

Fièvre Q

Recommandations de prise en charge

Collection
Avis et Rapports

Fièvre Q

Recommandations de prise en charge

La fièvre Q est une zoonose due à la prolifération de *Coxiella burnetii*. Elle se transmet à l'homme essentiellement par inhalation de particules infectées provenant de troupeaux de caprins, ovins et dans une moindre mesure de bovins. Chez ces animaux, l'infection se traduit par la survenue d'avortements. Chez l'homme, la fièvre Q aiguë est asymptomatique dans 60 % des cas. Lorsqu'elle se manifeste, il s'agit de syndrome pseudo-grippal, de pneumopathie ou d'hépatite. Elle peut évoluer vers une forme chronique dans 1 à 5 % des cas.

Le Haut Conseil de la santé publique a réalisé un bilan des connaissances disponibles concernant les risques de transmission à partir des élevages excréteurs, de complications pour les femmes enceintes et leurs fœtus, de formes chroniques et les personnes susceptibles d'en développer.

Il émet des recommandations sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique des personnes infectées et une conduite à tenir vis-à-vis des personnes exposées.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande notamment pour les personnes exposées (professionnels et personnes vivant sous le même toit) dans un élevage en cas de risque avéré pour l'homme, que soit mis en place un circuit d'information entre acteurs de la santé animale, filières professionnelles de l'élevage et services de santé, sécurité au travail ; pour les femmes enceintes, d'éviter les pratiques les plus à risque telles que les mises bas, dans les exploitations dans lesquelles se trouvent un ou des animaux excréteurs.

Concernant le risque de formes chroniques, le HCSP recommande d'identifier soigneusement les facteurs de risque au cours d'une fièvre Q aiguë et de proposer un suivi clinique et sérologique.

Fièvre Q

**Recommandations de prise en charge
des personnes infectées par *Coxiella burnetii*,
et des personnes exposées à *Coxiella burnetii*
dont les acteurs des filières d'élevage**

Rapport

2013

Ce rapport a été adopté par la Commission spécialisée Maladies transmissibles le 24 mai 2013.

SOMMAIRE

SAISINE	5
GROUPE DE TRAVAIL	7
CONTEXTE	8
1 - Place de la fièvre Q en santé publique en France	9
1.1 – Incidence	9
1.1.1 - <i>Centre national de référence (CNR)</i>	9
1.1.2 - <i>Programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI)</i>	9
1.2 – Prévalence	10
1.3 – Epidémies	10
2 - Risque de transmission de la fièvre Q à partir des élevages excréteurs	13
2.1 - La dose infectieuse et la voie aérienne	13
2.2 - Maladie clinique et excrétion bactérienne par les ruminants	14
2.3 - Démarche diagnostique proposée pour la surveillance des élevages de ruminants « cliniquement atteints »	16
2.3.1 – <i>Pour les bovins</i>	16
2.3.2 – <i>Pour les ovins – caprins</i>	16
2.4 - La contamination bactérienne de l'environnement	16
2.5 - Les distances de dissémination et périmètres à risque	17
2.6 - Les conditions favorisantes de la transmission à l'humain	19
2.7 - Evaluation du risque d'infection à <i>Coxiella</i> pour les professionnels d'élevage	19
2.7.1 - <i>Les expositions professionnelles à risque</i>	19
2.7.2 - <i>Caractéristiques de l'individu</i>	20
2.8 – Conclusions	20
3 - Diagnostic microbiologique de la fièvre Q humaine	25
3.1 - Diagnostic sérologique de la fièvre Q aiguë	25
3.2 - Diagnostic sérologique des infections chroniques à <i>Coxiella burnetii</i>	25
3.3 - Autres techniques sérologiques : fixation du complément (CFT), ELISA	28
3.4 - La PCR et la culture	28
4- Risques pour la femme enceinte et le fœtus	31
4.1 - Risques pour la mère	31
4.2 - Conséquences obstétricales	31
4.3 – Thérapeutique	33
4.4 – Conclusions	34
4.5 – Recommandations	34
5 - Fièvre Q chronique	36

5.1 – Épidémiologie	36
5.2 –Diagnostic	36
5.3 - Prévention de la fièvre Q chronique	37
5.4 - Recommandations pratiques	37
6 - Quels traitements peut-on recommander dans l'infection aiguë à <i>Coxiella burnetii</i> ? Quel est le suivi nécessaire ?	40
6.1 -Traitement antibiotique	40
6.2 - Traitement de la Fièvre Q aiguë chez les enfants	40
6.3 - Traitement de la Fièvre Q aiguë chez un patient immunodéprimé	40
6.4 – Recommandations	41
6.5 – Surveillance	41
7 – Prévention	43
7. 1. Vaccination	43
7.1-1- <i>Vaccin disponible</i>	43
7.1.2- <i>Efficacité vaccinale</i>	43
7.1.3 - <i>Durée de la protection conférée par le vaccin</i>	45
7.1.4 - <i>Effets indésirables rapportés (EI)</i>	46
7.1.5 - <i>Recommandations vaccinales actuellement en vigueur en Australie</i>	48
7.1.6 - <i>Recommandations du groupe de travail du HCSP</i>	48
7.2 – Antibio prophylaxie	48
7.3 - Mesures médico-professionnelles recommandées vis-à-vis du risque de fièvre Q en élevage	49
7.3.1 - <i>Mesures en l'absence de risque connu de Fièvre Q dans l'élevage</i>	49
7.3.2 - <i>Mesures en cas de risque avéré de C.b. dans l'élevage</i>	49
8 - Recommandations d'études	53
ANNEXES	
Annexe 1 – Prévalence de la fièvre Q : revue de la littérature	54
Annexe 2 - Facteurs de risque de fièvre Q : revue de la littérature	71
GLOSSAIRE	77
TABLE DES MATIÈRES	78

SAISINE



MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA SANTÉ

Paris, le - 6 JUIL 2011

SECRETARIAT D'ETAT A LA SANTE

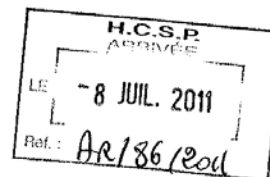
Direction générale de la Santé

Sous direction de la Prévention des risques infectieux
Bureau des Risques infectieux et de la politique vaccinale
Tél : 01 40 56 65 06
Fax : 01 40 56 50 56

000087 Ter

elisabeth.kouvtanovitch@sante.gouv.fr

N° 252



Le Directeur général de la Santé
à
Monsieur le Président du Haut conseil de
la santé publique
18, place des cinq Martyrs du lycée Buffon
75014 PARIS

Objet : Saisine du Haut Conseil de la santé publique relative à des recommandations de prise en charge des personnes infectées par *Coxiella burnetii*, et des personnes exposées à *Coxiella burnetii* dont les acteurs des filières d'élevage.

La fièvre Q est une zoonose relativement fréquente, asymptomatique dans la moitié des cas et d'évolution le plus souvent favorable. Des complications ont été décrites chez certaines catégories de population (femmes enceintes, porteurs de lésions vasculaires ou des valves cardiaques et immunodéprimés). Elle est habituellement sporadique mais possède un potentiel épidémique, dont la dernière illustration est l'épidémie récente de fièvre Q aux Pays-Bas entre 2007 et 2010. Cinq épidémies en France ont été investiguées par l'InVS depuis 1996. La fièvre Q n'est pas une maladie à déclaration obligatoire et il existe un centre national de référence (unité des rickettsies, CHU de Marseille : Pr Raoult).

Plusieurs avis scientifiques ont été publiés suite à l'épidémie de fièvre Q aux Pays-Bas :

- un avis de l'Agence européenne de sécurité sanitaire (EFSA) en mai 2010 qui conclut à une transmission très majoritairement par voie aérienne, un impact limité de la fièvre Q en santé publique dans l'UE, et à l'absence de preuve de l'existence de fièvre Q clinique au décours de la consommation de produits alimentaires contaminés.
- un avis du Centre européen de prévention et contrôle des maladies (ECDC) en juin 2010 qui porte sur l'évaluation du risque transfusionnel, sur l'impact sanitaire de la fièvre Q chronique et des risques pour les femmes enceintes, en se référant à l'épidémie récente néerlandaise.
- Un avis de l'Anses en juillet 2010 sur les risques pour l'homme associés à l'ingestion de lait cru ou de produits transformés à base de lait cru issus de

troupeaux atteints de fièvre Q avec signes cliniques et à l'intérêt de la pasteurisation du lait issu de ces troupeaux. Cet avis indique que la voie de transmission à l'homme est majoritairement « la voie aérienne, lors de contact direct dans le cadre professionnel avec des petits ruminants (chèvres, moutons) ou des bovins et leurs produits (laines, peaux...), chez les personnes vivants à proximité des foyers d'infection animale ou tous autres endroits où la transmission par aérosols est possible, » et « de manière sans doute exceptionnelle la voie digestive par consommation de lait ou de produits laitiers contaminés ».

- Par ailleurs, plusieurs études concernant l'épidémie néerlandaise ont été publiées récemment et apportent des nouvelles données sur le risque d'infection des populations autour des élevages excréteurs, sur l'évolution des personnes infectées, sur le développement des formes chroniques, et sur le risque pour les femmes enceintes et le fœtus.

L'Afssa avait précédemment rendu un avis officiel sur la fièvre Q en 2004 suite à l'épidémie de Chamonix. Dans cet avis, l'Afssa indiquait ne pas reprendre les propositions de son groupe de travail concernant les recommandations médicales qui étaient hors du champ de la saisine, et notamment celles selon lesquelles certaines populations à risque ou de groupes de patients devraient systématiquement bénéficier, dans certaines conditions, d'un dépistage de la fièvre Q. Il lui avait semblé que ce type de recommandations devrait être analysé par une instance d'expertise médicale pluridisciplinaire à même de discuter collégialement l'intérêt en santé publique des différentes stratégies de dépistage en population humaine pour un agent infectieux de cette nature.

Suite aux différentes épidémies de fièvre Q survenues en France, à l'épidémie survenue aux Pays-Bas et aux différents avis scientifiques émis, la Direction générale de l'alimentation a défini un plan d'action en matière de fièvre Q dont l'objectif est d'améliorer les connaissances vis-à-vis de cette maladie en élevage. Ces travaux ont conduit d'une part, à définir les investigations à mener en élevage en cas de détection de cas humains groupés (note de service DGAL/SDSPA/MUS/N2011-8024 du 30 mai 2011) et d'autre part, à élaborer un protocole de surveillance en élevage qui sera mis en place dans 10 départements¹ pilotes en fin d'année 2011. L'objectif de cette surveillance est d'estimer la prévalence des élevages excréteurs avec des animaux présentant des signes cliniques compatibles avec une fièvre Q.

Or, suite à la mise en place de la surveillance de la fièvre Q dans certains départements en fin d'année, les services de l'Etat ne manqueront pas d'être interrogés quant aux mesures de prise en charge et de suivi à mettre en place en cas de découverte d'un élevage excréteur, pour les personnels intervenants dans ces élevages, et pour le voisinage ainsi que pour les visiteurs.

La mise en place de cette surveillance posera la question de la conduite à tenir devant des personnes infectées et des personnes exposées et appartenant à des groupes à risque. Cette question concerne les acteurs de la filière mais également toute la population exposée, qui peut être large du fait de la dispersion aéroportée de *C. Burnetii*.

¹ Pyrénées Atlantique, Nièvre, Deux-Sèvres, Hautes-Alpes, Loire, Aveyron, Indre et Loire, Saône et Loire, Mayenne et un département breton non encore déterminé, surveillance d'élevage de petits ruminants et de bovins.

GROUPE DE TRAVAIL

Composition

Jean-Pierre BRU, Infectiologue, CH d'Annecy

Céline CAZORLA, HCSP-CSMT, Présidente du groupe de travail

Patrick CHOUTET, MSA

Pierre-Edouard FOURNIER, CNR des Rickettsies

Corinne LE GOASTER, SG-HCSP

Alexandra MAILLES, InVS

Séverine RAUTUREAU, ministère de l'Agriculture, DGAI

Elodie ROUSSET, LNR-Fièvre Q, Anses Sophia-Antipolis

A contribué à ce rapport

Isabelle PELLANNE, ANSM

Déclarations publiques d'intérêt

Les membres du groupe de travail ont remis une déclaration d'intérêt.

CONTEXTE

Zoonose due à la prolifération de *Coxiella burnetii*, la fièvre Q (*Query fever*) se transmet à l'homme essentiellement par inhalation de particules infectées provenant de troupeaux de caprins, ovins et dans une moindre mesure de bovins. Chez ces animaux, l'infection se traduit par la survenue d'avortements.

Chez l'homme, la fièvre Q présente la particularité de se manifester sous une forme aiguë lors de la primo-invasion et d'évoluer vers une forme chronique dans 1 à 5 % des cas. Le tableau aigu, asymptomatique dans plus de 60 % des cas, se manifeste le plus souvent sous la forme d'un syndrome pseudo-grippal, d'une pneumopathie ou d'une hépatite. Les infections chroniques, essentiellement représentées par des endocardites et des infections vasculaires, concernent surtout les patients âgés, de sexe masculin, porteurs de valvulopathies ou de prothèses ou anévrismes vasculaires. Une infection lors de la grossesse peut se compliquer d'avortement ou d'accouchement prématuré.

La prévalence de la fièvre Q humaine en France reste mal connue. L'incidence annuelle estimée par le Centre national de référence (CNR) à 2,5/100 000 habitants pour la fièvre Q aiguë [1], suit une évolution endémique. Quelques épidémies sont survenues sur des zones géographiques très localisées. Une des plus notables par son nombre de cas a concerné Chamonix (132 cas) en 2002. En revanche, les Pays-Bas ont connu de 2007 à 2010 une épidémie d'une taille sans précédent (plus de 4000 cas), faisant suite à une modification du système d'élevage ayant débuté dans les années 90. Les patients hollandais représentent une source de données intéressante concernant la transmission de la maladie et l'évolution de l'infection vers les formes chroniques. La localisation géographique des patients par rapport aux troupeaux contaminés a permis de dégager des facteurs de risque d'acquisition de la maladie en fonction de circonstances climatiques et de la topographie des lieux.

En France, il n'existe pas de recommandations officielles quant à la conduite à tenir vis-à-vis des personnes exposées à *Coxiella burnetii* ainsi que le dépistage des patients à risque de forme grave ou chronique. D'une part, l'éventualité d'une épidémie reste toujours possible et de telles recommandations diagnostiques et thérapeutiques devraient aider à la prise de décision dans ce contexte. D'autre part, différents protocoles, très hétérogènes, sont mis en œuvre sur le terrain pour le dépistage de la fièvre Q en élevage. Ainsi, depuis octobre 2012 (pour une durée de 3 ans), la Direction générale de l'alimentation (DGAI) a mis en place un protocole de surveillance des élevages suspects d'être infectés dans 10 départements pilotes. L'objectif est d'étudier la prévalence et le niveau d'excrétion de *Coxiella burnetii* dans ces troupeaux et de proposer un protocole harmonisé pour rechercher la fièvre Q en élevage. De ce fait, des questions sur l'évaluation du risque de cette infection et la conduite à tenir chez les personnes au contact de ces animaux ainsi que dans la population avoisinante, risquent de se poser.

C'est dans ce contexte que la Direction générale de la santé (DGS) requiert :

- un bilan des connaissances sur :
 - le risque de transmission de la fièvre Q à partir des élevages excréteurs ;
 - le risque de complications chez les femmes enceintes et leur fœtus ;
 - les personnes à risque de formes chroniques.
- des recommandations sur :
 - la prise en charge diagnostique et thérapeutique des personnes infectées ;
 - la conduite à tenir vis-à-vis des personnes exposées.

Référence

[1] Frankel D, Richet H, Renvoisé A, Raoult D. Q fever in France, 1985-2009. *Emerg. Inf. Dis.* 2011; 17(3): 350-56.

1 - Place de la fièvre Q en santé publique en France

Les infections à *Coxiella* sont réputées être fréquentes en France et être possiblement à l'origine d'épidémies d'ampleurs variables, de quelques cas à plusieurs dizaines.

La maladie ne fait pas l'objet d'une déclaration obligatoire, en raison de l'importance du nombre de cas nouvellement diagnostiqués chaque année, et de l'absence de mesures de santé publique autour des cas sporadiques. Cependant de nombreuses études ont été réalisées en France et à l'étranger pour estimer la séroprévalence de la fièvre Q dans des populations de niveaux d'exposition variables (Annexe 1).

1.1 - Incidence

Il n'existe pas de système de surveillance permettant de mesurer l'incidence de la fièvre Q en France. Des données sont disponibles auprès du Centre national de référence (CNR) et d'autres données peuvent être extraites du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

1.1.1 - Centre national de référence (CNR)

Le nombre moyen annuel de nouveaux cas de fièvre Q aiguë diagnostiqués ou confirmés par le CNR entre 2000 et 2012 était de 240 (range 135-361) (Fig. 1) [1 et données de surveillance du CNR].

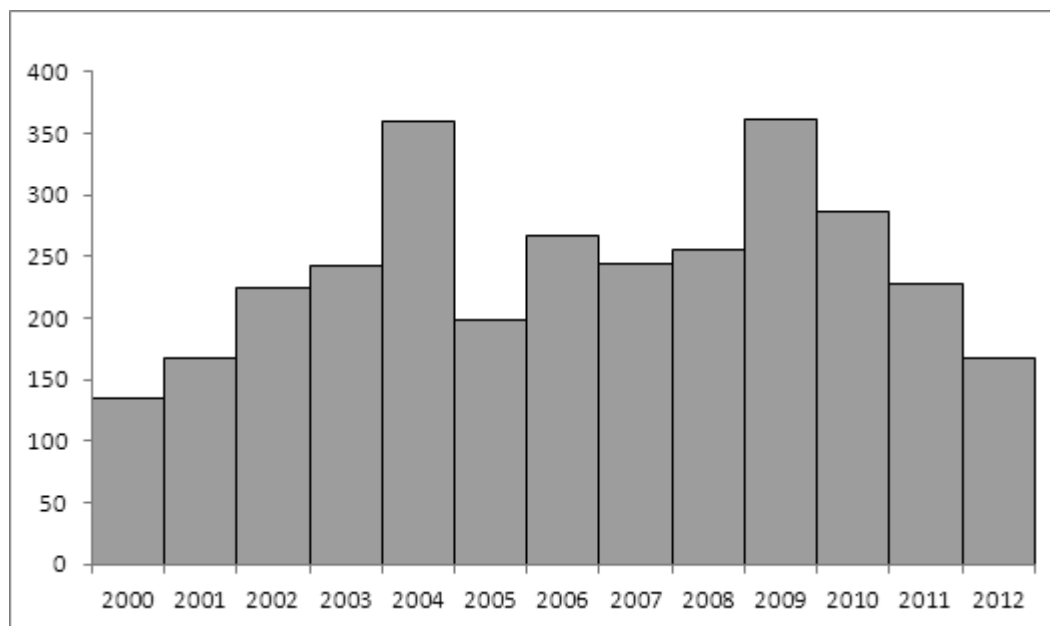


Fig.1 - Nombre annuel de nouveaux cas de fièvre Q aiguë diagnostiqués par le CNR

Cependant, l'exhaustivité et la représentativité des données du CNR ne sont pas connues. D'autre part, l'influence de l'évolution du nombre de laboratoires de biologie médicale non hospitaliers sur la surveillance exercée par le CNR n'est pas connue.

1.1.2 - Programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI)

En ce qui concerne le PMSI, une étude a été réalisée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) pour les années 2004 à 2010, à partir d'une extraction de tous les enregistrements comportant le code « fièvre Q », quelle qu'en soit la position dans l'enregistrement (InVS, communication aux Journées nationales d'infectiologie, Tours 2012). Après élimination des

doublons et des hospitalisations d'une durée de 0 jour, 1 620 patients étaient enregistrés dans le PMSI avec un premier séjour comportant le code de fièvre Q, soit en moyenne 270 cas hospitalisés par an. Pour 1 301 (80 %) d'entre eux, « fièvre Q » était le code du diagnostic principal, soit en moyenne 217 cas hospitalisés par an.

