). Il s'agissait exclusivement d'individu de sexe masculin.

La Fièvre Q atteint préférentiellement les hommes du fait d'une exposition plus importante, et d'un facteur protecteur hormonal des femmes.(10,11) Ainsi respectivement 76% des cas de FQA et 94% des FQC d'emblée confirmées étaient de sexe masculin. Tous les cas de FQC secondaires étaient également de sexe masculin. Ceci semble confirmer le risque accru de FQC chez le genre masculin.

Il a été évoqué dans différents articles qu'un terrain d'immunodépression est un facteur de risque de chronicisation.(12) Aucune immunodépression n'a été décelée chez les patients atteints d'une FQC (d'emblée ou chronicisation secondaire).

Six patients atteints de FQA étaient immunodéprimés : 2 patients étaient porteurs d'une infection par le VIH, non traitée au moment du diagnostic de Fièvre Q, 3 patients étaient sous traitement immunosuppresseurs (EMBREL et METHOTREXATE pour le traitement d'un psoriasis, IMUREL pour le traitement d'une sarcoïdose) et 1 patient était sous HYDREA pour une maladie de Vaquez.

Ces patients ont eu une évolution simple, sans antibioprophylaxie, dans 4 cas sur 6, et sans traitement de l'épisode aigu pour 2 d'entre eux. Les 2 autres cas ont eu une évolution sérologique isolée, pour lequel il n'a pas été instauré de traitement spécifique.

L'immunodépression n'apparait donc pas ici comme un facteur de risque de chronicisation. Ce résultat est à interpréter avec prudence du fait du faible effectif.

Nous n'avons pas pu analyser l'impact de la présence d'un ACC sur le risque de chronicisation. Un taux d'IgG anticardiolipines > 75 UI/L a été évoqué comme facteur de risque d'endocardite à *C. burnetii*. Une démarche diagnostique et donc thérapeutique est donc proposée par le CNR

qui prend en compte ce critère.(15) Un allongement du TCA, qui peut être le reflet de la présence d'un ACC, n'a pas été retrouvé plus fréquemment dans les FQC confirmées que dans les FQA (respectivement 36% et 55.1% des cas où le TCA était documenté). Toutefois, il n'était pas renseigné pour tous les dossiers.

En cas de valvulopathie ou de pathologie vasculaire considérée à risque, le CNR recommande actuellement une antibioprophylaxie d'une durée de 12 mois par hydroxychloroquine et doxycycline. (15) L'intérêt de cette prophylaxie reste discuté, et le Haut Conseil de Santé Publique n'a pu se prononcer sur sa pertinence.

Les 11 patients sur 19 à risque de chronicisation qui ont reçu une antibioprophylaxie ont tous évolué favorablement sous traitement prolongé (8 évolutions simples et 3 évolutions sérologiques pures). Parmi les 8 patients n'ayant pas reçu d'antibioprophylaxie, un seul a évolué vers une endocardite possible, les 7 autres ont évolué favorablement, dont 5 n'avaient pas reçu de traitement de l'épisode aigu.

Il est donc difficile de conclure sur l'éventuel bénéfice de cette antibioprophylaxie. En revanche elle n'est pas anodine en terme d'effets indésirables. L'hydroxychloroquine est pourvoyeuse entre autres, de complications ophtalmologiques et la doxycycline a un effet photosensibilisant, potentiellement handicapant notamment dans certaines professions.

Finalement, nous ne pouvons dégager de facteurs prédisposants à la chronicisation après une FQA. Cet évènement est exceptionnel, les FQC sont le plus souvent aiguës dans leur révélation.

Comme cela a récemment été discuté par le CNR, cette dénomination semble obsolète et le terme« d'infection persistante ou focalisée à *Coxiella burnetii* » semble plus adapté.(15)

Parmi les 46 patients qui ont eu une évolution sérologique pure au décours d'une FQA, le traitement a été plus fréquemment initié chez les patients pour qui un facteur de risque de chronicisation ou une valvulopathie minime était retrouvé (9/15). Ce terrain a donc probablement influencé la mise en place du traitement.

Paradoxalement, les 15 patients traités ont eu plus fréquemment des examens complémentaires de type ETO ou TEP scanner (respectivement 20% et 46.6% contre 9% et 35.4% dans le groupe non traité). L'absence de foyer infectieux identifié après la réalisation de ces examens n'a donc pas suffit à "rassurer" le prescripteur et un traitement de FQC a été mis en place. Cette prise en charge se rapproche de ce qui est préconisé par le CNR. On peut toutefois observer que les patients qui ont eu une ascension sérologique des IgG de phase I au décours d'une FQA ont pour la très grande majorité bien évolué, sans traitement, voir sans explorations complémentaires. Cette attitude se rapproche de ce qui est préconisé par les hollandais.(9,15)

Les résultats de ce travail nous amènent à proposer une prise en charge qui privilégie la surveillance et la réalisation d'investigations complémentaires afin de ne pas débuter à tort des traitements prolongés à risque d'effets indésirables importants.