Cependant, le PMSI n'enregistre que les cas hospitalisés et sous-estime donc le nombre total de cas ayant recours aux soins. A l'inverse, en l'absence de code permettant de distinguer les cas incidents des cas prévalents, et les prises en charge initiales des suivis, une surestimation du nombre de nouveaux cas hospitalisés est également possible.

1.2 - Prévalence

De nombreuses études ont été publiées sur la séroprévalence de la fièvre Q (Annexe 1).

Ces études sont caractérisées par des designs très différents qui s'opposent à la comparaison des prévalences mesurées : utilisation de tests sérologiques différents ou de seuils de positivité différents, sélection des personnes testées, contexte épidémique ou non, etc.

Cependant, ces études convergent sur plusieurs points et mettent en évidence des caractéristiques générales :

- la séroprévalence des anticorps augmente avec l'âge dans une zone d'enzootie/endémie ;
- la séroprévalence est plus élevée en zone d'élevage qu'en zone strictement urbaine dans la plupart des études, mais il existe quelques exceptions ;
- la séroprévalence est plus élevée dans les groupes fortement exposés à des animaux d'élevage (vétérinaires, habitants des zones d'élevage, trappeurs canadiens), sauf dans une étude tunisienne et une étude slovaque.

La séroprévalence maximale mesurée provient d'une cohorte d'étudiants en médecine en Slovaquie dont 75 % sont porteurs d'IgG de phase II, mais cette étude ne comporte pas de seuil de positivité de la sérologie (les sujets sont considérés positifs quel que soit le titre en anticorps). Si on considère les études ayant fixé un seuil de positivité, la prévalence la plus forte revient à une cohorte de donneurs de sang en Crète avec 49 % de sujets porteurs d'IgG de phase II.

En France, deux études de séroprévalence ont été publiées. La première concerne des donneurs de sang dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) et montre une prévalence de 5 % mais la sélection des donneurs sur leur lieu de résidence est à l'origine de biais rendant ce résultat non extrapolable à la population d'une zone plus large géographiquement [2]. La seconde concerne des femmes enceintes en région PACA et montre une séroprévalence de 0,15 %. [3].

1.3 --Epidémies

Plusieurs épidémies ont été identifiées en France, et ont fait l'objet d'investigation.

Tableau 1 – Epidémies de fièvre Q survenues en France, 1996-2009

Année de survenue	Lieu de survenue	Nombre de cas	Origine de l'épidémie	Référence
Printemps 1996 [4]	Briançon (05)	29 cas	Abattoir	http://www.invs.sante.fr/publications/journees/1/armengaud/index.html
Automne 2000 [5]	Montoisson (26)	10 cas	Epandage à partir d'un élevage caprin infecté	http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=5838
Eté 2002 [6]	Chamonix (74)	126 cas	Possiblement élevages ovins	http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=4361
Printemps 2007 [7]	Florac (48)	18 cas	Possiblement élevages ovins	http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=694
Hiver 2009 [8]	Cholet (85)	50 cas	Abattoir	http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=244

Les investigations de ces épidémies ont montré que les cas d'infection symptomatiques sont rarissimes lors des phénomènes épidémiques en France parmi les personnes travaillant dans les filières d'élevage. Dans le cas de l'épidémie survenue dans un abattoir en 2009, les personnes atteintes ne travaillaient pas sur des postes les mettant au contact d'animaux, de carcasses ou de produits animaux.

D'autre part, la source de l'épidémie n'est pas toujours identifiée. Ceci peut s'expliquer d'une part par le délai de plusieurs semaines écoulé entre la contamination et l'investigation (incubation + délai diagnostique + identification par un professionnel de santé de l'existence de cas groupés + délai de signalement). D'autre part, ces épidémies se sont produites pour la plupart, dans des zones rurales ou semi-rurales dans lesquelles les sources possibles de bactéries sont nombreuses (nombreux troupeaux, épandages, établissement traitant des effluents d'élevage).

Enfin, l'identification des épidémies provient dans les cinq cas cités de la détection par des médecins de ville ou des médecins hospitaliers de personnes présentant des symptomatologies proches dans un lieu et une période donnés (dans une ou plusieurs patientèle à Chamonix et Montoisson, dans une même entreprise à Cholet, Briançon et Florac). Dans les épidémies de Chamonix, Cholet et Florac, l'épidémie a été détectée avant que le diagnostic de fièvre Q ne soit établi.

Références

- [1] Frankel D, Richet H, Renvoisé A, Raoult D. Q fever in France, 1985-2009. *Emerg. Inf. Dis.* 2011 ; 17(3) :350-56.
- [2] Raoult D, Toga B, Chaudet H, Chiche-Portiche C. Rickettsial antibody in southern France: antibodies to *Rickettsia conorii* and *Coxiella burnetii* among urban, suburban and semi-rural blood donors. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1987; 81(1): 80-1.
- [3] Rey D, Obadia Y, Tissot-Dupont H, Raoult D. Seroprevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* among pregnant women in South Eastern France. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Dec; 93(2): 151-56.
- [4] A. Armengaud. Epidémie de Fièvre Q à Briançon, Hautes-Alpes, 1996. Institut de veille sanitaire, 1997.
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/publications/journees/1/armengaud/index.html> (consulté le 17/05/2013).
- [5] Investigation sur des cas groupés de Fièvre Q, Montoison, Drôme. Institut de veille sanitaire, 2003, 48 pages.
Disponible sur http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=5838 (consulté le 17/05/2013).
- [6] Epidémie de Fièvre Q dans la vallée de Chamonix, Haute-Savoie, juin-septembre 2002. Institut de veille sanitaire, 2005, 68 pages.
Disponible sur http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=4361 (consulté le 17/05/2013).
- [7] Investigation de cas groupés de Fièvre Q, Florac, 2007. Institut de veille sanitaire, 2009, 69 pages.
Disponible sur http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=694 (consulté le 17/05/2013).
- [8] Épidémie de fièvre Q dans une usine de traitement de viande, Maine-et-Loire, février 2009. Institut de veille sanitaire, 2010, 23 pages.
Disponible sur http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=244 (consulté le 17/05/2013).

2 - Risque de transmission de la fièvre Q à partir des élevages excréteurs

De nombreuses espèces animales ont été identifiées comme porteur de *Coxiella burnetii*, incluant les mammifères, les oiseaux, les arthropodes (tiques) ou encore les poissons, les amphibiens et les reptiles. Ce sont, le plus souvent, les élevages de ruminants domestiques qui sont à l'origine des contaminations humaines, et plus particulièrement les petits ruminants [1,2]. La transmission des animaux vers la population humaine est principalement aérienne. L'existence d'une transmission de *Coxiella burnetii* par voie alimentaire a été longtemps évoquée, en raison de l'excrétion de la bactérie par voie mammaire chez les ruminants et de sa survie possible dans le lait et éventuellement des produits laitiers. Cependant, il n'existe pas de preuves formelles d'une transmission alimentaire. Seules des séroconversions asymptomatiques ont été mises en évidence chez des détenus après consommation de lait issus d'animaux infectés [3]. Un rapport de l'*European Food Safety Authority* (EFSA) publié en 2010 a conclu à l'absence de risque sérieux de transmission de la fièvre Q par voie alimentaire [4]. D'autres publications ont évoqué des transmissions par les produits laitiers, cependant l'investigation décrite dans ces articles ne permet pas d'exclure de manière certaine une transmission aérienne [5].

Il s'agit généralement d'une infection asymptomatique chez les animaux. Sa conséquence la plus lourde se traduit par des avortements chez les bovins, les ovins et les caprins. Les ruminants infectés peuvent excréter *C. burnetii* dans les produits de parturition ou d'avortement, les sécrétions vaginales, les matières fécales et le lait. Les bactéries excrétées constituent une contamination pour l'environnement et une source potentielle de diffusion par aérosols. Le risque de transmission de la fièvre Q à partir des élevages excréteurs de la bactérie apparaît conditionné par plusieurs paramètres.

2.1 - La dose infectieuse et la voie aérienne

Les études expérimentales, épidémiologiques et les modèles statistiques montrent que la voie aérienne est le mode principal d'infection chez l'homme [1,2].

Egalement, bon nombre d'expérimentations *in vivo* (souris, cobaye,...) ou *in vitro* (culture cellulaire, œuf embryonné) ont montré un fort potentiel infectant de *C. burnetii*. La dose infectieuse a été estimée entre 1 et 10 bactéries, à l'aide de modèles animaux permettant l'observation de la réponse sérologique et/ou de la fièvre et/ou de lésions au niveau d'organes après autopsie [6,7]. La gravité clinique pourrait être associée à la dose infectieuse, à la voie d'inoculation mais aussi à l'hôte (état immunitaire, âge), et éventuellement au pouvoir pathogène de la souche [8].

Cependant, cette grande capacité infectante a été établie pour des voies d'inoculation assez invasives (la voie intra-péritonéale a été le plus souvent utilisée) et n'existant pas dans les conditions naturelles, car l'infection humaine a lieu essentiellement par voie respiratoire.

Dans une étude publiée en 1956, des groupes de deux à cinq jeunes adultes masculins volontaires ont été exposés à *C. burnetii* administré par aérosol et la réponse a été définie d'après les signes cliniques de la maladie [9]. Cependant, les auteurs n'ont pas spécifiquement détaillé les symptômes qui ont été inclus dans leur réponse positive. De même, des transpositions du modèle de souris vers l'être humain ont été proposées, mais ces modélisations de la relation dose-réponse demeurent discutables [10,11].

En effet, rares sont les expérimentations sur modèles animaux tentant de reproduire la transmission par inhalation. Les résultats obtenus sont encore insuffisants car le nombre d'animaux par lot est faible [11,12]. Une étude a révélé des résultats inattendus : un inoculum s'élevant à 10^8 bactéries aérosolisées a été nécessaire pour engendrer des lésions [13]. La dose aérosolisée a été administrée dans un volume de 20 ml pendant 45 minutes. Aucune lésion n'a été observée jusqu'à 10^7 bactéries par aérosol chez les souris dans cette

étude. Les résultats étaient comparables pour les souris immunocompétentes et les souris immunodéprimées. En condition naturelle, une forte concentration atmosphérique locale de *C. burnetii* est probablement requise. Une épidémie humaine importante dans une école (144 cas) en Israël est en faveur de cette hypothèse [14]. La présence de *C. burnetii* avait été détectée dans le système d'air conditionné mais pas quantifiée. Ce scénario de transmission est à rapprocher du rôle du vent ou de la proximité d'un hélicoptère pour d'autres épidémies étudiées [2].

Dans l'état actuel des connaissances chez l'animal, les données suggèrent un effet dose. En revanche, chez l'homme il n'existe pas de travaux permettant d'établir une dose infectante minimale.

2.2 - Maladie clinique et excrétion bactérienne par les ruminants

Les ruminants sont considérés comme le réservoir de *C. burnetii*. En France, comme dans la plupart des pays, l'infection est généralement enzootique et asymptomatique chez les bovins, ovins et caprins [1,2]. Cependant, d'après les remontées des vétérinaires en matière d'impact sur la santé animale, la Fièvre Q est considérée comme une cause potentiellement majeure des avortements sporadiques ou enzootiques de nature infectieuse, pour l'essentiel en fin de gestation et sans signe clinique précurseur [15]. Néanmoins, cette observation est empirique et ne permet pas de déduire de quantification. L'infection clinique est aussi caractérisée par des mortalités néonatales et des naissances prématurées ou à terme de produits chétifs qui meurent ou s'élèvent mal. Les caprins constituent l'espèce la plus sensible à la fièvre Q abortive, chez laquelle jusqu'à 90 % du troupeau peut être touché [16]. Les vagues d'avortements ont été rapportées chez les caprins et les ovins mais pas chez les bovins [17]. L'infection ne semble pas causer de problèmes de reproduction lors de la mise-bas suivante. Une association de la Fièvre Q à des métrites et à des infertilités est suspectée mais non confirmée, elle n'est généralement pas retenue en routine dans la démarche du diagnostic clinique [17,18].

La répartition et l'évolution de l'infection et de la maladie abortive à l'échelle de la France sont mal connues [1,4]. Les données sont issues d'enquêtes ponctuelles sur des zones restreintes. Elles sont difficilement comparables entre elles du fait de la diversité des plans d'échantillonnages (type, nombre, moment des prélèvements), des méthodes de diagnostic et des seuils de positivité utilisés. Le dispositif pilote de surveillance de la fièvre Q coordonné par la Direction générale de l'alimentation (DGAI) s'emploiera à mettre en œuvre une procédure harmonisée de manière à collecter et exploiter des données comparables ; il permettra notamment d'estimer la prévalence et l'incidence de la fièvre Q abortive dans les élevages de ruminants étudiés durant trois années [19].

Si l'on considère les études épidémiologiques antérieures, il ressort que les estimations de prévalence de l'infection sont très variables [1,4]. Par exemple, en matière de séroprévalence dans un secteur du Sud-est, 88 % (37/42) des élevages caprins sondés comprenaient au moins un animal séropositif et les taux de prévalence sérologique par élevage variaient de 0 à 98 % [20]. Ainsi, ces investigations ont montré qu'avec une même méthode d'étude, y compris dans les zones endémiques, la répartition géographique de la maladie est très hétérogène [20].

Les niveaux d'excrétion dans les élevages sont également très variables. Néanmoins, l'excrétion est significativement plus massive dans les élevages cliniquement infectés que dans les élevages asymptomatiques [20-22]. Au sein des élevages affectés d'une série d'avortements associés à la fièvre Q, les proportions d'excréteurs sont élevées (de l'ordre de 40% en bovins à 70% en caprins), et, il a été observé que les proportions d'excréteurs sont équivalentes chez les animaux ayant avorté et ceux ayant mis bas à terme [21,22]. Un épisode d'avortements signe *a fortiori* un nombre élevé d'animaux excréteurs dans un élevage.

De plus, le nombre de bactéries excrétées est élevé en élevage « clinique » [22,23]. En élevages caprins notamment, des niveaux supérieurs à 10^6 bactéries sont atteints par écouvillon vaginal collecté le jour de la mise-bas ou d'avortement (Tableau 2).

Tableau 2 - Excrétion de *C. burnetii* par voie vaginale (en classes) selon l'existence ou non de signes cliniques en élevages caprins pendant un épisode abortif [23]

		Niveaux d'excrétion (en bactéries par écouvillon vaginal)					Effectifs
		0-500	500- 10^4	10^4 - 10^6	10^6 - 10^9	$>10^9$	
Avortements ou mortinatalité		0	2	6	57	23	88
Absence de signe clinique	Primipares	3	10	40	40	21	114
	Multipares	16	26	67	9	2	120

Pour les trois élevages de l'étude, les niveaux dépassant 10^6 bactéries par écouvillon ont été trouvés pour 91 % (80/88) des chèvres ayant avorté et pour 31 % (72/234) de celles ayant eu une mise-bas normale. De plus, une année après avoir été soumises à la pression d'infection pendant l'épisode abortif, les chèvres âgées alors d'une année (primipares) excrètent fortement et nettement plus que les autres chèvres, alors que le nombre d'avortement est négligeable dans l'élevage. Il semble que les chèvres primo-infectées représentent une population qui excrète le plus massivement, au moins sur l'année (n+1).

Les études menées dans les élevages « cliniques » tendent à montrer que les profils d'excrétion chez les bovins seraient plus modérés que chez les caprins, en termes de pourcentages d'animaux excréteurs comme de quantités de bactéries excrétées [23,24].

Cette excrétion peut persister au moins un mois après l'épisode abortif pour la majorité des animaux et continuer pour partie durant 3 à 5 mois [25,26]. Il semble qu'elle soit réactivée au cours des mise-bas successives mais les charges excrétées sont moindres en élevages « sans clinique ». Dans une étude chez les caprins, les quantités trouvées sur les écouvillons vaginaux, réalisés dans le mois post-mise-bas, étaient de 10^2 par écouvillon en majorité avec des maxima à 10^4 bactéries par écouvillon [27]. D'après les données disponibles concernant la quantité de bactéries excrétées, le risque de contamination potentielle en fonction des différents types d'élevage peut être hiérarchisé ainsi :

- tout d'abord, l'élevage « cliniquement atteint » présentant des avortements en série ;
- ensuite, l'élevage « convalescent » dans l'année qui suit ces avortements, voire plus ;
- en dernier, l'élevage infecté asymptomatique (infection latente).

Les facteurs de risque (âges des animaux, pratiques d'élevage, densité et taille, ...) qui influeraient sur l'ampleur et la dynamique de l'excrétion, tout comme sur le maintien et la diffusion de l'infection, ne sont pas clairement déterminés et caractérisés. L'apparition en flambée de la fièvre Q dans les élevages pourrait plus souvent mais pas systématiquement survenir au sein d'élevages indemnes ou quasi-indemnes avec une propagation parmi les animaux naïfs [28]. De même, le maintien de l'infection intra-élevage pourrait être favorisé par la proportion d'animaux naïfs, en particulier les animaux de renouvellement (ou pré-troupeau). Il pourrait également être entretenu par la présence d'autres animaux infectés, des pratiques d'élevage et/ou la contamination de l'environnement.

2.3 - Démarche diagnostique proposée pour la surveillance des élevages de ruminants « cliniquement atteints »

En France, des protocoles techniques existent pour le diagnostic différentiel des avortements à l'échelon départemental ou régional mais sont disparates [15]. Dans le cadre du dispositif pilote de surveillance clinique de la fièvre Q qui a été mis en place en 2012 dans 10 départements, la définition d'un élevage « cliniquement atteint » est précisée [19]:

2.3.1 - Pour les bovins

Le seuil de déclenchement des investigations en élevages est de 2 avortements minimum sur 30 jours ou moins.

Sont considérés comme cliniquement atteints de fièvre Q les élevages bovins dans lesquels sont observés les résultats suivants :

- soit 2 résultats d'analyses PCR-Temps Réel (PCR-TR) « positif fort » sur des animaux ayant avorté au maximum dans les 8 jours précédents ;
- soit 1 résultat PCR-TR « positif fort » sur des animaux ayant avorté au maximum dans les 8 jours précédents et une séroprévalence supérieure ou égale à 50 % sur un échantillon de 6 animaux.

2.3.2 - Pour les ovins - caprins

Le seuil de déclenchement des investigations en élevages est de 3 avortements minimum en 7 jours ou moins.

Sont considérés comme cliniquement atteints de fièvre Q les élevages ovins ou caprins dans lesquels sont observés les résultats suivants :

- soit 2 résultats d'analyses PCR-TR « positif fort », sur des animaux ayant avorté au maximum dans les 8 jours précédents ;
- soit 1 résultat PCR-TR « positif fort » sur un animal ayant avorté au maximum dans les 8 jours précédents et une séroprévalence supérieure ou égale à 50 % sur un échantillon de 10 animaux.

Ces définitions sont distinctes du fait des conduites globales des élevages, les mises-bas étant saisonnières chez les ovins-caprins (en général printemps et automne) et toute l'année chez les bovins.

Les échantillons PCR « positif fort » contiennent au moins 10^4 bactéries.

Le seuil a été fixé de 10^4 bactéries par écouvillon vaginal avec la méthode PCR validée pour le diagnostic de la fièvre Q abortive. La notion de seuil diagnostique a été abordée dès 2006 au sein d'un groupe de travail national animé par l'Association pour la certification de la santé animale (Acersa). Elle prend en compte la dimension clinique de la fièvre Q à l'échelle du troupeau. Comme le rappelle la note de service N2010-8262 de la DGAI, la fièvre Q étant largement répandue en France, les mesures incitatives, volontaires, doivent cibler prioritairement les élevages « cliniquement atteints de fièvre Q », c'est à dire dans lesquels l'infection circule et est à l'origine d'épisodes abortifs.

Dans le cadre des investigations à conduire lors de la survenue de cas humains groupés en France, des consignes sont contenues dans une note de service DGAI [29]. Il est notamment spécifié qu'un élevage est considéré comme excréteur si un animal est trouvé positif, à savoir dès lors qu'une PCR sera supérieure au seuil de 10^4 bactéries / écouvillon vaginal.

2.4 - La contamination bactérienne de l'environnement

Les bactéries excrétées par les animaux se retrouvent dans l'environnement. L'existence de pseudo-spores (formes bactériennes en survie) semble conférer une résistance élevée.

Les preuves scientifiques sur les capacités de résistance de *C. burnetii* sont anciennes et limitées. Cette bactérie est considérée très résistante à la chaleur, la pression, la dessiccation. Des durées de survie conséquentes ont été observées plus en milieu sec qu'en milieu humide : au moins 7 jours dans l'eau ou le lait à température ambiante [30], 150 jours (5 mois) dans le sol [31], jusqu'à 182 jours (6 mois) dans du sang de cobaye desséché à température ambiante [32] et près de 2 ans (586 jours) dans des excréments de tiques desséchés [33]. On considère que ces bactéries survivent aussi à de nombreux antiseptiques et désinfectants aux concentrations habituelles. Aucun moyen efficace n'existe pour éliminer cette contamination de l'environnement (ponctuelle et cumulée).

Des données plus récentes sur la quantification de la survie mériteraient d'être apportées. De plus, il n'y a actuellement pas de recherche conduite sur un lien entre les souches de *C. burnetii* et la résistance dans l'environnement.

L'état des connaissances sur la contamination environnementale est sommaire tant sur la distribution et l'étendue que sur les quantités bactériennes. Des investigations par PCR sont conduites depuis peu. La PCR présente l'avantage d'analyser des grandes séries et peut être optimisée pour des prélèvements environnementaux divers. En revanche, la PCR est une méthode de détection de l'ADN bactérien qui ne permet pas d'informer sur l'état mort ou viable des bactéries repérées. Ces études renseignent peu sur les niveaux de contamination car les quantifications par PCR en temps réel sont rarement réalisées et le sont pour le moment selon des approches largement critiquables (utilisation de valeurs instrumentales Ct non calibrées avec un standard de quantification). Toutefois, une dizaine d'études exploratoires utilisant la PCR sur des prélèvements dans l'environnement ont été conduites, dont sept publiées depuis 2010 [14,34-42]. Elles permettent de déterminer les différents sites où les bactéries, mortes ou vivantes, peuvent être retrouvées.

La contamination apparaît très répandue au niveau de :

- diverses sources dans les élevages : aérosols et poussières de surface, surfaces des poutres, sols, paille, crottes au sol, insectes sur les lampes, surfaces internes des systèmes de climatisation, ... ;
- diverses zones impliquant l'élevage (fermes, hôpital vétérinaire, champ de foire, ...) ou pas (banque, poste, épicerie, école, ...).

Une investigation menée aux Etats-Unis comportait l'analyse de six états américains avec environ 270 échantillons environnementaux par région [41], 24 % (386/1 622) d'échantillons étaient positifs par PCR, dont 55 étaient fortement positifs (3,4 %). Les fréquences de positivité ont varié de 6 à 44 % selon les états. Les échantillons fortement positifs contiendraient des bactéries viables (comprenant entre 10^4 et 10^6 bactéries par échantillon) car six échantillons positifs par PCR testés sur modèle souris par voie intra-péritonéale ont été trouvés infectieux. Il n'était pas envisageable de tester la viabilité de tous les échantillons sur souris. Le risque d'exposition pour la population humaine serait donc présent et fréquent.

2.5 - Les distances de dissémination et périmètres à risque

Les études de séroprévalence montrent une proportion de séropositivité plus importante chez les personnes en contact direct ou non avec des ruminants, tels que les personnes vivant dans les zones rurales et particulièrement les éleveurs et les vétérinaires (cf. § 1.2).

Une transmission aérienne de *C. burnetii* inclut la transmission à distance (indirecte) de bactéries aérosolisées et la transmission directe par l'inhalation de gouttelettes, d'aérosols et de poussières pendant le contact avec des animaux excréteurs ou des produits et objets contaminés par les animaux excréteurs.

La taille des particules de dissémination n'a pas été définie. Toutefois, les petites formes de *C. burnetii* apparentées à des spores bactériennes mesurent de 0,4 à 0,7 µm de diamètre [18].

Plusieurs estimations de distances de diffusion de *C. burnetii* ont été rapportées au travers d'enquêtes relatives à des épidémies humaines (Tableau 3). Néanmoins, les distances possibles de diffusion des particules infectieuses par l'air 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.

La résistance à la chaleur, la pression, la dessiccation de *C. burnetii* est favorable à une dispersion à distance des élevages infectés par voie aérienne. 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). Ainsi, lors de l'épidémie survenue à Montoisson en 2000, la source de contamination retenue était un champ sur lequel avait été épandu du fumier [43]. De même aux Pays Bas, le transport de fumier vers le nord du pays à destination des champs de tulipes est l'hypothèse retenue pour expliquer la survenue de cas sporadique dans cette zone sans élevage et très à distance du foyer épidémique du Sud (Schimmer, communication personnelle).

L'évaluation de risques conduite par l'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) a conclu que les données les plus solides étaient celles d'une étude hollandaise utilisant une approche statistique spatiale de type SIG (Système d'information géographique), qui a démontré au cours d'une épidémie, dans un milieu géographique sans obstacle naturel et dans des conditions de faibles précipitations et de vent important que le risque d'infection était 30 fois plus important dans les 2 km autour de la source d'infection par rapport à la zone supérieure à 5 km [44]. En l'occurrence, la source était un élevage de 400 chèvres ayant connu une importante vague d'avortements due à la fièvre Q (40/120 gestantes, 33 %). Cependant, le risque restait non négligeable au-delà des 5 km.

La distance maximale mesurée entre la source d'infection et la résidence d'un cas contaminé à partir de cette source a été de 40 km [45] avec une topographie et un climat favorisant. Cependant, il n'est pas possible d'exclure qu'une dissémination à plus grande distance soit possible. En outre, dans les études comme dans les investigations, on peut rarement affirmer que le lieu de résidence est le lieu de contamination, la plupart des personnes étant mobiles et la dissémination des bactéries possiblement très large.

Tableau 3 - Estimations de distances de diffusion de *Coxiella burnetii*.

Investigations d'épidémies humaines	Estimation de la distance de diffusion	Référence
Royaume-Uni	18 km	Hawker <i>et al.</i> , 1998 [46]
France	40 km	Tissot-Dupont <i>et al.</i> , 2004 [45]
Allemagne	400 m	Gilsdorf <i>et al.</i> , 2008 [47]
Pays-Bas	5 km	Schimmer <i>et al.</i> , BMC Infect Dis, 2010 [44]; Hackert <i>et al.</i> , 2012 [48]

Tant ces données de distance, qu'une caractérisation plus approfondie des scénarios de transmission, pourront être confortées lorsque les outils d'épidémiologie moléculaire seront maîtrisés. Plusieurs équipes évaluent différentes méthodes de génotypage des souches afin d'identifier directement les relations épidémiologiques, c'est-à-dire d'être capable de tracer

les souches et de garantir les liens entre les sources et les cas infectés au sein d'une multiplicité de sources et de voies de contamination possibles.

2.6 - Les conditions favorisantes de la transmission à l'humain

Les expositions à risque de l'infection humaine comprennent plutôt la présence de petits ruminants (ovins et caprins), une proximité entre les populations animales et humaine, une période privilégiée des mises-bas, et des avortements [36,49].

Une association a également été mise en évidence entre la transmission à la population humaine et des facteurs environnementaux [34,44-46,50]. Un rôle important est attribué aux facteurs facilitant la transmission aéroportée, tels que les conditions météorologiques (temps sec, chaleur, vitesse et direction du vent), la topographie locale et la végétation (basse, densité faible). Une combinaison de conditions s'avère être requise en plus de la contamination environnementale. Compte tenu de la diversité des sites, des climats, et du caractère cosmopolite de l'infection, il est impossible de tirer une règle générale.

Des lieux à risque autres que les élevages excréteurs peuvent se présenter. En particulier, les sites de traitement des produits animaux représentent autant de sites à risque autres que les élevages excréteurs (ex : abattoirs,...). Les regroupements de ruminants, type foires agricoles en ville, peuvent aussi causer la survenue d'épidémies, en favorisant la proximité entre des personnes naïves habituellement non exposées aux animaux d'élevage d'une part, et en créant une « stabulation artificielle » dans une zone de forte concentration humaine, le cas échéant close et chauffée, qui favorise la concentration et la persistance des bactéries d'autre part. En Allemagne, en 2003, la maladie a touché 300 personnes après qu'une brebis ait mis bas sur un marché aux bestiaux [51]. L'investigation de cette épidémie a montré que le risque d'infection était plus élevé pour les personnes s'étant arrêtées à proximité avec l'animal excréteur, que pour les autres visiteurs.

2.7 - Evaluation du risque d'infection à *Coxiella* pour les professionnels d'élevage

Le risque de fièvre Q et de complications pour les professionnels en milieu d'élevage est évalué en fonction de deux critères principaux :

- le niveau d'exposition ;
- les caractéristiques de l'individu.

2.7.1 - Les expositions professionnelles à risque

Certaines activités professionnelles qui comportent les risques les plus élevés de contamination sont:

- l'aide aux mises-bas, et les manipulations de produits virulents de mise-bas (avortons, placenta) ;
- les tâches avec contact direct telles que les manipulations de fumier [52] le curage des stabulations, les soins d'animaux.

Compte tenu du niveau de classification microbiologique de *C. burnetii* (niveau de sécurité biologique 3), de la taille des bactéries, des pseudo-spores et de son mode de transmission par aérosol, le moyen le plus efficace de réduire la transmission par aérosol correspond au port de masque respiratoire FFP3 lors des mises bas et des activités professionnelles générant des aérosols. Cependant, l'application de cette mesure est rendue difficile par l'environnement professionnel en élevage (chaleur, pénibilité, etc.).

2.7.2 - Caractéristiques de l'individu

Des facteurs liés à l'hôte, plus que les déterminants spécifiques de la bactérie, sont les principaux facteurs influençant le tableau clinique de l'infection à *C. burnetii*.

Il convient de distinguer dans ces facteurs intrinsèques : l'acquisition possible d'une immunité vis-à-vis de *C. burnetii* et le terrain.

Une sous-déclaration probable de la fièvre Q chez les professionnels d'élevage et le faible nombre de cas enregistrés dans les bases de données de la Mutualité sociale agricole (MSA) (80 cas de fièvre Q reconnus en maladies professionnelles en 10 ans, une quarantaine de cas signalés à l'observatoire de zoonosurveillance de la MSA entre 2008 et 2011), sur une population d'éleveurs (ovins, caprins, bovins) d'environ 350 000 personnes, plaident en faveur d'une maladie peu fréquente dans ce milieu professionnel agricole alors que *C. burnetii* est pourtant présente de façon endémique. Il faut en outre noter que les données ne permettent pas de distinguer infections aiguës et infections chroniques, et qu'il est possible que des salariés agricoles soient affiliés au régime général de l'Assurance maladie.

L'exposition professionnelle en élevage étant par définition régulière, voire permanente, l'hypothèse de l'acquisition d'une immunoprotection naturelle chez les professionnels exposés pourrait expliquer la faible incidence des infections symptomatiques. L'absence de professionnels des filières d'élevage parmi les cas identifiés lors des investigations d'épidémie est en faveur de cette hypothèse, mais il n'existe pas de données biologiques permettant de l'étayer.

Le caractère récent de l'entrée dans une profession d'élevage serait donc à considérer comme un sur-risque d'infection. En effet, la majorité des dossiers de fièvre Q d'origine professionnelle, liés à l'élevage, sont en rapport avec des circonstances récentes d'exposition (exposition inhabituelle, entrée récente (< 2 ans) dans la filière) ou avec une épidémiologie animale modifiée (épizootie) [53].

Sont également exposés à *C. burnetii*, des professionnels exposés différemment comme certains intervenants extérieurs en élevage (inséminateurs, contrôleurs laitiers, etc.) ou n'appartenant pas à ce secteur de production (administration, électriciens par ex, etc.).

2.8 - Conclusions

La quantification des facteurs de risque de transmission de *C. burnetii* des ruminants à l'humain reste impossible de manière répétée et standardisable. L'évolution des épidémies est conditionnée par de multiples facteurs.

D'une part, la dose infectieuse réelle est difficile à mesurer en conditions non expérimentales. L'efficacité de la transmission par voie respiratoire pourrait exiger un flux dirigé pour de faibles charges bactériennes ou une concentration atmosphérique élevée.

D'autre part, si la prévalence animale n'est pas connue avec précision, il apparaît que l'infection est répandue chez tous les ruminants. L'expertise scientifique collégiale de l'*European Food Safety Authority* (EFSA) a recommandé de concevoir les études de la prévalence et de l'incidence chez les ruminants en mettant l'accent sur les petits ruminants, plutôt que sur les bovins, afin de dresser un tableau plus clair du risque d'infection pour l'homme [4].

L'excrétion de la bactérie est maximale à partir des élevages connaissant des avortements en série dus à la fièvre Q et lors de la campagne de mises-bas suivante. Autour de la campagne d'agnelage et/ou de chevrettage suivante, ce risque diminue tout en restant important. Enfin, du fait des propriétés de résistance dans l'environnement de *C. burnetii*, des sources potentielles autres que les élevages excréteurs existent (effluents d'élevages, abattoirs, ...).

Le périmètre à risque de diffusion des particules infectantes est à évaluer en fonction des conditions topographiques et climatiques locales. Une combinaison de conditions favorables est requise pour entraîner un foyer de cas humains.

Dans l'état actuel des connaissances, on considère qu'un élevage excréteur qui représente un risque avéré pour l'homme est :

- un élevage cliniquement atteint (cf. définition supra dans le protocole DGAI), et durant au moins 18 mois après la survenue des avortements en série ;
- **ou** tout élevage comprenant au moins un animal significativement positif pour lequel une PCR en temps réel sera trouvée supérieure au seuil de 10^4 bactéries / écouvillon vaginal (ou équivalent) dans un rayon de 4 km autour d'un foyer de cas humains.

Références

- [1] AFSSA - Fièvre Q - Rapport sur l'évaluation des risques pour la santé publique et des outils de gestion des risques en élevage de ruminants. Adopté par le Comité d'experts spécialisé « Santé animale » de l'AFSSA (CES SA). AFSSA 2004. *Saisine AFSSA 2003-SA-0023, décembre 2002.*
- [2] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Panel with representatives from the Netherlands, France, Germany, UK, United States. Risk assessment on Q fever. ECDC Technical report. 2010, 40 pp. doi:10.2900/28860. Disponible sur www.ecdc.europa.eu
- [3] Benson WW, *et al.* Serologic analysis of a penitentiary group using raw milk from a Q fever infected herd. Public Health Rep. 1963; 78: 707-10.
- [4] European Food Safety Authority (EFSA) Panel on Animal Health and Welfare (AHAW). Scientific Opinion on Q Fever. EFSA Journal, 2010 8(5): 1595. 114 pp.. doi:10.2903/j.efsa.2010.1595. Disponible sur <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/1595.pdf>
- [5] Signs KA, *et al.* Q fever cluster among raw milk drinkers in Michigan, 2011. Clin Infect Dis. 2012 Nov 15;55(10):1387-89.
- [6] Ormsbee R, *et al.* Limits of rickettsial infectivity. Infect Immun. 1978 Jan; 19(1): 239-45. Disponible sur <http://iai.asm.org/content/19/1/239.long>
- [7] La Scola B, *et al.* Pathologic changes during acute Q fever: influence of the route of infection and inoculum size in infected guinea pigs. Infect Immun. 1997 Jun; 65(6): 2443-47.
- [8] Leroy Q, *et al.* Genotyping of Coxiella burnetii using microarrays reveals a conserved genome for hard tick isolates. PLoS One. 2011; 6(10): e25781.
- [9] Tigertt WD, Benenson AS. Studies of Q fever in man. Transactions of the Association of American Physicians 1956; 69: 98-104.
- [10] Tigertt WD, *et al.* Airborne Q fever. Bacteriological Reviews 1961; 25: 285-93.
- [11] Tamrakar SB, *et al.* Dose-response model of Coxiella burnetii (Q fever). Risk Anal. 2011 Jan; 31(1): 120-28.
- [12] Russell-Lodrigue KE, *et al.* Clinical and pathologic changes in a guinea pig aerosol challenge model of acute Q fever. Infect Immun. 2006 Nov; 74(11): 6085-91.
- [13] Stein A, *et al.* Q fever pneumonia: virulence of Coxiella burnetii pathovars in a murine model of aerosol infection. Infect Immun. 2005 Apr; 73(4): 2469-77.

- [14] Amitai Z, *et al.* A large Q fever outbreak in an urban school in central Israel. *Clin Infect Dis.* 2010 Jun 1; 50(11): 1433-38.
- [15] Toratier A, de Crémoux R, Bronner A. Diagnostic différentiel des avortements infectieux chez les ruminants : état des lieux des actions conduites en France. *Bulletin GTV.* 2012; 63: 99-104.
- [16] Palmer SR, Young SE. Q fever endocarditis in England and Wales, 1975-81. *Lancet.* 1982; 2(8313): 1448-49.
- [17] Agerholm J.S. *Coxiella burnetii* associated reproductive disorders in domestic animals-a critical review. *Acta Vet Scand.* 2013 Feb 18; 55: 13. doi: 10.1186/1751-0147-55-13.
- [18] OIE (Office International des Epizooties ou Organisation mondiale de la santé animale) - Rousset E, Sidi-Boumedine K, Thiéry R. Chapter 2.1.12. Q fever. In: *Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals (mammals, birds and bees).* 2010, 7th ed., O.I.E. Disponible sur <http://www.oie.int/en/international-standard-setting/terrestrial-manual/access-online/>
- [19] DGAI - Note de Service : DGAL/SDSPA/N2012-8188 du 11 septembre 2012 sur le Protocole de surveillance de la fièvre Q dans les départements pilotes en lien avec la surveillance de la brucellose. Disponible sur <http://ext-jur.franceagrimer.fr/Juridique/note-dgal-sdspa-2012-8188-fievre-Q.pdf>
- [20] Dubuc-Forfait C, *et al.* Démarche d'appréciation du risque d'excrétion de *Coxiella burnetii* dans les troupeaux caprins laitiers dans le sud-est de la France. *Epidémiologie et Santé Animale* 2009; 55: 117-136.
- [21] Guatteo R, *et al.* Shedding routes of *Coxiella burnetii* in dairy cows: implications for detection and control. *Vet Res.* 2006; 37(6): 827-33.
- [22] Rousset E, *et al.* Efficiency of a phase 1 vaccine for the reduction of vaginal *Coxiella burnetii* shedding in a clinically affected goat herd. *Research Note. Clinical Microbiology and Infection* 2009b; 15: 188-89.
- [23] de Crémoux R, *et al.* *Coxiella burnetii* vaginal shedding and antibody responses in dairy goat herds in a context of clinical Q fever outbreaks. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 2012; 64 : 120-22.
- [24] Guatteo R, *et al.* *Coxiella burnetii* shedding by dairy cows. *Vet Res.* 2007 Nov-Dec; 38(6): 849-60.
- [25] Arricau-Bouvery N, *et al.* Effect of vaccination with phase I and phase II *Coxiella burnetii* vaccines in pregnant goats. *Vaccine* 2005; 23: 4392-402.
- [26] Astobiza I, *et al.* Kinetics of *Coxiella burnetii* excretion in a commercial dairy sheep flock after treatment with oxytetracycline. *Vet J.* 2010 May; 184(2): 172-75.
- [27] Dubuc-Forfait C, *et al.* Evaluation of *Coxiella burnetii* transmission risk levels in goat herds without apparent Q fever infection. 6th International Conference on Rickettsiae and Rickettsial Diseases. Heraklion, Crete, 5-7 juin 2011. Poster.
- [28] Sanford SE, *et al.* *Coxiella burnetii* (Q fever) abortion storms in goat herds after attendance at an annual fair. *Can Vet J.* 1994 Jun; 35(6): 376-78.
- [29] DGAI - Note de Service : DGAL/SDSPA/MUS/N2011-8124 du 30 mai 2011 indiquant la procédure à suivre en termes d'investigations et de mesures de gestion suite à des cas groupés humains de fièvre Q. Disponible sur <http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/DGALN20118124Z.pdf>