Nous proposons qu'un suivi clinique et sérologique soit réalisé à 3mois, 6 mois et 12 mois du diagnostic de FQA (nous avons pu observer une chronicisation tardive à 8 mois de l'épisode aigu).

En cas de bonne évolution clinique et sérologique à 1 an, la surveillance pourrait être arrêtée.

En cas d'IgG de phase I ≥1600 lors du suivi (seuil qui semble le plus discriminant au vu de nos résultats), la poursuite des explorations (ETO et PET scanner) serait motivée par les données cliniques, la PCR plasmatique, la présence ou la persistance d'un ACC et un terrain à risque (*Figure 7*). En cas de normalité de ces examens, il ne serait pas initié de traitement, et la surveillance serait poursuivie.

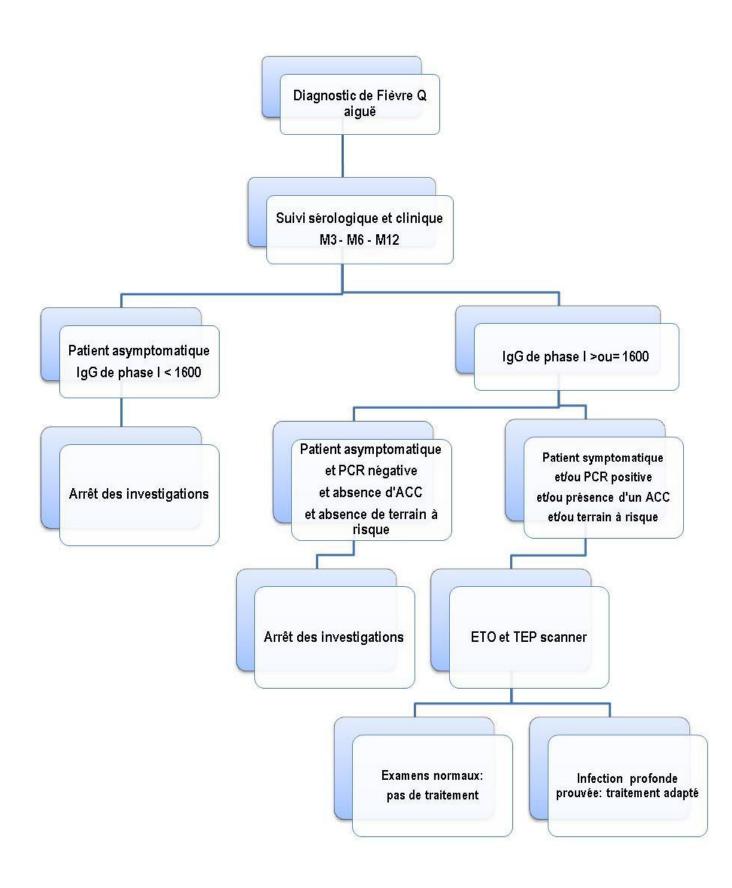


Figure 7: Proposition de prise en charge pour le suivi des patients atteints de FQA

Ce travail présente cependant des limites. Cette étude est rétrospective, la prise en charge des patients dans les différents centres hospitaliers n'était donc pas homogène. L'effectif initial était relativement important, mais l'effectif de chaque population comparée reste faible. Il n'a donc pas été possible de réaliser d'analyses uni ou multi variées. Les résultats doivent donc être interprétés avec prudence.

Nous n'avons pu évaluer l'impact de la présence d'un ACC (notamment de type anticardiolipine) sur le risque de chronicisation.

La validation de la prise en charge proposée nécessite donc la réalisation d'une étude prospective observationnelle et multicentrique.

CONCLUSION

La Fièvre Q est une zoonose qui est classiquement définie par deux entités, Fièvre Q aiguë et Fièvre Q chronique. Cette dernière peut être potentiellement létale. Dans notre étude, la chronicisation au décours d'une FQA était exceptionnelle et souvent précoce, faisant suspecter une FQC d'emblée. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de facteurs prédisposants à cette chronicisation. Les facteurs de risques valvulaires et vasculaires, déjà décrits dans la littérature, ont été retrouvés dans les cas de FQC révélées d'emblée. Comme cela a récemment été discuté par le CNR, cette dénomination de « chronique » semble obsolète.