- [30] Babudieri B, Moscovici C. Research on the behavior of *Coxiella burnetii* in relation to various physical and chemical agents. *Rend Ist Sup Sanit.* 1950; 13(9-10): 739-48.
- [31] Welsh HH, *et al.* Q fever studies. XXI. The recovery of *Coxiella burnetii* from the soil and surface water of premises harboring infected sheep. *Am J Hyg.* 1959 Jul; 70(1): 14-20.
- [32] Parker RR, Sussman O. Spontaneous infection of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus* with *Coxiella burnetii*. *Public Health Rep.* 1949 Sep 9; 64(36): 1159.
- [33] Parker RR, *et al.* Experimental studies of Q fever in cattle. I. Observation on four heifers and two milk cows. *Am J Hyg* 1948; 48: 191-206.
- [34] Karagiannis I, *et al.* Investigation of a Q fever outbreak in a rural area of The Netherlands. *Epidemiol. Infect.* 2009; 137: 1283-94.
- [35] de Bruin A, *et al.* Detection of *Coxiella burnetii* in complex matrices by using multiplex quantitative PCR during a major Q fever outbreak in The Netherlands. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011; 77: 6516-23.
- [36] de Bruin A, *et al.* Detection of *Coxiella burnetii* DNA on small-ruminants farms during Q fever outbreak in The Netherlands. *Appl. Environ. Microbiol.* 2012; 78: 1652-57.
- [37] Yanase T, *et al.* Detection of *Coxiella burnetii* from dust in a barn housing dairy cattle. *Microbiol. Immunol.* 1998 ; 42: 51-53.
- [38] Leski TA, *et al.* Application of a broad-range resequencing array for detection of pathogens in desert dust samples from Kuwait and Iraq. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011; 77: 4285-92.
- [39] Astobiza I, *et al.* Four-year evaluation of the effect of vaccination against *Coxiella burnetii* on reduction of animal infection and environmental contamination in a naturally infected dairy sheep flock. *Appl. Environ. Microbiol.* 2011; 77: 7405-407.
- [40] Bamberg WM, *et al.* Outbreak of Q fever associated with a horseboarding ranch, Colorado, 2005. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2007; 7: 394-402.
- [41] Kersh GJ, *et al.* Presence of *Coxiella burnetii* DNA in the environment of the United States, 2006 to 2008. *Appl. Environ. Microbiol.* 2010; 76: 4469-75.
- [42] Reichel R, *et al.* Description of a *Coxiella burnetii* abortion outbreak in a dairy goat herd, and associated serology, PCR and genotyping results. *Res Vet Sci.* 2012 Dec; 93(3): 1217-24.
- [43] Investigation sur des cas groups de Fièvre Q, Montoisson, Drôme. Institut de veille sanitaire, 2003, 48 pages.
Disponible sur http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=5838 (consulté le 17/05/2013).
- [44] Schimmer B, *et al.* The use of a geographic information system to identify a dairy goat farm as the most likely source of an urban Q-fever outbreak. *BMC Infect Dis.* 2010 Mar 16; 10: 69.
- [45] Tissot-Dupont H, *et al.* Wind in November, Q fever in December. *Emerg Infect Dis.* 2004 Jul; 10(7): 1264-69.
- [46] Hawker JI, *et al.* A large outbreak of Q fever in the West Midlands: windborne spread into a metropolitan area? *Commun Dis Public Health.* 1998 Sep; 1(3): 180-87.
- [47] Gilsdorf A, *et al.* Large Q fever outbreak due to sheep farming near residential areas, Germany, 2005. *Epidemiol Infect.* 2008; 136(8): 1084-87.
- [48] Hackert VH, *et al.* Q fever: single-point source outbreak with high attack rates and massive numbers of undetected infections across an entire region. *Clin Infect Dis.* 2012 Dec; 55(12): 1591-99.

- [49] Dijkstra F, *et al.* The 2007–2010 Q fever epidemic in The Netherlands: characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012; 64(1): 3-12.
- [50] van der Hoek W, *et al.* Q fever in The Netherlands: the role of local environmental conditions. *Int J Environ Health Res.* 2011 Dec; 21(6): 441-51.
- [51] Porten K, *et al.* A super-spreading ewe infects hundreds with Q fever at a farmers' market in Germany. *BMC Infect Dis.* 2006; 6: 147.
- [52] Dindinaud G, *et al.* Enquête séro-épidémiologique de la fièvre Q en Charente. *Méd Mal Infect.* 1990; 20: 546-50
- [53].Garcia-Bonnet N, *et al.* Fièvre Q : Etude de séroprévalence chez des professionnels d'élevage de petits ruminants dans le Sud-Est de la France. *Accepté pour publication. Revue Santé Travail, INRS, 2013.*

3 - Diagnostic microbiologique de la fièvre Q humaine

3.1 - Diagnostic sérologique de la fièvre Q aiguë

La méthode sérologique de référence est l'immunofluorescence indirecte [1]. Les antigènes sont produits par culture sur lapin pour la phase I, infectieuse, ou sur tapis cellulaire pour la phase II [1]. Des taux d'IgG de phase II ≥ 200 associé à un taux d'IgM de phase II ≥ 50 par IFA est considéré comme critère diagnostique sérologique d'une infection aiguë à *Coxiella burnetii* (Tableau 4) [1].

Deux sérologies doivent être effectuées à au moins 14 jours d'intervalle. Cependant la sérologie peut devenir positive tardivement à la troisième semaine, et seul un sérum négatif à 28 jours permet d'éliminer une infection aiguë [2].

Pour les kits commercialisés, comme par exemple le kit Q Fever (Phase I and II) IFA Substrate Slide (Focus Diagnostics), la valeur seuil à partir de laquelle le diagnostic de fièvre Q aiguë est évoqué est un titre d'IgG II de 128.

Attention, une sérologie positive n'est pas synonyme d'infection aiguë active nécessitant un traitement : 50 à 90 % des cas sont asymptomatiques ou présentent des signes cliniques mineurs [3]. Au cours de l'épidémie aux Pays-Bas, seuls 10 % des patients séropositifs ont été considérés comme porteurs de fièvre Q aiguë active [4]. Les IgG peuvent persister pendant des mois ou des années [1,5].

Tableau 4 - Résultats pour différents seuils du titre d'anticorps contre *Coxiella burnetii* de phase II dans le diagnostic d'une infection aiguë à *Coxiella burnetii* [1]

TABLE 1. Results for various cutoff titers of antibodies against phase II *C. burnetii* in the diagnosis of active (acute or chronic) Q fever

Phase II cutoff titer(s)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
IgG ≥ 100	86.0	92.9	59.0	96.6
IgG ≥ 200	81.9	96.1	70.8	95.8
IgM ≥ 50	67.2	98.8	88.3	95.7
IgG ≥ 100 and IgM ≥ 50	61.5	99.7	96.2	94.7
IgG ≥ 200 and IgM ≥ 50	58.4	100.0	100.0	94.0

3.2 - Diagnostic sérologique des infections chroniques à *Coxiella burnetii*

Toute fièvre Q aiguë, même asymptomatique, peut se compliquer d'une infection chronique, en particulier en cas de valvulopathie.

Une infection chronique par *Coxiella burnetii* a été définie comme une maladie qui dure depuis plus de 6 mois [7] sur la base de symptômes cliniques associés à des signes sérologiques, l'isolement de la bactérie ou la détection moléculaire en faveur d'une infection active après 6 mois. La sérologie est le principal moyen de faire le diagnostic. Comme pour la fièvre Q aiguë, la méthode sérologique de référence est l'immunofluorescence indirecte [1]. Les anticorps IgG sont adsorbés avant titrages des IgM et IgA pour empêcher que la présence du facteur rhumatoïde n'influence les résultats. La valeur seuil retenue est de 800. Cette valeur-seuil fait actuellement partie des critères diagnostiques majeurs d'endocardite [8]. La valeur prédictive positive (VPP) du taux d'IgG de phase I ≥ 800 pour le diagnostic

d'endocardite a été évaluée dans deux études montrant des résultats en apparence contradictoires avec Tissot-Dupont rapportant une VPP à 98 % [1] alors que Frankel *et al.* rapportent une VPP de 37 % [9]. Des différences dans les méthodologies de ces deux études pourraient probablement expliquer une telle différence. Tissot-Dupont *et al.* ont inclus des infections osseuses et vasculaires, Frankel *et al.* n'ont inclus que les endocardites possibles et certaines.

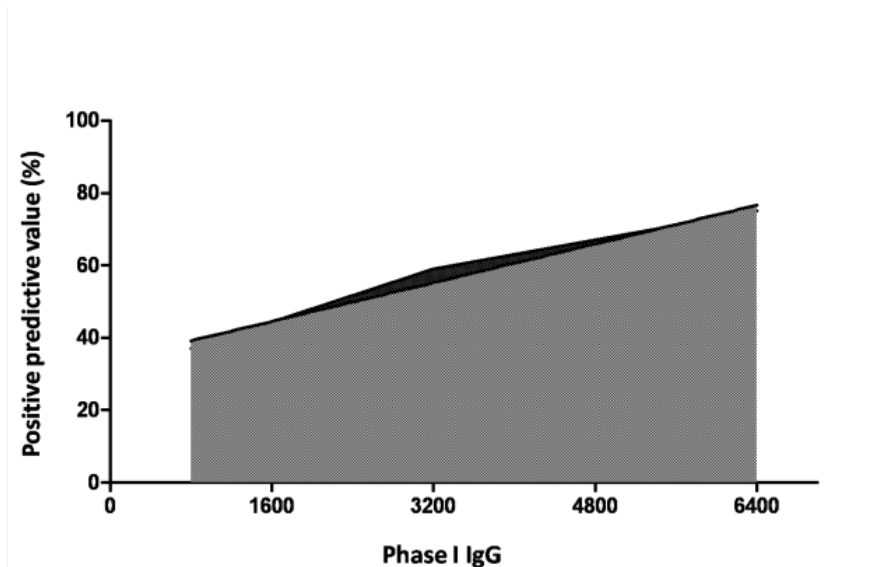


Fig. 2 - Valeur prédictive du taux d'IgG de phase I pour une endocardite possible ou certaine liée à *Coxiella burnetii* [9]

Inversement, la sensibilité du seuil IgG de phase I ≥ 800 est d'environ 98 % basé sur une série de 104 patients avec une endocardite [10], deux patients avec des IgG de phase I < 800 ont été diagnostiqués sur la base de la présence d'une végétation et une PCR positive sur le sang. Dans d'autres études, utilisant des kits commercialisés, une valeur seuil à 1 024 a été retenue pour les IgG I [11] (Tableau 5). Le choix d'un seuil universel à ≥ 800 est opérationnel à la fois pour les techniques basées sur une dilution initiale à 16 et à 25 et nous semble devoir être conservé comme le seuil devant faire évoquer une possible infection chronique, d'autant que ce seuil est considéré comme un critère majeur du score diagnostique d'endocardite en vigueur au niveau international [8].

Tableau 5 - Caractéristiques des 11 patients avec une infection chronique parmi 686 patients suivis après une infection aiguë dans l'épidémie de Hollande 2007-2010 [11]

Patient no.	Sex	Age	Serology at 3 months		Serology at 6 months		Serology at 12 months		PCR (Ct value)	Known clinical risk factor at time of diagnosis acute Q fever	Clinical signs at follow-up	Treatment
			IgG I	IgG II	IgG I	IgG II	IgG I	IgG II				
1	m	75	1:128	1:4096	1:8192	1:32768	1:2048	1:4096	At 6 months (35.1/undet)	Cardiac valve disease	Endocarditis	At 7 months
2	m	76	1:32	1:4096	1:128	1:1024	1:512	1:1024	At 21 months (29.8/29.6)	None	Infected aneurysm	At 21 months
3	m	70	1:32768	1:16384	1:32768	1:16384	1:4096	1:4096	At 12 months (29.2/29.9)	Cardiac valve disease	Endocarditis	At 1 month
4	m	54	1:1024	1:4096	1:1024	1:4096	1:4096	1:8192	At 12 months (33.9/34.2)	Vascular disease	Infected aneurysm	At 14 months
5	m	51	na	na	1:8192	1:32768	1:8192	1:8192	Negative	None	Persistent fever, hummular eczema	At 15 months
6	m	63	1:2048	1:8192	1:1024	1:4096	1:4096	1:16384	At 3 months (35.2/35.0)	Vascular disease	None	At 12 months
7	f	51	1:256	1:2048	1:8192	1:2048	1:8192	1:2048	At 6 months (36.4/undet)	None	None	No treatment
8	m	66	1:32768	1:65536	1:4096	1:16384	1:512	1:4096	Negative	Cardiac valve disease	Endocarditis	At 4 months
9	f	61	1:4096	1:65536	1:256	1:4096	1:64	1:2048	Negative	Cardiac valve disease	None	At 3 months
10	f	82	na	na	1:1024	1:4096	1:2048	1:16384	At 6 months (36.1/undet)	Unknown	Unknown	No treatment
11	m	73	1:256	1:2048	1:1024	1:4096	1:2048	1:16384	At 6 months (35.9/undet)	Unknown	Unknown	No treatment

NOTE. na, no serum sample available; undet, undetermined Ct value.

En comparant les profils sérologiques de 52 patients six ans après une épidémie localisée, des discordances entre les laboratoires utilisant la technique d'immunofluorescence indirecte mais des souches différentes comme antigènes existent [12]. Un seul de ces 52 patients avait eu une endocardite (selon les critères de Duke modifiés) traitée. La concordance des trois centres était seulement de 35 %. Les souches utilisées pour la production d'antigènes étaient différentes dans les trois centres (souche Nine Mile ATCC VR615 pour le CNR) (Tableau 6). Les résultats du CNR français associés au seuil d'IgG de phase I de 800 donnaient 100 % de résultats satisfaisants dans cet échantillon de patients puisqu'aucun patient n'a été diagnostiqué à tort comme une infection chronique (tableau 7).

Tableau 6 - Souches utilisées pour la production d'antigènes pour l'IFA selon 3 centres [12]

Reference laboratory	MIF antigen	
	Phase 2	Phase 1
ARRL, Australia	Nine mile (clone 4)	Henzerling strain
SPRU, UK	Patient strain "Lane"—ST12 group	Patient strain "Lane"—ST12 group
Unite des Rickettsies, Marseille, France	Nine mile (ATCC VR615) (2)	Nine mile (ATCC VR615) (2)

Tableau 7 - Discordances des résultats d'IFA pour les sérums de 52 patients 6 ans après une épidémie localisée selon 3 centres utilisant des souches de références différentes

	France	UK	Australia
Negative	34	11	17
Past	18 (1)	29 (7)	32 (2)
Chronic	0	9	0
Acute	0	3	3
Total	52	52	52

NOTE. Figures in brackets are "borderline chronic" serological results—ie, phase 1 IgG within 1 serial dilution of being ≥ 800 (400 or 640).

Un titre d'anticorps doit toujours être interprété en fonction du tableau clinique du patient.

3.3 - Autres techniques sérologiques : fixation du complément (CFT), ELISA

L'immunofluorescence indirecte (IFI) a remplacé la fixation du complément depuis plus de 20 ans [13]. Dans l'infection aiguë, l'ELISA a une spécificité de 92 %, contre 100 % pour l'IFI [14]. Dans une autre étude sur l'infection aiguë, la sensibilité de l'IFA et de l'ELISA était respectivement de 100 et 85,7 %, respectivement, avec une spécificité de 95,3 et 97,6 % [15]. Étaient considérés comme des vrais positifs : les patients positifs à la fois en IF et ELISA, ceux positifs avec l'une des deux techniques mais ayant en plus la PCR ou la fixation du complément positive sur le même sérum, et ceux ayant d'autres sérums positifs.

En pratique, l'IFI reste la méthode de diagnostic sérologique de référence de la fièvre Q. L'ELISA, qui n'a pas été correctement évaluée dans le diagnostic de l'infection chronique à *Coxiella burnetii*, a un intérêt en cas d'épidémie car elle permet de tester de nombreux patients en un temps court.

3.4 - La PCR et la culture

Dans l'infection aiguë, l'utilité de la PCR est limitée aux deux premières semaines de la maladie [16,17].

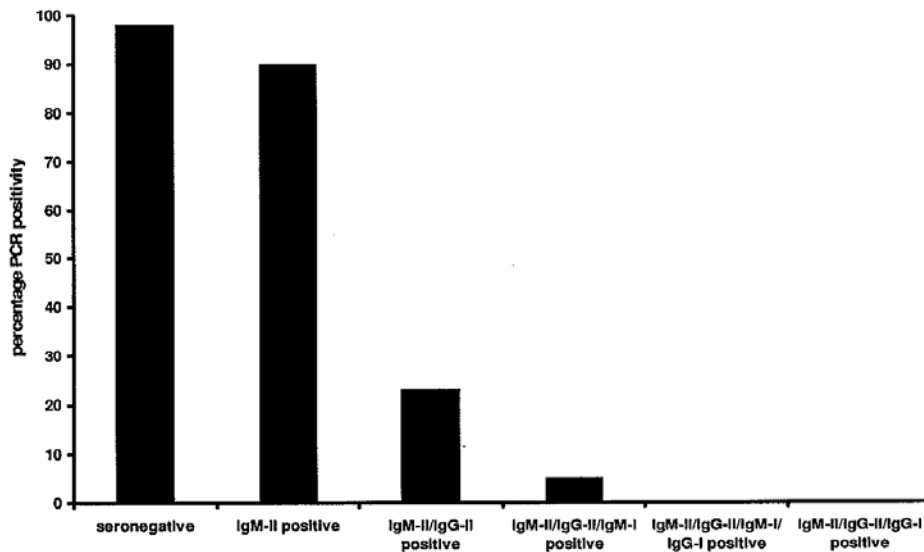


Fig. 3 –Pourcentage de PCR positive en fonction des différents profils sérologiques

Dans une étude réalisée au CNR, la PCR n'était positive qu'avant la séroconversion dans la majorité des cas [16], avec une sensibilité variant de 26 % avant séroconversion à seulement 5 % après ($P < 0,01$). Ainsi, le CNR ne réalise la PCR sur le sérum que dans les deux premières semaines de la maladie. En revanche, Schneeberger et coll. ont montré que la PCR pouvait rester positive malgré l'apparition des IgM de phase II, et à un moindre degré malgré l'apparition des IgG de phase II, mais dans une limite de 17 jours après le début des symptômes [17]. La culture n'a pas d'utilité dans le diagnostic d'infection aiguë.

Dans l'endocardite, la PCR et la culture du sang sont des méthodes complémentaires avec une faible sensibilité (respectivement de 33 % et 14 % respectivement [10]). Cependant, une culture ou une PCR positive sont considérées comme un critère majeur pour le diagnostic d'endocardite [8,18-20]. Toutefois, dans l'endocardite ou les infections vasculaires, la PCR est inhibée par des taux d'anticorps très élevés $\geq 25\ 600$ [19].

La PCR dans les biopsies de valves cardiaques après remplacement valvulaire est un bon outil de confirmation diagnostique mais il est rare que le diagnostic d'endocardite à *C. burnetii* n'ait pas été posé avant le remplacement valvulaire en cas d'endocardite à hémocultures négatives [21].

Références

- [1] Tissot-Dupont H, *et al.* Q fever serology: cutoff determination for microimmunofluorescence. *Clin Diagn Lab Immunol*, 1994; 1(2): 189.
Disponible sur <http://cvi.asm.org/content/1/2/189.full.pdf> (consulté le 21/05/2013).
- [2] Jager MM, *et al.* Evaluation of a diagnostic algorithm for acute Q fever in an outbreak setting. *Clin Vacc Immunol*. 2011; 18(6): 963-68.
- [3] Maurin M, Raoult D. Q Fever. *Clin Microbiol Rev*. 1999; 12(4): 518-53.
- [4] Hogema BM, *et al.* Coxiella burnetii infection among blood donors during the 2009 Q-fever outbreak in The Netherlands. *Transfusion*, 2012; 52(1): 144-50.
- [5] Wielders CC, *et al.* Early diagnosis and treatment of patients with symptomatic acute Q fever do not prohibit IgG antibody responses to Coxiella burnetii. *Clin. Vaccine Immunol*. 2012; 19(10): 1661-66.

- [6] Fenollar F, *et al.* Risks Factors and Prevention of Q fever Endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 312-16.
- [7] Raoult D, *et al.* Chronic Q fever: diagnosis and follow-up. *Ann N Y Acad Sci*, 1990; 590:516-60.
- [8] Li JS, *et al.* Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2000; 30: 633-38.
- [9] Frankel D, *et al.* Q fever in France, 1985-2009. *Emerg Inf Dis*, 2011;17(3):350-56.
- [10] Million M, *et al.* Long terme outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey *Lancet Inf Dis*. 2010; 10(8): 527-35.
- [11] Van der Hoek W, *et al.* Follow-up of 686 patients with acute Q fever and detection of chronic infection. *Clin. Infect. Dis*. 2011; 52(12): 1431-36.
- [12] Healy B, *et al.* Chronic Q Fever: different serological results in three countries --results of the follow-up study 6 years after the point source outbreak. *Clin. Infect. Dis*. 2011; 52(8): 1013-19.
- [13] Péter O, *et al.* Evaluation of the complement fixation and indirect immunofluorescence tests in the early diagnosis of primary Q fever. *Eur J Clin Microbiol*. 1985; '5': 394-96.
- [14] Malou N, *et al.* Immuno-PCR for the early serological diagnosis of acute infections diseases: the Q fever paradigm. *Eur J Clin Microb*, 2012; 31(8): 1951-60. doi: 10.1007/s10096-011-1526-1. Epub 2012 Jan 10.
- [15] Meekelenkamp JC, *et al.* Comparison of ELISA and indirect immunofluorescent antibody assay detecting *Coxiella burnetii* IgM phase II for the diagnosis of acute Q fever. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis*, 2011; 35(8): 1267-70.
- [16] Fournier PE, Raoult D. Comparison of PCR and serology assays for early diagnosis of acute Q fever. *J. Clin. Microbiol*. 2003; 41(11): 5094-98.
- [17] Schneeberger PM, *et al.* Real time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q Fever. *Clin. Vaccine Immunol*. 2010; 17(2): 286-90.
- [18] Fournier PE, *et al.* Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *Am J Med*, 1996; 100(6):629-33.
- [19] Fenollar F, *et al.* Molecular detection of *Coxiella burnetii* in the sera of patients with Q fever endocarditis or vascular infection. *J. Clin. Microbiol*. 2004; 42(11): 4919-24.
- [20] Kampschreur LM, *et al.* Identification of Risk Factors for Chronic Q fever, the Netherlands. *Emerg. Infect. Dis*. 2012; 18(4,): 563-70.
- [21] Fournier PE, *et al.* Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin. Infect. Dis*. 2010; 51(2): 131-40.

4- Risques pour la femme enceinte et le fœtus

4.1 - Risques pour la mère

La grossesse ne semble pas constituer une situation à risque accru d'être infectée par *C. burnetii*. Les taux de séroprévalences publiés varient : 0,15 % (12 716 femmes testées dans le sud de la France) [1], 1,1 % (257 grossesses suivies pendant 1 an au cours de l'épidémie de Chamonix) [2], 3,40 % (1 174 grossesses testées au cours de l'épidémie néerlandaise) [3].

Les manifestations cliniques de fièvre Q aiguë ne semblent pas présenter de particularité, avec des taux d'infections asymptomatiques identiques à ceux des autres populations [4].

Les infections à *C. burnetii* au cours de la grossesse peuvent se compliquer d'évolution vers des formes chroniques [5,6].

Celles-ci ont été rapportées, principalement sur des critères sérologiques [7]. De très rares endocardites infectieuses ont été diagnostiquées. Leur survenue est essentiellement liée à l'état valvulaire sous-jacent.

4.2 - Conséquences obstétricales

Les infections à *Coxiella burnetii* survenant au cours de la grossesse :

- sont associées à des complications obstétricales [7,8] : prématurité, avortements, retard de croissance intra utérins, hydramnios.
Les lésions histologiques décrites, associées à ces complications sont de type placentite, avec dans certains cas, mise en évidence en PCR, de *C. burnetii* dans le placenta.
Les complications obstétricales ont été rapportées dans les situations de fièvre Q aiguës ou en phase chronique, symptomatiques ou non.
- ne sont pas cause d'embryopathies ou de fœtopathies. Aucune malformation ne leur a été imputée.

La magnitude du risque est difficile à évaluer. Elle varie selon les études, dont les méthodologies sont différentes et hétérogènes.

- La plupart des données associant fièvre Q et complications obstétricales sont des cas rapportés, publiés en séries plus ou moins importantes de cas.
L'étude la plus importante collige 53 cas de fièvre Q survenues pendant la grossesse [7].
Ces cas sont ceux connus ou suivis par le CNR au cours d'une période de 15 ans, ce qui peut indiquer une fréquence très faible, ou une sous déclaration.
- Les études prospectives chez les femmes enceintes sont rares et restent d'effectifs limités.
 - 92 femmes enceintes exposées au risque d'infection à *C. burnetii* au cours de deux épidémies, ont été suivies au cours de leur grossesse [9].
Chez 11 femmes un diagnostic de fièvre Q aiguë a été retenu (dont trois symptomatiques).
Trois femmes ont reçu un traitement antibiotique (cotrimoxazole/clarithromycine) jusqu'au terme de la grossesse ; 4 femmes ont reçu une antibiothérapie de courte durée efficace sur *C. burnetii* ; 4 femmes n'ont reçu aucun traitement efficace sur *C. burnetii*. Aucune complication obstétricale n'a été observée.

- Au cours d'une situation épidémique importante [2], 257 femmes enceintes ont été suivies par des sérologies mensuelles (thèse Coste, Grenoble 2004). Un diagnostic de fièvre Q aiguë a été retenu chez trois femmes enceintes (dont une symptomatique). Elles ont toutes les trois reçu un traitement antibiotique jusqu'au terme de la grossesse (cotrimoxazole pour deux d'entre elles). Pour des raisons d'intolérance sévère (Syndrome de Steven Johnson) la troisième parturiente a reçu cotrimoxazole puis de l'érythromycine. Aucune complication obstétricale n'a été observée.

- Une seule étude rétrospective de cohorte exposée a été publiée. Elle recherchait un éventuel sur risque de complications obstétricales chez les femmes enceintes ayant des critères sérologiques d'infection à *C. burnetii* survenue pendant la grossesse.

Les sérums d'une cohorte de 1174 femmes suivies au cours de leur grossesse dans un programme national de screening néonatal ont été testés pour la présence de marqueurs sérologiques d'infection à *C. burnetii*. Les sérums étaient prélevés à la 12^{ème} semaine d'aménorrhée. L'enquête s'est déroulée dans une zone de forte incidence de fièvre Q humaine [3].

Quarante femmes (3,40 %) avaient des IgM et IgG de phase II à taux significatifs ($\geq 1/16$), et 19 femmes (1,15%) avaient des IgG phase I et II à taux significatifs ($\geq 1/64$).

Aucune femme n'avait reçu de traitement d'une éventuelle fièvre Q

La présence de marqueurs sérologiques d'infection à *C. burnetii* en début de grossesse n'était associée à aucun événement compliquant les grossesses (prématurité, avortement, retard de croissance ou autre).

- Les travaux qui ont cherché à évaluer le rôle et/ou la place de l'infection à *C. burnetii* dans la genèse des avortements spontanés fournissent des résultats contradictoires.

- Une étude cas témoins rétrospective conduite en Espagne [10], a comparé la prévalence de marqueurs sérologiques d'infection à *C. burnetii* chez 273 femmes ayant eu des avortements spontanés, à ceux de 227 femmes ayant eu des naissances normales. Les prévalences respectives étaient de 32,2 % versus 23,3 %. La différence était significative, indiquant un risque d'avortement supérieur associé aux marqueurs sérologiques d'infection à *C. burnetii*.
- Chez 74 femmes ayant été victimes en Inde d'un avortement spontané, la recherche de *C. burnetii* par PCR dans le placenta était positive chez 16 d'entre elles (21,62 %) [11]. Ce travail ne comprenait aucun groupe témoin.
- Une étude cas contrôle a été conduite sur un échantillon aléatoire au sein d'une cohorte de femmes enceintes danoises [12]. Onze femmes (5 %) sur 218 femmes ayant avorté spontanément avant la 22^{ème} semaine d'aménorrhée versus 29 (6 %) de 482 contrôles avaient des marqueurs sérologiques d'infection à *C. burnetii* au cours du premier trimestre de grossesse. Il n'y avait pas de différence significative ($p = 0,6$).

La fréquence de complications obstétricales après survenue d'une fièvre Q au cours de la grossesse est donc mal connue. Le risque semble cependant faible si l'on se réfère aux données prospectives, aux études de cohortes, ainsi qu'au faible nombre de cas publiés (53 cas colligés en 15 ans pour la principale étude).

Les différences de risque de complications obstétricales entre les différentes études publiées sont probablement le fait de plusieurs facteurs, épidémiologiques, méthodologiques, et peut être microbiologiques. Les différences ne sont cependant peut-être pas si marquées, les méthodologies utilisées étant très différentes. Par ailleurs un travail récent soulève l'hypothèse de pathogénicités différentes selon les souches *C. burnetii*. Des risques

spécifiques, vasculaire cardiaque ou obstétrical, pourraient être associés à des différences génotypiques entre souches de *C. burnetii* [13]. Cependant le faible nombre de souches concernées rend difficilement exploitable le résultat.

4.3 - Thérapeutique

Les données qui permettraient de définir des modalités de prise en charge thérapeutique sont limitées.

Le niveau de preuve du bénéfice d'un traitement antibiotique poursuivi jusqu'au terme de la grossesse est faible.

Le seul travail essayant d'évaluer le bénéfice de cette stratégie est une série de 53 cas rapportés rétrospectifs et hétérogènes [7]. Plusieurs biais rendent difficile son interprétation, dont le fait que d'une part pour 16 des cas rapportés (23 %), le diagnostic de fièvre Q a été fait en post-partum, après complication obstétricale, pour rechercher la cause des avortements, et que d'autre part la durée de la période d'inclusion rétrospective était de 14 ans.

Il semble toutefois indiquer qu'un traitement d'au moins 5 semaines aurait un bénéfice par rapport à l'absence de traitement ou à un traitement de moins de 5 semaines. Cependant, l'inclusion de 16 cas post-partum n'ayant eu aucune chance d'être traités avant la survenue de l'« outcome » étudié ne permet pas de valider ce résultat.

Il ne permet pas de dire que le traitement long serait supérieur à un traitement habituel d'une fièvre Q aiguë accompagné d'une surveillance.

Quelques cas publiés d'utilisation de macrolides, (clarithromycine, azithromycine) rapportent des résultats favorables.

Sur la base de l'étude de Carcopino et coll. [7] le CNR recommande le traitement prophylactique des femmes enceintes présentant une fièvre Q par cotrimoxazole durant la totalité de la grossesse à l'exception des deux dernières semaines pour limiter le risque de survenue d'ictère néonatal.

Risques liés à l'utilisation du cotrimoxazole

L'innocuité de l'utilisation du cotrimoxazole à doses thérapeutiques au long cours chez la femme enceinte n'est ni démontrée ni assurée.

Les données publiées rapportent un lien entre l'utilisation du cotrimoxazole pendant le premier trimestre, et des malformations (du tube neural en particulier) [14-16].

Le Centre de référence des agents tératogènes (Crat) recommande la prise en compte de ce risque dans la décision d'utiliser le cotrimoxazole chez la femme enceinte au cours du premier trimestre. En l'absence d'alternative, sa prescription est envisageable en lui associant une supplémentation en acide folique, qui pourrait réduire ce risque, sachant que les preuves de réduction de ce risque manquent [16] et en assurant une surveillance échographique étroite. La survenue d'ictère néonatal était connu pour les sulfamides de demi-vie longue utilisés jusqu'à l'accouchement, ce qui n'est pas le cas du sulfaméthoxazole (demi-vie courte). Il n'a pas été rapporté d'ictère néonatal avec l'utilisation du cotrimoxazole (Crat).

La balance bénéfice/risque de son utilisation chez la femme enceinte a été jugée favorable par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à doses prophylactiques, chez des femmes ayant une infection VIH non traitée, dans les pays à faible niveau sanitaire et en l'absence d'alternative thérapeutique disponible.

4.4 - Conclusions

Les infections à *Coxiella burnetii* symptomatiques ou non, survenant au cours de la grossesse sont associées à des complications obstétricales : prématurité, avortements, retard de croissance intra utérin (Niveau III).

Les femmes enceintes chez lesquelles une fièvre Q aiguë survient, ont un risque d'évoluer vers des formes chroniques (Niveau III).

Le risque de survenue des complications obstétricales dans une population de femmes enceintes dans des contextes endémo-épidémiques a été évalué comme faible/modéré, dans les études publiées méthodologiquement dessinées pour répondre à cette question. (Niveau II).

Le niveau de preuve scientifique du bénéfice d'un traitement long d'une infection à *C. burnetii* survenant pendant la grossesse est extrêmement faible (Niveau IV).

4.5 - Recommandations

Il est recommandé aux femmes enceintes d'éviter les pratiques les plus à risque dans les exploitations dans lesquelles se trouve un ou des animaux excréteurs (accord professionnel).

La survenue d'une manifestation fébrile chez une femme enceinte dans une situation de proximité d'épizootie ou d'épidémie à *C. burnetii* doit faire évoquer et rechercher une fièvre Q.

Le traitement des formes symptomatiques des femmes enceintes est indiqué (Grade B) par du cotrimoxazole (accord professionnel) (hors Autorisation de mise sur le marché (hors AMM)).

A ce jour, en l'absence d'études thérapeutiques de niveau de preuve élevé, la recommandation proposée est de traiter les femmes enceintes chez lesquelles un diagnostic de fièvre Q aiguë est retenu, par au moins cinq semaines d'antibiothérapie par cotrimoxazole (Grade C), poursuivie éventuellement jusqu'à deux semaines du terme prévu concernant le cotrimoxazole (Grade C). Cependant le niveau de preuve scientifique sur lequel se fonde cette proposition est extrêmement faible. La balance bénéfique/risque de l'indication et du choix des traitements doit être soigneusement évaluée. Il doit être conduit en lien avec les spécialistes.

Le traitement d'une fièvre Q chronique chez une femme enceinte n'est pas du tout codifié et nécessite un avis d'expert.

Il n'y a pas d'argument pour contre indiquer l'allaitement maternel (Grade B), sauf si la mère est traitée pour une forme chronique par des traitements contre indiqués chez le nouveau né.

En cas d'exposition, aucune prophylaxie ne peut être recommandée (Grade C).

Le dépistage systématique chez une femme enceinte exposée ne peut être recommandé car en l'état actuel des connaissances la balance bénéfique/risque du traitement des femmes enceintes asymptomatiques ayant un diagnostic sérologique de fièvre Q aiguë est inconnue.

Références

- [1] Rey D, *et al.* Seroprevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* among pregnant women in South Eastern France. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol.* 2000; 93(2): 151-56.
- [2] Tissot-Dupont H, *et al.* Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 232-37.
- [3] van der Hoek W, *et al.* Antibodies against *Coxiella burnetii* and pregnancy outcome during the 2007-2008 Q fever outbreaks in The Netherlands. *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:44. doi: 10.1186/1471-2334-11-44.
- [4] Carcopino X, *et al.* Q Fever during pregnancy: a cause of poor fetal and maternal outcome. *Annals NY Acad Sci.* 2009; 1166: 79-89.
- [5] Riechman N, *et al.* Chronic Q fever and severe thrombocytopenia in a pregnant woman. *Am J Med.* 1988; 85(2): 253-54.
- [6] Raoult D, *et al.* Q fever during pregnancy: diagnosis, treatment and follow-up. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 701-4.
- [7] Carcopino X, *et al.* Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 548-55.
- [8] Langley JM, *et al.* *Coxiella burnetii* seropositivity in parturient women is associated with adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189(1): 228-32.
- [9] Boden K, *et al.* Maternofetal consequences of *Coxiella burnetii* infection in pregnancy: a case series of two outbreaks. *BMC Infectious Diseases* 2012, 12:359.
- [10] Quijada SG, *et al.* Q fever and spontaneous abortion. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Jun; 18(6): 533-38.
- [11] Vaidya VM, *et al.* Comparison of PCR, immunofluorescence assay, and pathogen isolation for diagnosis of q fever in humans with spontaneous abortions. *J Clin Microbiol.* 2008; 46(6): 2038-44.
- [12] Nielsen SY, *et al.* Presence of antibodies against *Coxiella burnetii* and risk of spontaneous abortion: a nested case-control study. *PLoS ONE* 2012 7 ; 2 : e31909. doi: 10.1371/journal.pone.0031909. Epub 2012 Feb 21.
- [13] Angelakis E, *et al.* Q fever and pregnancy: disease, prevention, and strain specificity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013; 32(3): 361-68.
- [14] Hernández-Díaz S, *et al.* Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2001 May 15; 153(10): 961-,
- [15] Matok I, *et al.* Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 68(6): 956-62.
- [16] Hernández-Díaz S, *et al.* Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2000; 343(22): 1608-14.

5 - Fièvre Q chronique

5.1 - Épidémiologie

L'estimation du risque d'évoluer vers une forme chronique après une fièvre Q aiguë dans la population générale varie beaucoup selon les séries : Chamonix 5 % [1], Pays-Bas sur 686 patients 1,6 % [2], France, Centre national de référence 0,76 % et 1,5 % dans deux études distinctes [3].

Les facteurs de risque sont bien identifiés : valvulopathie cardiaque, prothèse valvulaire cardiaque, anévrisme, prothèse vasculaire.

Le risque de développer une fièvre Q chronique après une fièvre Q aiguë en présence de ces facteurs de risque est variable selon les études (Annexe 2) :

- 39 % (12 endocardites/31 cas de fièvres Q aiguë porteurs de valvulopathies connues) dans une série rétrospective de cas du CNR [3] ;
- aucun patient sur 34 ayant des facteurs de risque et une fièvre Q aiguë [4] ;
- 6 patients sur 52 (11,5 %) ayant des facteurs de risque et une sérologie de dépistage positive bien qu'étant asymptomatiques, avaient une forme chronique. Tous avaient des prothèses valvulaires ou vasculaires [5].

Les fièvres Q chroniques peuvent également survenir en l'absence de facteur de risque connu. Mais l'éventualité reste faible, et très peu de cas sont rapportés dans la littérature.

5.2 -Diagnostic

Les critères biologiques sérologiques et microbiologiques sont décrits ailleurs.

Le diagnostic de fièvre Q chronique doit associer nécessairement des critères cliniques, biologiques - sérologiques et microbiologiques - et des critères d'imagerie comprenant entre autres échographies, CT scan [6] et éventuellement PET scan si les autres examens sont négatifs [7] en particulier pour les infections d'anévrismes [5] ou de greffon vasculaire à *Coxiella burnetii* [8].

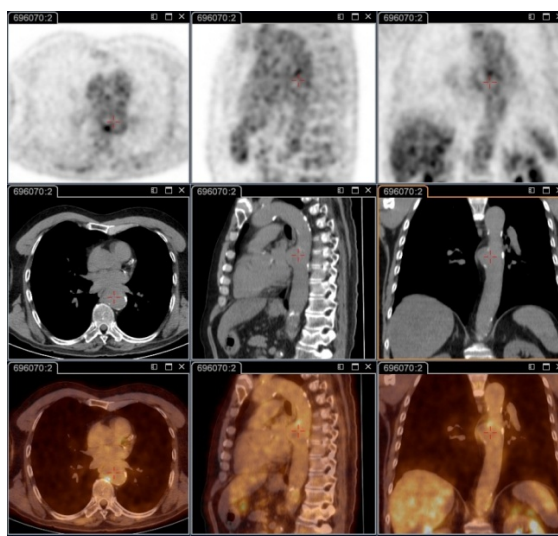


Fig. 4 - Foyer hypermétabolique témoignant d'un anévrisme aortique thoracique infecté (Raoult D, communication personnelle)

Une étude récente a montré l'intérêt du dosage des IgG anti-cardiolipines dans l'évaluation du risque d'évolution de la fièvre Q aiguë en forme chronique chez les patients valvulopathes [9].

5.3 - Prévention de la fièvre Q chronique

➤ ***Faut-il traiter de façon spécifique les patients ayant une fièvre Q aiguë, et des facteurs de risque ?***

Le niveau de preuve d'une démonstration d'un bénéfice par un traitement spécifique reste faible. Il n'existe pas d'étude contrôlée.