L'antibioprophylaxie telle qu'elle est recommandée par le CNR est probablement efficace pour prévenir une localisation profonde (endocardite, infection vasculaire) mais ceci reste un événement exceptionnel, même chez des patients considérés comme à risque et elle est pourvoyeuse d'effets indésirables. Nous proposons un algorithme de prise en charge pour le suivi des patients atteints de Fièvre Q aiguë. Il repose essentiellement sur le suivi clinique et sérologique, avec la réalisation d'investigations complémentaires (ETO et TEP scanner) en cas d'ascension du taux d'IgG de phase 1 ≥ 1600 et d'anomalie clinique, ou de PCR positive, ou de terrain à risque, ou d'ACC persistant. Cette stratégie devra être validée par une étude prospective observationnelle multicentrique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1. Maurin M, Raoult D fever. Q fever. Clin Microbiol Rev. 1999;12(4):518–553.
- 2. Raoult D, Marrie TJ, Mege JL. Natural history and pathophysiology of Q fever. Lancet Infect Dis. 2005;5(4):219–226.
- 3. McCAUL TF, Williams JC. Developmental cycle of Coxiella burnetii: structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations. J Bacteriol. 1981;147(3):1063–1076.
- 4. Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. The Lancet. 2006;367(9511):679–688.
- 5. Million M, Lepidi H, Raoult D. Fièvre Q : actualités diagnostiques et thérapeutiques. Médecine Mal Infect. févr 2009;39(2):82-94.
- 6. Frankel D, Richet H, Renvoisé A, Raoult D. Q Fever in France, 1985–2009. Emerg Infect Dis. mars 2011;17(3):350-6.
- 7. InVS. Institut de Veille Sanitaire. Epidémiologie de la fièvre Q en France. Données disponibles, limites. [En ligne]. http://www.infectiologie.com/fr/jni12-com.html Consulté le 16 mai 2017.
- 8. Wegdam-Blans MCA, Kampschreur LM, Delsing CE, Bleeker-Rovers CP, Sprong T, van Kasteren MEE, et al. Chronic Q fever: Review of the literature and a proposal of new diagnostic criteria. J Infect. mars 2012;64(3):247-59.
- 9. Kampschreur LM, Wegdam-Blans MCA, Wever PC, Renders NHM, Delsing CE, Sprong T, et al. Chronic Q Fever Diagnosis—Consensus Guideline versus Expert Opinion. Emerg Infect Dis. juill 2015;21(7):1183-8.
- 10. Raoult D, Fenollar F, Stein A. Q Fever During Pregnancy, Diagnosis, Treatlent, and Follow-up. Archives of internal medicine. 2002 : 162 : 701-704
- 11. Leone M, Honstettre A, Lepidi H, Capo C, Bayard F, Raoult D, et al. Effect of sex on Coxiella burnetii infection: protective role of 17β-estradiol. J Infect Dis. 2004;189(2):339–345.
- 12. 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(2):232–237.
- 13. Fournier P-E, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. J Clin Microbiol. 1998;36(7):1823–1834.
- 14. HCSP, Haut Conseil de Santé Publique. Fièvre Q. Recommandations de prise en charge 2013. [En ligne] http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=402. Consulté le 1e juin 2016.
- 15. Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, et al. From Q Fever to Coxiella burnetii Infection: a Paradigm Change. Clin Microbiol Rev. janv 2017;30(1):115-90.
- 16. Raoult D. Chronic Q fever: Expert opinion versus literature analysis and consensus. J Infect. août 2012;65(2):102-8.