Une étude rétrospective suggère un rôle préventif contre le passage à la chronicité d'un traitement par doxycycline plus hydroxychloroquine, supérieur à la doxycycline seule : 12 parmi 31 patients avec facteur de risque traités par doxycycline plus hydroxychloroquine n'ont pas évolué vers une forme chronique [3]. Cependant, les informations sur la représentativité de ces patients ne sont pas disponibles, leur nombre est très faible, et les durées de traitement ne sont pas homogènes dans les groupes. Une autre étude de cohorte [10], réalisée sur 72 patients ayant présenté une fièvre Q aiguë, avec réalisation d'une échographie cardiaque systématique et suivis sur 5 ans, proposait un traitement spécifique (doxycycline + hydroxychloroquine) chez les patients avec valvulopathie. Parmi les 31 patients porteurs de valvulopathies diagnostiquées, 18 ont suivi le traitement complètement et n'ont pas développé d'endocardite alors que les 13 autres qui ont, soit refusé le traitement soit l'ont arrêté prématurément ont présenté une endocardite. Cependant, il existe un certain nombre de biais de sélection puisque : la prévalence très élevée de la valvulopathie dans cette cohorte ne correspond pas du tout à celle retrouvée dans la population générale [11], 9/13 endocardites sont des diagnostics « possibles » et parmi les 4 diagnostics confirmés, 3 endocardites sont survenues dans un délai étonnamment court par rapport au diagnostic de fièvre Q aiguë (11, 43 et 47 jours).

Néanmoins, sur la base de cette étude, le CNR recommande ce traitement (Niveau IV).

➤ ***Faut-il rechercher systématiquement la présence de facteur de risque par échographie cardiaque au cours d'une fièvre Q aiguë ?***

Le niveau de preuve d'une démonstration d'un bénéfice par un traitement spécifique reste faible. Il n'existe pas d'étude contrôlée. Dans l'étude de Fenollar [3], sur 102 patients atteints d'endocardite, 95 (93 %) avait une valvulopathie connue au préalable et 5 souffraient de cancer ou de leucémie. Seuls 2 patients sur une durée de 17 ans ont présenté une endocardite à *Coxiella* sans facteur de risque connu au préalable.

Sur une étude de 379 patients atteints de fièvre Q aiguë, le CNR a identifié 6 hommes âgés de 40 à 50 ans, parmi lesquels 3 ont été diagnostiqués avec une valvulopathie : l'un de ces 3 patients n'ayant reçu aucune antibiothérapie et avec une sérologie initiale de phase 1 à 1/800 a développé une endocardite alors que les 2 autres qui ont reçu un traitement et qui avaient une sérologie inférieure à 1/800 n'ont pas évolué vers une endocardite (données non publiées). L'étude de Million [10] suggère aussi que l'âge supérieur à 40 ans est un facteur de risque d'endocardite mais on a rapporté plus haut les biais liés à cette étude.

Sur la base de ces données, le CNR propose la réalisation d'une échographie cardiaque chez tout homme de 40 ans ou plus avec un titre d'anticorps de phase I supérieure ou égale à 1/800.

Il apparaît que le risque réel de développer une forme chronique chez les patients porteurs de facteurs de risque précédemment cités est variablement estimé.

Néanmoins leur surveillance devra être spécifique.

La balance coût-bénéfice d'une échographie cardiaque systématique n'a pas été évaluée y compris chez les patients âgés de plus de 50 ans.

Au niveau individuel, elle est positive compte tenu du caractère non invasif de l'échographie. Au niveau collectif, la balance coût/bénéfice n'est pas en faveur d'un dépistage systématique au vu des seuls 2 cas sans facteurs de risque préalablement connus et identifiés en 17 ans. En cas d'épidémie, sa pertinence devra être évaluée.

➤ ***Faut-il dépister systématiquement une éventuelle fièvre Q chez les patients asymptomatiques ayant des facteurs de risque de chronicité, et exposés à la bactérie ?***

Une stratégie de screening prospectif ciblé de la population à risque, c'est à dire de patients connus comme porteurs d'anévrisme abdominal, de prothèses vasculaires aortiques, de valvulopathies et de prothèses valvulaires, exposée à la bactérie, a montré un bénéfice au cours d'une épidémie majeure. Sur 763 patients avec des facteurs de risque préalablement connus de fièvre Q chronique, 52 avaient des IgG phase II positives, 10 de ces patients avaient des IgG phase I positives. Parmi ceux-ci, six diagnostics de fièvre Q chronique ont été retenus. Tous avaient des prothèses valvulaires ou vasculaires [5].

5.4 - Recommandations pratiques du groupe de travail

La fièvre Q chronique est une pathologie potentiellement grave en l'absence de traitement ou de traitement tardif ou insuffisamment prolongé [12].

- Les facteurs de risque certains de fièvre Q chroniques sont les valvulopathies cardiaques, les prothèses valvulaires, les prothèses et anévrysmes vasculaires. L'immunodépression et les cancers ont rarement pu être associés à la fièvre Q chronique. La question de la grossesse concerne le chapitre 4.
- L'identification des facteurs de risque au cours d'une fièvre Q aiguë doit être soigneuse. La pratique d'une échographie cardiaque systématique initiale n'est pas recommandée. Elle peut être proposée à titre individuel dans certaines situations : âge supérieur à 50 ans [13] ou âge supérieur à 40 ans et IgG de phase I supérieures ou égales à 800 ou patient connu comme ayant un ou des facteurs de risque de forme chronique ou auscultation cardiaque anormale à l'examen clinique.
- La recherche d'une éventuelle fièvre Q dans la population exposée à un risque avéré (cf. § 2.8) ayant des facteurs de risque valvulaires ou vasculaires connus doit être systématique et effectuée par sérologie.
- Pour les patients ayant fait une fièvre Q aiguë sans facteur de risque, une sérologie à trois et six mois est recommandée. Si celle-ci ne montre pas d'apparition d'anticorps de phase I à des taux significatifs (≥ 800), la surveillance pourra être arrêtée.
- Le traitement des fièvres Q chroniques devra être discuté avec les spécialistes en maladies infectieuses.
- La surveillance des patients avec facteur de risque ayant fait une fièvre Q aiguë doit être systématique. Un schéma de surveillance clinique et sérologique doit être proposé à 3, 6, et 12 mois. Le bénéfice d'un traitement destiné à prévenir le passage à la chronicité des fièvres Q aiguës chez ces patients avec facteur de risque étant mal connu, la mise en route de ce traitement doit être discutée avec les spécialistes en maladies infectieuses.

Références

- [1] Tissot-Dupont H, *et al.* Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 232-37.
- [2] Van der Hoek W, *et al.* Follow-up of 686 patients with acute Q fever and detection of chronic infection. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52(12): 1431-36.
- [3] Fenollar F, *et al.* Risks Factors and Prevention of Q Fever Endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 312-16.
- [4] Limonard GJ, *et al.* Prevention of Q fever endocarditis. *Lancet Infect. Dis.* 2011 ; (11) : 82-83.
- [5] Wegdam-Blans MCA, *et al.* Targeted screening as a tool for the early detection of chronic Q fever patients after a large outbreak. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013; 32(3): 353-59.
- [6] Bendermacher BL, *et al.* Q fever (*Coxiella burnetii*) causing an infected thoracoabdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*, 2011; 53(5): 1402-404.
- [7] Van Assen S, *et al.* Vascular graft infection due to chronic Q fever diagnosed with fusion positron emission tomography/computed tomography. *J Vasc Surg*, 2007; 46(2):372.
- [8] Alwis L, *et al.* Bone marrow involvement in Q fever--detection by fluorine-18-labelled fluorodeoxyglucose PET. *Lancet Inf Dis*, 2009;.9(11) :718.
- [9] Million M, *et al.* Immunoglobulin G Anticardiolipin Antibodies and Progression to Q fever Endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2013 ; 57(1):57-64.
- [10] Million M, Walter G, Thynny F, Habib G, Raoult D. Evolution from acute q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment. *Clin Infec Dis* 2013; 57(6):836-44.
- [11] Million M, *et al.* Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10(8): 527-35.
- [12] Duval X, *et al.* Estimated risk of endocarditis in adults with predisposing cardiac conditions undergoing dental procedures with or without antibiotic prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2006; 42:e102-7.
- [13] Nkomo VT, *et al.* Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005-11.

6 - Quels traitements peut-on recommander dans l'infection aiguë à *Coxiella burnetii* ? Quel est le suivi nécessaire ?

La fièvre Q aiguë est généralement une maladie bénigne qui guérit spontanément en deux semaines. Le traitement est sans intérêt après guérison spontanée de la maladie ou chez les patients asymptomatiques en l'absence de facteurs de risque d'infection chronique [1].

6.1 -Traitement antibiotique

Un essai randomisé comparant la tétracycline avec le placebo a montré une réduction de 50 % de la durée de la fièvre dans le groupe tétracycline [2]. Dans une étude comparative rétrospective non randomisée, la durée moyenne de la fièvre était de 1,7 jour dans le groupe doxycycline contre 3,3 jours chez les patients non traités [3]. Cependant le traitement doit être débuté dans les trois premiers jours de la maladie pour être efficace [4]. En conséquence, un traitement empirique est justifié chez les patients présentant une forme sévère, car la séroconversion peut être retardée [4].

La doxycycline est recommandée à la posologie de 200 mg/j chez les patients sans facteur de risque [4]. Des traitements de 15 à 21 jours, jusqu'à guérison clinique ou jusqu'à sept jours après apyrexie, ont été proposés mais il n'existe pas de données pour déterminer la durée optimale du traitement de la fièvre Q aiguë. La durée de 15 à 21 jours reste la plus utilisée [5].

Les fluoroquinolones (lévofloxacine, moxifloxacine) sont une alternative fiable surtout en cas d'atteinte neurologique centrale car elles ont une bonne pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (série de cas) [5-7]. Dans ce cas, leur utilisation est hors-AMM.

L'érythromycine n'est pas recommandée car inefficace *in vitro* [8] mais les autres macrolides (clarithromycine, roxithromycine, télithromycine) ont montré une efficacité *in vitro* [9]. Dans une étude comparative rétrospective (série de cas), les macrolides (roxithromycine, clarithromycine) réduisent la durée de la fièvre par rapport aux bêta-lactamines bien qu'ils soient moins efficaces que la doxycycline [10]. Ces antibiotiques (macrolides et fluoroquinolones) ne sont pas indiqués seuls dans les formes chroniques car ils n'ont qu'une activité bactériostatique sur *C. burnetii* (étude *in vitro*) [6].

6.2 - Traitement de la fièvre Q aiguë chez les enfants

Maltezou *et al.* [11] ont rapporté 8 cas d'infection aiguë à *Coxiella burnetii* chez des enfants hospitalisés. Tous ont été traités par bêta-lactamines sans traitement spécifique pour *Coxiella burnetii* et ont guéri complètement.

Chez les enfants âgés de moins de 8 ans, le cotrimoxazole a été recommandé en raison des effets secondaires des tétracyclines et des quinolones dans ce groupe d'âge. Cependant, les tétracyclines ont été utilisées avec succès et sans effet indésirable dans le traitement de rickettsiose sévère chez les enfants [12].

6.3 - Traitement de la fièvre Q aiguë chez un patient immunodéprimé

Dans l'étude de Fenollar *et al.* [13] sur les facteurs de risque de développer une endocardite, 102 patients avec une endocardite ont été comparés à 200 patients avec une fièvre Q aiguë sans évolution vers une endocardite. La prévalence de cancer était significativement plus basse dans le groupe contrôle (p=0,004) (Etude cas-témoin). L'hydroxychloroquine ayant des activités immunomodulatrices ne peut être utilisée en contexte de cancer et/ou chimiothérapie. C'est pourquoi il a été proposé un traitement par doxycycline seule de façon

prolongée et tant que persiste l'immunodépression pour les patients présentant un cancer en cours de chimiothérapie ou un lymphome avec ou sans chimiothérapie [1]. Cette conduite à tenir a été étendue aux patients infectés par le VIH et présentant une immunodépression ($CD4 < 200/mm^3$) (Avis d'expert) [1].

6.4 - Recommandations

- **Chez l'adulte**, il est recommandé de traiter les fièvres Q aiguës symptomatiques par Doxycycline 200 mg 1 fois par jour pendant 15 à 21 jours.

La roxithromycine, la clarithromycine, peuvent être des alternatives, la lévofloxacine (hors AMM) et la moxifloxacine ne peuvent être utilisées que lorsque les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux de cette infection sont jugés inappropriés.

- **Chez l'enfant âgé de moins de 8 ans**, il est recommandé de traiter les fièvres Q aiguës symptomatiques par cotrimoxazole aux doses adaptées au poids pendant 15 à 21 jours (hors AMM).

La roxithromycine et la clarithromycine, peuvent être des alternatives tout en considérant que pour des raisons de sécurité d'emploi il est recommandé de limiter la durée de traitement à 10 jours chez l'enfant.

Dans la mesure où l'information contenue dans les AMM des spécialités recommandées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer au moment de la prescription de l'antibiotique du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses. Se référer à l'information en vigueur disponible sur le site internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)¹.

Toutefois, dans les formes sévères de l'enfant âgé de moins de 8 ans, la balance bénéfice-risque est en faveur de l'utilisation des cyclines.

- **Le traitement pour la personne immunodéprimée** n'est pas clairement défini. Les arguments pour proposer un autre schéma thérapeutique que ceux sus cités sont extrêmement faibles.
- **Chez les patients présentant des facteurs de risque valvulaires ou vasculaires** il est recommandé de traiter les fièvres Q aiguës symptomatiques par doxycycline 200mg, 1 fois par jour pendant 15 à 21 jours. Le bénéfice d'un traitement destiné à prévenir le passage à la chronicité des fièvres Q aiguës chez ces patients avec facteur de risque étant mal connu, la mise en route de ce traitement doit être discutée avec les spécialistes en maladies infectieuses

6.5 - Surveillance

Pour les patients ayant fait une fièvre Q aiguë sans facteur de risque, une sérologie à trois et six mois est recommandée. Si celle-ci ne montre pas d'apparition d'anticorps de phase I à des taux significatifs (≥ 800), la surveillance pourra être arrêtée.

La surveillance des patients avec facteur de risque ayant fait une fièvre Q aiguë doit être systématique. Un schéma de surveillance clinique et sérologique doit être proposé à 3, 6, et 12 mois.

Références

¹ ANSM : <http://www.ansm.sante.fr> > répertoire des spécialités pharmaceutiques.

- [1] Million M, et al. Q fever: current diagnosis and treatment options. *Med Mal Inf.* 2009; 39(2): 82-94.
- [2] Powell OW, et al. Tetracycline in the treatment of "Q" fever. *Australian Ann. Med.* 1962; 11: 184-88.
- [3] Spelman DW. Q fever: a study of 111 consecutive cases. *Med J Aust*, 1982. 1(13):547-8, 551, 553.
- [4] Raoult D, Treatment of Q fever. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1993; 37(9): 1733-36.
- [5] Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin. Microbiol. Rev*, 1999; 12(4): 518-53.
- [6] Rolain JM, et al. Bacteriostatic and bactericidal activities of moxifloxacin against *Coxiella burnetii*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001; 45(1): 301-2.
- [7] Drancourt M, et al. Q fever meningoencephalitis in five patients. *European journal of epidemiology*, 1991; (2): 134-38.
- [8] Raoult D, et al. Shell-vial assay : evaluation of a new technique for determining antibiotic susceptibility tested in 13 isolates *Coxiella burnetii*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(10): 2070-77.
- [9] Boulos A, et al. Measurement of the antibiotic susceptibility of *Coxiella burnetii* using real time PCR. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23(2): 169-74.
- [10] Gikas A, et al. Newer macrolides as empiric treatment for acute Q fever infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001; 45(12):3644-46.
- [11] Maltezou HC, et al. Q fever in children in Greece. *Am J Trop Med Hyg*, 2004; 70(5): 540-44
- [12] Maltezou HC, Raoult D. Q fever in children. *Lancet Infect. Dis.* 2002; 2(11): 686-91.
- [13] Fenollar F, et al. Risks Factors and Prevention of Q Fever Endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 312-16.

7 - Prévention

7. 1. Vaccination

7.1-1- Vaccin disponible

Un seul vaccin existe pour prévenir les infections par *Coxiella* : le Q-VAX® (Commonwealth Serum Laboratories, CSL Limited). Il est fabriqué et commercialisé depuis 1989, en Australie uniquement. Il est indissociable du test Q-VAX Skin Test® destiné à être utilisé avant toute vaccination. Le Q-VAX est un vaccin inactivé fabriqué à partir de *C. burnetii* en phase I.

Le vaccin Q-VAX ® est disponible sous Autorisation temporaire d'utilisation (ATU) en France, mais aucune demande n'a été faite depuis plusieurs années.

Son utilisation est contre-indiquée par le fabricant en cas d'antécédent d'infection par *C. burnetii* (symptomatique ou non) en raison du risque de réaction anaphylactique. C'est pourquoi l'autorisation de mise sur le marché (AMM) impose la réalisation préalable d'une sérologie, d'un test intradermique et d'un interrogatoire précis sur les antécédents médicaux. Seuls des personnes ayant présenté une sérologie négative (phases I et II), un test intradermique négatif et sans antécédent évocateurs de fièvre Q sont éligibles à la vaccination. Le fabricant contre-indique tout rappel vaccinal pour la même raison.

En l'absence d'études et de données, les autres contre-indications à la vaccination sont la grossesse et l'allaitement maternel, l'immunodépression quelle qu'en soit la cause et un âge inférieur à 15 ans.

7.1.2- Efficacité vaccinale

➤ Immunogénicité

Une méta-analyse récente a été réalisée aux Pays-Bas en préalable de la diffusion de recommandations vaccinales dans un contexte d'épidémie nationale. Cette méta-analyse a estimé une efficacité vaccinale de 98 % [IC95% 94-99%], qui atteignait 100 % après exclusion des cas vaccinés pendant la période d'incubation de la maladie (définie par un début des signes survenant dans les 15 jours suivant la vaccination) [1].

➤ Efficacité clinique

– Essais cliniques avant mise sur le marché

Une des mesures de l'efficacité vaccinale rapportée dans les essais cliniques a consisté à recenser le nombre de cas survenus parmi les vaccinés et parmi les non vaccinés des quatre abattoirs dans lesquels ont été menés les essais cliniques pré-AMM [2]. Les personnes incluses comprennent des employés des chaînes d'abattage, ainsi que des intervenants extérieurs (Tableau 8). Les données recueillies indiquent un nombre significativement moins élevé de cas parmi les personnes vaccinées que parmi les non vaccinés. La nature aiguë ou chronique des cas diagnostiqués n'est pas précisée.

Tableau 8 - Nombre de cas de fièvre Q diagnostiqués en fonction du poste de travail et du statut vaccinal dans les quatre abattoirs

Poste de travail	Pourcentage de personnes exclues de la vaccination en raison d'une immunisation antérieure lors des tests pré-vaccinaux	Nombre de cas /Nombre vaccinés (%)	Nombre de cas/nombre non vaccinés*	p
Chaîne d'abattage, inspection des carcasses	24 à 47 %	3 / 2716 (0,1)	52 / 2012 (3)	10 ⁻¹⁵
Services supports à la production	12 %	3 / 269 (1)	24 / 140 (17)	10 ⁻¹⁰
Maintenances mécanique et électrique régulières	13 %	1 / 23 (4)	2 / 7 (29)	0.05
Visiteurs professionnels occasionnels	9 %	0 / 524 (0)	19 / 48 (40)	10 ⁻⁴⁸

* Il n'est pas précisé si les personnes exclues de la vaccination en raison d'une immunisation antérieure sont incluses dans ce nombre de non-vaccinés.

D'après les auteurs de l'essai clinique, les cas survenus chez des personnes vaccinées correspondraient à des personnes vaccinées pendant leur période d'incubation. Les délais entre vaccination et le début des signes variaient de 1 à 13 jours (médiane 9 jours, moyenne 8 jours). Les vaccinations ont été poursuivies après la fin de l'essai clinique et un cas supplémentaire de fièvre Q est survenu après la fin de l'essai clinique chez un employé d'un abattoir, avec un début des signes le lendemain de la vaccination.

- Données issues du programme de vaccination national australien 2001/2004

Un programme national de vaccination contre la fièvre Q a été mis en place en Australie à partir de 2001 [3]. La phase 1 incluait les personnels des abattoirs et les tondeurs de moutons. La phase 2 a étendu le programme aux éleveurs de bovins et ovins, leurs employés et leurs familles. Le programme était entièrement financé par l'Etat et comprenait le screening pré-vaccinal et la vaccination. La couverture vaccinale dans la population cible variait de 100 % à 18 % selon les régions australiennes, correspondant à une couverture vaccinale entre 50 et 54 % pour l'ensemble de la population ciblée. Le programme de vaccination a été suivi d'une diminution de moitié de l'incidence de la fièvre Q en Australie et d'une diminution identique des taux d'hospitalisation (Fig. 5). Aucune intervention simultanée réalisée sur les animaux ou leurs produits qui auraient pu influencer sur les résultats n'a eu lieu durant la période d'étude. Les auteurs rapportent en revanche une sécheresse importante en début d'étude qui aurait pu majorer le nombre de cas, et ainsi surestimer l'impact de la vaccination. Cependant, ils notent aussi que des épisodes majeurs de sécheresse se sont reproduits ensuite sans être suivis d'une remontée du nombre de cas, ce qui n'est pas en faveur d'une influence du climat sur les tendances observées.

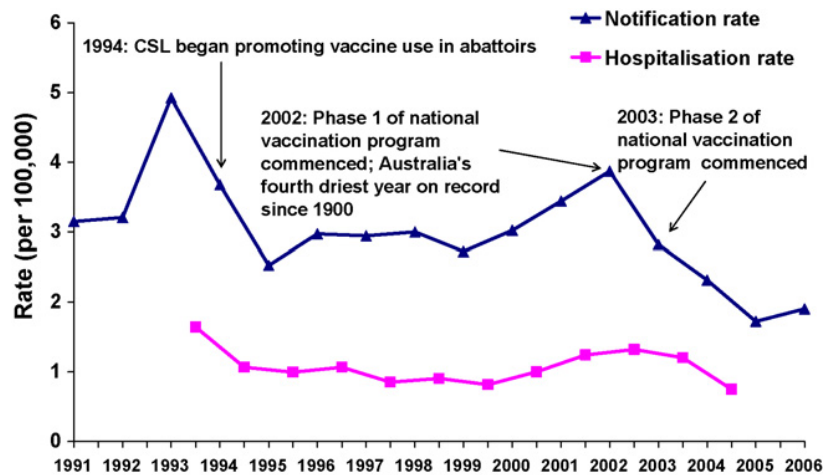


Fig. 5 - Nombre de cas de fièvre Q diagnostiqués et hospitalisés en Australie [3]

Les données régionales de surveillance publiées pour la même période dans l'état australien de New South Wales suggèrent la même efficacité clinique du vaccin (Fig. 6) [4].

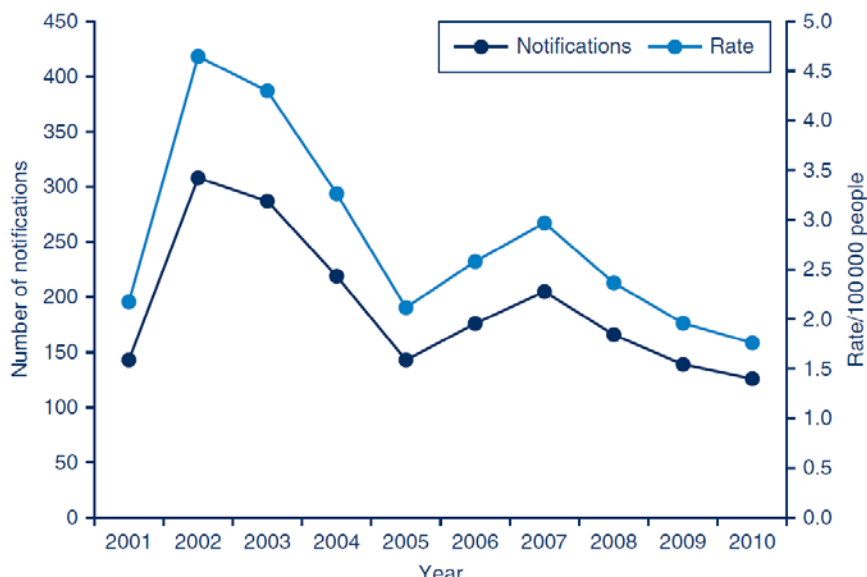


Fig. 6 - Nombre de cas de fièvre Q déclarés en new South Wales de 2001 à 2010 [4] d'après Lowbridge

7.1.3 - Durée de la protection conférée par le vaccin

La revaccination est contre-indiquée par l'AMM en raison du risque de choc anaphylactique avancé par le fabricant. Cependant, une étude a été réalisée sur 50 personnes vaccinées, séronégatives et ayant présenté un skin-test négatif avant la vaccination, afin d'estimer la durée de la protection conférée par la vaccination [2].

L'immunité humorale était évaluée simultanément par immunofluorescence, fixation du complément et « immuno-essay ». Parmi les 47 personnes suivies plus de 20 mois (le

maximum étant 60 mois), la prévalence d'IgG de phase II était de 13 % et des IgG de phase I de 47 %.

L'immunité cellulaire a été mesurée à l'aide de l'index de stimulation des lymphocytes (ISL). Plus de 95 % des cas suivis avaient un ISL positif cinq ans après la vaccination [5]. Cependant, cette évaluation était menée dans un groupe qualifié « à haut risque » (travailleurs sur la chaîne d'abattage) possiblement régulièrement réexposé à la bactérie.

7.1.4 - Effets indésirables rapportés (EI)

➤ **Essais cliniques**

Les essais cliniques réalisés avant la mise sur le marché ont concerné 4000 personnes travaillant dans quatre abattoirs ou se rendant occasionnellement dans des abattoirs pour des raisons professionnelles. Ces dernières ont été vaccinées et suivies dans une clinique d'Adélaïde.

Un des essais cliniques réalisés préalablement à la mise sur marché en Australie sur 464 personnes a mis en évidence des effets indésirables fréquents mais peu graves (Tableau 9), et majoritairement locaux au point d'injection. Le mode de sélection de ces 464 personnes parmi plus de 4000 vaccinés, et la durée de suivi ne sont cependant pas mentionnés dans les documents fournis par le fabricant ni dans l'article correspondant.

Tableau 9 - Fréquence et durée des effets indésirables dans un échantillon de 464 personnes vaccinées

Effet indésirable	Fréquence	Durée de l'effet indésirable
Locaux		
Douleur au point d'injection	48 %	1 à 3 jours
Erythème au point d'injection	33 %	1 à 3 jours
Œdème ou induration au point d'injection	<1 %	Non précisé
Généraux		
Céphalées	9 %	1 jour
Fièvre	0,2 %	Non précisé

Pour un des quatre abattoirs, les réactions persistantes, définies par une durée supérieure ou égale à sept jours, ont été recherchées activement pour 820 (95 %) des 869 vaccinés entre 1981 et 1986. L'examen de leurs dossiers médicaux (incluant les dossiers de l'assurance maladie) n'a pas permis d'identifier d'effet indésirable durable, mais la durée de suivi n'est pas précisée. En parallèle, un questionnaire a été adressé aux 869 vaccinés de cet établissement d'abattage. Parmi les 28 % de répondants, une personne a rapporté la survenue d'un nodule cutané au point d'injection, qui a persisté pendant environ deux mois. La date d'envoi du questionnaire par rapport à la vaccination n'était pas précisée.

Par ailleurs, parmi 325 personnes vaccinées et réexaminées dans les 6 à 12 mois suivant la vaccination, aucune induration ou lésion au point d'injection n'a pu être retrouvée [2].

Un essai clinique réalisé dans l'état australien du Queensland à la même période a comparé la survenue des EI chez 98 personnes vaccinées contre la fièvre Q par rapport à 102 personnes vaccinées contre la grippe [6]. Aucune personne vaccinée contre la grippe n'a rapportée d'EI contre 9 (9,2 %) de ceux vaccinés contre la fièvre Q. La durée et le mode de suivi ne sont pas précisés dans la publication.

➤ **Données post-marketing**

- Données communiquées par CSL

Les données post-marketing fournies par CSL font état d'effets indésirables fréquents mais peu graves (Tableau 10). Cependant, le document disponible ne mentionne pas le nombre de personnes vaccinées ayant rapporté ces effets indésirables, ni le nombre total de doses vendues [7].

Tableau 10 - Effets indésirables rapportés après la mise sur le marché concernant le vaccin Q-VAX®

Fréquent ou commun (>1/100)	Peu fréquents (1/1 000 à 1/100)	Rares et très rares (<1/1 000)
Céphalées	Nausées, vomissements, diarrhée	Adénopathie
Inflammation au point d'injection	Myalgies	« Vertiges »
		Hyperhidrose
		Arthralgies
		Syndrome de fatigue chronique
		Abcès, granulome

- Programme national australien 2201/2004 [3]

Le suivi des effets indésirables, lors du programme national de vaccination initié en 2001, a été réalisé à l'aide d'un programme national australien non spécifique de surveillance des effets indésirables de l'ensemble des médicaments et vaccins. Dans l'étude publiée sur les EI liés au Q-VAX®, ont été considérés comme EI graves ceux pour lesquels étaient enregistrés les codes pour un décès, une hospitalisation, un événement menaçant la survie, ou une guérison des EI avec persistance de séquelles. Cette publication ne précise pas la distribution dans le temps des EI rapportés.

Entre 2001 et 2004, 55 482 personnes ont été « screenées » et 88 % d'entre elles ont été vaccinées (soit n=48 986). Au total, 86 EI rapportés (0,17 % des personnes vaccinées), soit 175/100 000 doses. Les personnes ayant déclaré des EI étaient âgées de 15 ans (limite minimum fixée dans l'AMM) à 63 ans (médiane 34 ans). Le ratio F/H était de 1/2. Huit EI graves ont été rapportés, tous hospitalisés dont un avec une dyspnée, un prurit et une éruption généralisée dont le codage mentionnait « life-threatening » mais sans précision dans l'article. Soixante-neuf (80 %) EI concernaient une réaction au site d'injection (dont 5 abcès stériles). Les réactions systémiques rapportées étaient une fièvre (n=14), des céphalées (n=8), des myalgies/arthralgies (n=9) et des réactions allergiques (n=7).

- Vaccinations réalisées aux Pays-Bas en 2011

Une épidémie majeure de fièvre Q est survenue aux Pays-Bas de 2008 à 2010 et plus de 4 000 cas de fièvre Q aiguë ont été identifiés. En 2010, alors que l'épidémie ne semblait ne pas encore montrer de décroissance du nombre de cas humains, le Conseil de la Santé des Pays-Bas, sous l'autorité du ministère de la santé, a rendu un avis favorable à la vaccination sous certaines conditions [8].

Il a été retenu de ne pas proposer la vaccination systématique dans un cadre d'un programme de santé publique mais à titre individuel, sur décision du médecin traitant et dans les conditions et indications suivantes :

- personnes habitant dans une des zones de plus forte incidence de préférence, mais pas exclusivement ;
- sans recherche active des personnes présentant les indications vaccinales au sein des populations exposées ;
- personnes atteintes d'endocardite ou porteuses de valves prothétiques ;
- personnes atteintes de pathologies cardiaques cyanogènes non traitées ou traitées avec matériel en place ;

- personnes atteintes de malformations congénitales traitées par prothèses ;
- personnes présentant une insuffisance aortique ou mitrale, à l'exclusion du prolapsus mitral ;
- personnes avec un anévrisme connu aortique ou d'un gros vaisseau, ou avec une pathologie vasculaire périphérique grave ;
- personnes porteuses de prothèses vasculaires, sauf les stent.

La vaccination a été entreprise début 2011 et 2 688 personnes éligibles avaient été identifiées. Le suivi des effets indésirables a été réalisé [9]. Les données sur la tolérance du vaccin lors de cette campagne de vaccination sont en cours de publication.

7.1.5 - Recommandations vaccinales actuellement en vigueur en Australie

Actuellement, le programme de vaccination n'est plus financé par l'Etat.

Le ministère de la santé australien recommande actuellement la vaccination [10] :

- des personnels d'abattoir, éleveurs de bétail, maquignons et vendeurs d'animaux, tondeurs de moutons, transporteurs d'animaux ;
- de toute personne exposée aux bovins, chameaux, moutons, chèvres, kangourous et les produits dont ils sont à l'origine ;
- des vétérinaires, infirmières vétérinaires, étudiants vétérinaires, personnels et étudiants des lycées agricoles en contacts avec des animaux ;
- des personnels de laboratoire qui manipulent la bactérie.

7.1.6 - Recommandations du groupe de travail du HCSP

Au regard des données disponibles, le groupe recommande que le Comité technique des vaccinations (CTV), dans l'hypothèse où la firme commercialisant le vaccin dépose un dossier, se saisisse de la question de l'opportunité de proposer une vaccination à des personnes exposées de façon prolongée, ou prévisible compte tenu de leur profession.

7.2 - Antibio prophylaxie

En 1956, Benenson [11] montrait que l'administration d'oxytétracycline pendant la période d'incubation, n'empêchait pas la survenue de la maladie mais la retardait de 8 à 10 jours. En revanche, si le début de la prise médicamenteuse se situait tardivement pendant l'incubation, soit 8 à 12 jours après l'exposition, on pouvait éviter les symptômes de fièvre Q aiguë. Moodie [12] a évalué dans un modèle mathématique, le bénéfice d'une prophylaxie par doxycycline 100 mg x 2 /j pendant 5 jours administrés 8 à 12 jours après l'exposition, par rapport à la survenue d'événements indésirables liés au traitement. Il conclut à un intérêt de la prescription quand l'incidence de la fièvre Q est supérieure à 7 % dans la population. De même, chez la femme enceinte, il a calculé le bénéfice d'une prescription de cotrimoxazole à 800 mg x 2/j dans les mêmes conditions et rapporte un résultat positif.

C'est pourquoi, dans le cadre du bioterrorisme, certaines autorités sanitaires [13] ont établi des plans de protection et proposent des antibio prophylaxies à débiter 8-12 jours après l'exposition, sous la forme de doxycycline 100 mg x 2/j pendant 7 jours. Les enfants âgés de moins de 12 ans et les femmes enceintes devraient recevoir du cotrimoxazole à 960 mg x 2/j pendant 7 jours [14]

Néanmoins, même en pleine épidémie néerlandaise, l'incidence de la fièvre Q n'atteint pas les chiffres retrouvés dans la modélisation de Moodie et ne justifie en rien la prescription d'antibio prophylaxie post-exposition.

7.3 - Mesures médico-professionnelles recommandées vis-à-vis du risque de fièvre Q en élevage

Il convient de distinguer deux contextes d'exposition différents en fonction de l'épidémiologie animale et du statut sanitaire de l'élevage. Ce statut doit établir une échelle de risque pour l'homme, selon des critères d'excrétion et de circulation de *C. burnetii* selon la définition du 2.8.

Outre les mesures communes de base recommandées à tous les professionnels, des mesures complémentaires de dépistage et de surveillance renforcée sont à mettre en œuvre pour les professionnels considérés avec facteur de risque, soit plus « réceptifs » à l'infection (personnes récentes dans la filière ou personnes exposées de façon occasionnelle) soit pour les personnes à risque d'infection chronique (Tableau 11).

7.3.1 - Mesures en l'absence de risque connu de fièvre Q dans l'élevage

- Une information générale sur les risques professionnels et notamment sur les risques zoonotiques en milieu d'élevage, qui doit être délivrée aux professionnels d'élevage par la médecine du travail, les équipes de santé sécurité au travail -SST- en particulier celles de la MSA, les conseillers en prévention et les enseignants dans les lycées agricoles.
- Les mesures universelles d'hygiène individuelle et collective, qui concernent tout professionnel d'élevage doivent être respectées : lavage des mains, gestion des vêtements et des chaussures de travail, hygiène des locaux, conduite d'élevage, gestion des animaux malades ou trouvés morts, ou des déchets à risque infectieux.

7.3.2 - Mesures en cas de risque avéré de *C. burnetii* dans l'élevage

7.3.2.1 - Mesures communes

- Il est recommandé qu'un circuit d'information soit mis en place entre les acteurs de la santé animale, les filières professionnelles de l'élevage et les services de SST pour analyser les différentes situations rencontrées.
- Le service SST permet auprès des personnels de l'élevage de :
 - renforcer l'information et la sensibilisation sur la fièvre Q auprès de tous les professionnels exposés : modalités de transmission, symptômes, sujets à risque de formes chroniques, moyens de prévention avec l'aide de dépliants d'information (*flyers*) ;
 - renforcer les mesures de prévention, en particulier pour les tâches à haut risque (mises-bas, manipulations de produits de parturition, toute activité générant des aérosols), pour lesquelles le port des équipements de protection individuelle est fortement recommandé : masque respiratoire FFP3, gants, bottes, vêtements de protection.
- En cas d'apparition de symptômes, le professionnel doit consulter son médecin traitant avec remise d'un courrier d'information sur le risque de fièvre Q et confirmer le diagnostic par une sérologie. Si le résultat est positif, il est recommandé d'adresser le sérum au CNR pour validation des résultats.
- La prise en charge médicale sera réalisée selon les recommandations précisées dans le chapitre 6 de ce rapport.

7.3.2.2 - Mesures renforcées chez les professionnels considérés à risque de fièvre Q

L'intérêt est de dépister une fièvre Q et de surveiller les personnes à risque de fièvre Q chronique pour réduire la survenue de complications.

- Le médecin du travail doit donc identifier ces personnes par un examen médical clinique (souffle cardiaque ou vasculaire, antécédent d'endocardite, de valvulopathie, d'anévrisme aortique, de prothèse valvulaire ou vasculaire,) une sérologie. Le traitement des fièvres Q chroniques ou l'intérêt d'un traitement antibiotique destiné à prévenir le passage à la chronicité devra être discuté avec des spécialistes en maladies infectieuses.
- Les équipements de prévention individuelle (EPI) seront utilisés pour toutes les tâches exposantes pouvant générer des aérosols (manipulation de fumier, paillage, manipulation des animaux) et les tâches considérées comme les plus à risque (mises-bas, manipulations de produits de parturition) seront déconseillées.

7.3.2.3 - En cas de grossesse

Les démarches d'information et les restrictions de tâches concernant le risque de fièvre Q sont à envisager dans une démarche générale des risques infectieux, zoonotiques et traumatiques en élevage.

- Informer et sensibiliser lors de la visite d'embauche ou lors des visites périodiques sur le risque général d'infection zoonotique en cas de grossesse et sur le risque éventuel de complications pour le déroulement de la grossesse.
- Le médecin du travail doit proposer aux femmes enceintes ou désirant un enfant une consultation immédiate pour une surveillance clinique, une information et une prévention personnalisées.
- En cas de survenue de manifestations cliniques chez une femme enceinte : consultation immédiate du médecin traitant pour prise en charge diagnostique et thérapeutique (cf. paragraphe 4). En particulier, dans ce contexte professionnel, toute fièvre inexplicquée ou toute anomalie obstétricale doivent systématiquement faire discuter, outre une pyélonéphrite aiguë et une listériose, une fièvre Q aiguë.
- La nécessité et la nature d'une éviction sont des décisions difficiles car les rôles de l'environnement et des tâches exposantes sont intriquées avec une difficulté de connaître et de hiérarchiser les risques réels. L'éviction des tâches les plus à risque s'impose. En pratique, l'environnement général étant exposant en permanence, l'éloignement de la femme enceinte de l'élevage doit être envisagé avec elle et le médecin du travail en tenant compte des conséquences humaines et socio-économiques.

Tableau 11 - Mesures de prévention de la fièvre Q dans un élevage

	Absence de risque connu de FQ dans l'élevage	Elevage avec risque avéré de FQ pour l'homme (élevage excréteur)
Mesures contre la FQ animale dans l'élevage	Mesures générales de surveillance sanitaire de l'élevage	Plan de maîtrise de la FQ dans les élevages cliniquement atteints (Expertise Acersa, 2007*) ²
Prévention individuelle chez les professionnels	<ul style="list-style-type: none"> - Mesures générales d'hygiène : lavage des mains après tâches à risque, et avant de boire-fumer-manger ; changement de tenue vestimentaire entre travail et domicile - Surveillance individuelle avec consultation en cas de signes cliniques d'appel 	<ul style="list-style-type: none"> - Renforcement des mesures d'hygiène individuelles - EPI recommandés pour toutes les tâches à risque d'aérosols (manipulations de fumier, de paille, d'animaux pour soins) avec renforcement de la protection respiratoire (FFP3) pour les tâches considérées comme les plus à risque (mises-bas, manipulations de produits de parturition) - Contre-indication de toutes les tâches les plus à risque pour les personnes à risque de formes chroniques de FQ - Renforcement de la surveillance individuelle et mise en place d'une surveillance médicale renforcée pour les sujets à risque d'infection et à risque de formes compliquées si FQ.