- 17. Fenollar F, Fournier P-E, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. Clin Infect Dis. 2001;33(3):312–316.
- 18. Hagenaars JCJP, Wever PC, van Petersen AS, Lestrade PJ, de Jager-Leclercq MGL, Hermans MHA, et al. Estimated prevalence of chronic Q fever among Coxiella burnetii seropositive patients with an abdominal aortic/iliac aneurysm or aorto-iliac reconstruction after a large Dutch Q fever outbreak. J Infect. août 2014;69(2):154-60.
- 19. Million M, Thuny F, Richet H, Raoult D. Long term outcome of Q fever endocarditis a 26-years personal survey. The Lancet. 2010; 10: 527-535
- 20. Raoult D, Fenollar F, Stein A. Q Fever During Pregnancy, Diagnosis, Treatlent, and Follow-up. Archives of internal medicine. 2002; 162: 701-704
- 21. Angelakis E, Million M, D'Amato F, Rouli L, Richet H, Stein A, et al. Q fever and pregnancy: disease, prevention, and strain specificity. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. mars 2013;32(3):361-8.
- 22. Million M, Roblot F, Carles D, D'Amato F, Protopopescu C, Carrieri MP, et al. Reevaluation of the Risk of Fetal Death and Malformation After Q Fever. Clin Infect Dis. 15 juill 2014;59(2):256-60.
- 23. Dupont HT, Thirion X, Raoult D. Q fever serology: cutoff determination for microimmunofluorescence. Clin Diagn Lab Immunol. 1994;1(2):189–196.
- 24. Schneeberger PM, Hermans MHA, van Hannen EJ, Schellekens JJA, Leenders ACAP, Wever PC. Real-Time PCR with Serum Samples Is Indispensable for Early Diagnosis of Acute Q Fever. Clin Vaccine Immunol. 1 févr 2010;17(2):286-90.
- 25. Fournier P-E, Raoult D. Comparison of PCR and Serology Assays for Early Diagnosis of Acute Q Fever. J Clin Microbiol. 1 nov 2003;41(11):5094-8.
- Epelboin L, Nacher M, Mahamat A, Pommier de Santi V, Berlioz-Arthaud A, Eldin C, et al. Q Fever in French Guiana: Tip of the Iceberg or Epidemiological Exception? Coburn J, éditeur. PLoS Negl Trop Dis. 5 mai 2016;10(5):e0004598.
- 27. Kampschreur LM, Wever PC, Wegdam-Blans MCA, Delsing CE, Bleeker-Rovers CP, Sprong T, et al. Defining chronic Q fever: A matter of debate. J Infect. oct 2012;65(4):362-3.
- 28. Million M, Walter G, Bardin N, Camoin L, Giorgi R, Bongrand P, et al. Immunoglobulin G Anticardiolipin Antibodies and Progression to Q Fever Endocarditis. Clin Infect Dis. 1 juill 2013;57(1):57-64.
- 29. Million M, Thuny F, Bardin N, Angelakis E, Edouard S, Bessis S, et al. Antiphospholipid Antibody Syndrome With Valvular Vegetations in Acute Q Fever. Clin Infect Dis. 1 mars 2016;62(5):537-44.
- 30. Raoult D, Houpikian P, Tissot Dupont H, Riss JM, Arditi-Djiane J, Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroguine. Arch Intern Med. 25 janv 1999;159(2):167-73.

Universite de Poitiers



Faculté de Médecine et de Pharmacie



RÉSUMÉ

INTRODUCTION: La Fièvre Q (FQ) est une zoonose due à *Coxiella burnetii*. La gravité de cette infection réside principalement dans son évolution vers une forme chronique, avec des formes potentiellement graves et létales.

OBJECTIF: Étudier les déterminants de la chronicisation d'une FQ au décours d'une FQ aiguë, et discuter de l'impact d'une antibioprophylaxie pour prévenir ce risque.

MÉTHODE: Étude de cohorte historique multicentrique réalisée dans 5 centres hospitaliers: CHU de Poitiers et CHRU de Tours, CH de La Roche-sur-Yon, La Rochelle et Niort, du 1e janvier 2010 au 31 décembre 2015. Analyse de l'évolution clinique et sérologique en fonction des facteurs de risque de chaque patient et des éventuels traitements reçus.

RÉSULTATS: Cent trente et un dossiers ont été étudiés. Parmi les 109 cas de FQ aiguë, 58 ont eu une évolution simple, 46 cas une ascension sérologique isolée, 5 cas une chronicisation secondaire (endocardite). Parmi ces 5 derniers cas, tous étaient de sexe masculin, aucun n'était immunodéprimé. Un seul était porteur d'une valvulopathie à risque. Trois cas sont survenus précocement après l'épisode aigu (≤ 2 mois).

L'absence d'antibioprophylaxie chez des patients considérés à risque de complication n'a pas eu d'impact négatif sur l'évolution dans la majorité des cas (87.5%). En revanche près de la moitié des patients traités par antibioprophylaxie ont eu des effets indésirables invalidants.

CONCLUSION: La survenue d'une FQC au décours d'une FQA était exceptionnelle et souvent précoce (3/5), et faisait suspecter une forme chronique d'emblée. Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs prédisposants à cette chronicisation. La distinction de FQ aiguë et chronique parait obsolète. Au cours du suivi d'une forme aiguë classique, nous proposons la réalisation d'une ETO et d'un TEP scanner en cas d'ascension sérologique du taux d'IgG de phase I ≥1600 associée à des signes cliniques et/ou une PCR positive et/ou la présence d'un ACC et/ou en cas de facteurs de risques vasculaires ou valvulaires connus. En l'absence de complications, un suivi doit être poursuivi, clinique et sérologique. Cette attitude permettrait d'éviter une antibioprophylaxie prolongée potentiellement toxique.

MOTS CLES:

- Fièvre Q aigüe
- facteurs de risque de chronicisation
- infection persistante focalisée
- antibioprophylaxie