*Acersa : Action organisée dans le cadre de l'association pour la certification de la santé animale en élevage

EPI : équipement de protection individuelle

Références

[1] Gefenaite G, *et al.* Munster JM, van Houdt R, Hak E. Effectiveness of the Q fever vaccine: a meta-analysis. *Vaccine* 2011; 29(3): 395-98.

[2] Marmion BP, *et al.* Vaccine prophylaxis of abattoir-associated Q fever: eight years' experience in Australian abattoirs. *Epidemiol Infect.* 1990; 104(2): 275-87.

² http://agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_de_maitrise_FQ.pdf

- [3] Gidding HF, *et al.* Vaccine. 2009; 27(14): 2037-41.
- [4] Lowbridge CP, *et al.* EpiReview: notifications of Q fever in NSW, 2001-2010. N S W Public Health Bull. 2012; 23(1-2): 31-5.
- [5] Izzo AA, *et al.* Markers of cell-mediated immunity after vaccination with an inactivated, whole-cell Q fever vaccine. J Infect Dis. 1988; 157(4): 781-89.
- [6] Shapiro RA, *et al.* A randomized, controlled, double-blind, cross-over, clinical trial of Q fever vaccine in selected Queensland abattoirs. Epidemiol Infect. 1990; 104(2): 267-73.
- [7] CSL Limited. Q-VAX® Q Fever Vaccine and Q-VAX® Skin Test (AUST R 100517 & 100518) Page 1 of 6. Product Information –TGA Approved - December 2008. Disponible sur <http://www.csl.com.au/docs/431/219/Q-vax%20PI%20-%20approved%20Dec2009,0.pdf> (consulté le 21/03/2013).
- [8] Gezondheidsraad. Aanbieding advies Vaccinatie van mensen tegen Q-koorts. 1 juli 2010. Disponible sur <http://www.rijksoverheid.nl/bestanden/documenten-en-publicaties/rapporten/2010/07/21/advies-vaccinatie-van-mensen-tegen-q-koorts/pg-3014175b.pdf> (consulté le 20/03/2013).
- [9] Bults M, *et al.* Why did patients with cardiovascular disease in the Netherlands accept Q fever vaccination? Vaccine 2012; 30(23): 3369-75.
- [10] Anonyme. Q fever. In : the Australian immunization handbook, 9th Edition. Disponible sur <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook-qfever> . (consulté le 20/03/2013).
- [11] Benson WW, *et al.* Serologic analysis of a penitentiary group using raw milk from a Q fever infected herd. Public Health Rep. 1963; 78: 707-10.
- [12] Moodie CE, *et al.* Prophylaxis after exposure to Coxiella burnetii. Emerg Infect Dis. 2008; 14(10): 1558-66.
- [13] Fiche thérapeutique N°9 – Fièvre Q. Afssaps, 2008, 7 pages. Disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/16458eb68a2508209fe9747d9e313f1a.pdf (consulté le 21/03/2013).
- [14] Health Protection Agency, Guidelines for action in the event of a deliberate release : Q fever. June 2010, 18 pages Disponible sur http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947387885 (consulté le 21/03/2013).

8 - Recommandations d'études

A vu de ce travail, il se dégage un certain nombre d'incertitudes dans la connaissance et la prise en charge des personnes exposées ou infectées par *Coxiella Burnetii*. Il serait intéressant de proposer des études prospectives notamment sur le suivi des personnes exposées (recherche de facteurs de risque individuels de développer une forme aiguë), sur la conduite à tenir chez des personnes porteuses de facteurs prédisposant au passage à la fièvre Q chronique et exposées à la bactérie ainsi que chez les femmes enceintes.

Enfin, les nouvelles données sur le vaccin, mériteraient peut-être qu'on s'interroge sur son indication : quelles personnes ciblées et dans quelles situations.

ANNEXE 1 - PRÉVALENCE DE LA FIÈVRE Q. REVUE DE LITTÉRATURE

Références	Année	Pays	Nb de personnes	Sélection des participants	Population surexposée	Contexte épidémiologique (rural, urbain, etc).	Technique sérologique	Résultats	Forces	Biais et limitations	Commentaires
EUROPE											
Antoniou 1995	1985 – 1987	Crète	419 personnes appartenant à 97 foyers	Tirage au sort des foyers dans deux villages	non	rural	IF IgG IgA IgM kit Biomérieux, - seuil à 25 pour IgM et IgA, - seuil à 60 pour IgG	- Tymbaki 14 % - Anogia 38 % - 40 % des adultes et 19 % des enfants	participation	peu extrapolable (situation insulaire, élevage "maison")	risque accru si possession d'un jardin (hypothèse d'animaux dans le jardin)
Vranakis 2012	2005 - 2006	Crète	493	Donneurs de sang	oui	rural	IF IgG II (seuil à 1/120) et IgM II (seuil à 1/50)	49%		Population non représentative	
Saz 1993	Non précisé	Espagne	298	Non précisé	Non précisé	Non précisé	IF IgG IgA IgM seuil à 80	21 % dont 9 % chez les femmes et 33 % chez les hommes (p=3.10 ⁻⁷)	seuil haut (plus spécifique)	pas d'infos sur la sélection de l'échantillon	augmentation de la prévalence avec l'âge
Pascual – Velasco 1992	1989	Espagne	390	échantillon représentatif de la population native de Lanzarote	non	rural et urbain	RFC phase II seuil à 8	- nord 13 % - centre 5 % - sud 13,5 %	échantillon représentatif	RFC	le centre est urbain, le reste rural
Pascual – Velasco 1998	1994 - 1995	Espagne	595	Echantillon représentatif de la population parmi les patients vus dans les centres de santé	non	Rural et urbain	IF IgG phase II et I seuil à 16, et recherche des IgM chez les IgG II +	50 % IgG II 6 % IgM II, et 4 cas avec des titres IgG I significatifs	Echantillon représentatif		Prévalence augmente avec âge, la ruralité, et est plus élevée chez les hommes

Cour Boveda 1990	1985 - 1989	Espagne	699	patients en bonne santé	non	zones rurales + Madrid	RFC	33 % global, 46 % en zone rurale	Représentatif CSP	RFC	
Suarez-Estrada 1996	1994	Espagne	406	donneurs de sang	non	rural	IF Ig totaux phase II, seuil) 1/80	41 %		donneurs de sang, question du lait	mise en évidence d'une prévalence plus élevée chez les consommateurs de lait cru mais sans discussion du fait que ce sont aussi les plus exposés aux aérosols
Bartolomé 2006	2004 - 2005	Espagne	863	Donneurs de sang	non	Rural et urbain	IF IgG et IgM II	23 % IgG II 0,3 % IgM II	Nombre de personnes testées	Population non représentative	Séropositivité significativement liée aux contacts avec des ongulés mais n'explique que 10 % des positifs
Cardenosa 2006	Non précisé	Espagne	216	Patients hospitalisés en chirurgie et enfants vus aux urgences sauf motif infectieux	non	Urbain +++ et rural	IF IgG II (Biomérieux®), seuil à 1/40	15 % (min 40, max 1280)			Pas de différence significative entre ruraux et urbains

Bolanos 2003	1998	Espagne (Iles Canaries)	662	Population générale entre 6 et 75 ans	non	Urbain et rural	IF IgG II et IgM II, - Positif si IgG à 80 et pas d'IgM - Fièvre Q aigue si IgG 320 et IgM 50	21,5 %	Echantillon représentatif de la population générale (échantillonné pour une autre étude)		Prévalence augmente avec l'âge et plus élevée chez les hommes, en zone rurale et chez les personnes travaillant dans une filière d'élevage
Valencia 2000	1994 – 1995	Espagne	479	Etudiants vétérinaires	oui	Rural et urbain	RFC phase II, seuil à 10	11 %		Echantillon non représentatif	
Rey 2000	1996	France (région PACA)	12 716	Femmes enceintes	non	Urbain et rural	IF IgG II (seuil à 1/100)	0,15 %	Population considérée à risque	Absence de groupe témoins, prélèvement réalisé en fin de grossesse	Prévalence plus élevée avec l'âge et situation en ville et issue de grossesse mais non significatif
Raoult 1987	Non précisé	France (région PACA)	325	Donneurs de sang	non	Urbain +++ et rural	IF Ig totales II	5 %		Pré-sélection géographique des donneurs : non représentatifs en plus d'être donneurs de sang	Prévalence augmente avec l'âge, pas de différence selon sexe
Pape 2008	2007	Grèce	1007	Population générale	non	Rural et urbain	IF IgG I et II, seuil à 64	7,5 %	Echantillon stratifié sur taille de la population par préfecture		Pas de différence en fonction du sexe, pas d'association avec la consommation de lait cru

Monno 2009	2002 - 2004	Italie	408 + 280	Personnes travaillant dans une filière d'élevage + groupe « témoins » de donneurs de sang	Oui pour groupe agricole	Rural pour groupe agricole	IF IgG et IgM, phase non précisée	74 % dans le groupe « agricoles » et 14 % chez les donneurs de sang		Doute sur la phase d'anticorps mesurés	Plus forte prévalence chez vétérinaires, association significative avec contacts avec plusieurs espèces animales
Cinco 2006	2002	Italie	181	Travailleurs forestiers	non	rural	IF IgG et IgM II	2,8 %		Etude fondée sur les maladies transmises par les tiques en l'absence de preuve de transmission de Coxiella	
DE Rooij 2012	2006	Pays Bas	961	Etudiants vétérinaires	oui	Rural et urbain	IF IgG I et II, IgM I et II si IgG positif	18 % IgG II dont 30 % IgG I et 3 % avec IgM	Intéressant car avant épidémie	Population non représentative	A confronter au 2,4 % en population générale avant l'épidémie Augmentation de la prévalence avec le nombre d'années d'études et chez les étudiants travaillante avec des animaux de rente

Van der Hoek 2011	2007 - 2008	Pays Bas	1646	femmes enceintes, environ 60 % des femmes enceintes de la zone d'étude	épidémie en cours	Pays Bas	IF Focus, IgM et IgG phases I et II, seuil à 1/64	infection récente 3,4 % Infection ancienne 1,15 %	pression infectieuse environnementale forte	représentativité des participantes non évaluable	issue de grossesse non liée à la positivité de la sérologie
Hogema 2011	2009	Pays Bas	543	Donneurs de sang des communes de plus forte incidence durant l'épidémie	Oui	Urbain et rural	ELISA IgG II et confirmation des positifs par IF	12 %		Population non représentative	Situation épidémique
Psaroulaki 2006	Non précisé	Rép. chypriote	583	Volontaires d'un échantillon de la population générale	non	Rural et urbain	IF IgG, IgM et IgA II, seuils à 60 et 25	53 % avec seuil à 60	Echantillon stratifié sur ruralité	Ambiguïté importante sur le seuil de séropositivité retenu	Prévalence augmente avec âge et ruralité
Literak 1994	1988 - 1993	Rép. tchèque	3732	donneurs de sang	non	Non précisé	RFC seuil à 8	1 %			24/41 positifs sont agriculteurs
Dorko 2008a	2005 - 2007	Slovaquie	241	Etudiants en 5 ^e année de médecine	non	Rural et urbain	ELISA IgG I et II	Tous - 74 % IgG II (min 100, max 1600) - 24 % IgG I (min 100, max 400) Ruraux - 79 % IgG II - 24 % IgG I Urbains - 73 % IgG II - 25 % IgG I		Interprétation de la consommation de lait cru comme facteur de risque chez un sujet possédant des ruminants à domicile	Etonnante absence de différence de prévalence entre ruraux et urbains

Dorko 2008b	Non précisé	Slovaquie	92	Vétérinaires et personnels d'une université vétérinaire	oui	Rural et urbain	ELISA IgG II et I	Phase II : 63 % Phase I : 38 %			
Dupuis 1986	1983 - 1984	Suisse	5446	Donneurs de sang + population exposées dans une épidémie	Non précisé	rural et urbain	IF	-total 7 à 32 % - villes 10 à 12 % - montagne 24 à 32 %	zones diverses, inclusion de cas ayant vécu une épidémie	ancienneté (validité IF ?)	
Ergonul 2006	2003	Turquie (Aydin et Tokat)	83	Vétérinaires	oui	Rural	IF IgG II	7%			Séropositivité faible au regard de l'exposition (serait identique à la prévalence en population générale d'après auteur)
Gozalan 2010	2006	Turquie	419	Echantillon de la banque nationale de sérums	non	Rural et urbain	IF IgM (50) et IgG II (200) et IgG I (800)	13,5 % total 8 % d'infections anciennes 4 % d'infections aiguës 1 % infections chroniques		Méthode d'échantillonnage insuffisamment décrit	Prévalence augmente avec âge, pas différence entre ruraux et urbains. Prévalence plus élevée chez chasseurs et travailleurs d'abattoirs
Kilic 2008	2007	Turquie	601	Donneurs de sang	non	Rural et urbain	ELISA IgM et IgGII	32 %		Donneurs de sang. Pas d'information sur une éventuelle sélection des échantillons testés	Prévalence augmente avec l'âge, pas de différence entre ruraux et urbains
Baud 2009	2009	Angleterre	438	Consultantes d'une clinique	non	urbain	IF IgT I et II, seuil à 50	4,6 % (IC 2.8-7.1)	Non exposées au moment de	Population très hétérogène et	

				spécialisée dans l'infertilité					l'étude	sélectionnée sur troubles obstétriques	
Thomas 2004	1999	UK	606	Agriculteurs et leur famille	oui	rural	IF IgG II, seuil à 32	31 %		Représentativité d'une cohorte de volontaire d'une étude psychiatrique ?	Personnes incluses dans une cohorte d'étude psychiatrique Test sur coxiella <i>a posteriori</i>
Reid 2004	2001 - 2003	Irlande	281	Personnels des laboratoires vétérinaires, des « usines de transformation de viande » et des fermes d'Etat	oui	rural	RFC IgG et IgM II, seuil à 16	8,5 %	Quantification de l'exposition en fonction du poste		Prévalence non corrélée au niveau d'exposition
Davies <i>et al</i> 1997	Non précisé	Pays de Galles	265	Tirage au sort aléatoire dans une population de 6172 personnes nées entre 1920 et 1976	agriculteurs et non agriculteurs	rural	IFI IgG phase II, seuil à 1/32	Tous : 7,9 % Agriculteurs : 15,1 % Autres : 4,2 %	Tirage au sort dans la population, bonne participation	résultats décrits de manière peu précise	positivité associée à l'activité d'agriculture et consommation d'alcool (protecteur) en multivariée, à la conso de lait cru en univarié (p=0,05)

Mc Caughey 2008	1987 - 1988	Irlande du Nord	2394	cohorte pour surveillance cardiovasculaire	non	rural et urbain	Elisa IgG phase II	13 %	cohorte prospective	pas de sujets de plus de 64 ans, vieux tubes de sérum	séropositivité liée à âge, tabac, travaux manuels, ATCD de fausses couches
AFRIQUE											
Meskini 1995	1992	Maroc	300 + 126	300 donneurs de sang Casablanca + 126 sérum de labm (motif de prélèvement non connu)	non	urbain	IF IgG IgM et IgA phase II et I (CNR) seuil 50	-donneurs de sang : 1 % - labo : 18 %		aucune explication de la différence labo/don du sang	aucun chronique, exclusion des infection aiguës actives par mesure des IgA et IgM
Letaief 1995	1993	Tunisie	500	donneurs de sang	non	urbain et rural	IF CNR seuil à 50	26 %	info sur ruralité	Population non représentative	prévalence supérieure chez les hommes, pas de différence urbains/ruraux
Lacheheb 2008	1995 - 1996	Algérie	729	Population générale	Non précisé	Rural	IF, seuil à 50	15,5 %		Echantillonnage non décrit et pas d'intervalle de confiance Test sérologiques peu décrits	Prévalence corrélée avec exposition professionnelle

Tissot Dupont 1995	1992	Angola, Burkina, RCA, Comores, Congo Brazaville, Côte d'Ivoire, Mali			non	urbain ? (lieu de prélèvement)	IF IgG, IgM, IgA seuil à 50	- Angola 2 % - Burkina 13 % - RCA 9 % - Comores 5 % - Congo Brazaville 1 % - Côte d'Ivoire 3 % - Mali 24 %	données rares dans ce coin là	origine peu claire des échantillons, impossibilité de comparer les résultats, pas d'infos sur population d'origine des échantillons, pas de mentions des aspects éthiques.	variations de prévalence rapportées à l'agriculture (ne tient compte que du bétail officiel)
Niang 1998	1996	Mauritanie	118	Donneurs de sang et patients vus à l'hôpital de Nouakchott	non	Urbain et rural	IF, seuil à 50	33 %		Aucune information démographique ou d'exposition, phase d'anticorps non précisée	Prévalence non corrélée à l'âge chez les vétérinaires mais corrélée à l'âge chez les donneurs de sang
Mediannokov 2010	2008	Sénégal	479 (241 + 238)	Habitants de 2 villages (Ndiop et Dielmo) <i>a priori</i> non sélectionnés	Oui	rural	IF IgG IgA IgM phases I et II, positifs si IgG II > 200 et IgM II > 50	3,7 % Ndiop 25 % Dielmo		Echantillon peu justifié sur le plan méthodologique	

Anstey 1997	1992 - 1994	Tanzanie	150	Tirage au sort dans sérothèque de clinique prénatale, femmes enceintes en bonne santé apparente	non	urbain	IgM et IgG phase II, seuil à 50, antigène maison	4,70 %	Tirage au sort	ceux de l'IF	l'auteur prétend détecter une séroprévalenc e plus élevée (NS) chez les VIH + avec des effectifs trop faibles pour montrer quoi que ce soit
AMERIQUE DU NORD											
Marrie 1995	1988 - 1991	Nova Scotia	492	Adultes > 18 ans, volontariat sur mailing exhaustif de la population, participation 8%	non	rural	Anticorps totaux phases I et II, antigène maison, seuil 1/8	séroprévalen ce stable jusqu'à 35 ans puis augmentation quasi linéaire - 5 % jusqu'à 35 ans - 12 à 67 % ensuite - global à 15 % - pas de différence homme- femme - séroprévale nce liée à la densité de ruminants (zone de résidence) plus que profession ou exposition directe aux	- suivi à 3 ans, ajustement sur âge et unité administrative - population d'étude identique à celle d'origine en âge, sexe, distribution géographique		suivi 3 ans, pas de séroconversio n

								animaux			
Marrie 1988	1986	New Brunswick et Manitoba	- New Brunswick 966 - Manitoba 503	Donneurs de sang	non	Urbain et rural	IF Ac totaux I et II	Phase II - Manitoba 15% dont 41% avec aussi phase I - New Brunswick 4% dont 36% avec des phase I aussi		Population non représentative	Séropositivité associée à une résidence rurale
Marrie 1984	1982	Canada	Nova scotia 997 - Prince Edward 219	donneurs de sang	non	rural	RFC phase II et IF phases I et II (seuil 1/8), anticorps totaux	Pop totale - RFC 2,8 % - IF phase I 2,8 % - IF phase II 11,8 % (5 à 27%)	tous les comtés	donneurs de sang	variabilité forte de la prévalence entre les comtés, IF phase II beaucoup plus Se que RFC
Lévesque 2007	Non précisé	Québec	50	Trappeurs, chasseurs et leurs épouses	oui	rural	Elisa Serion, IgG II	18 %		Petite taille de la population	
ASIE											
Chomel 1993	1989	Bali, Indonesia	190	Enfants et jeunes adultes (<24 ans)	non	Urbain et rural	ELISA Ac phase I	0 %	Echantillon stratifié sur environnement local, taille de la population, âge et sexe	Pas de recherche des Ac phase II	Etude générale sur plusieurs zoonoses

Zhang 2008	2006	Chine (Huabei)	365	Employés de 8 fermes	oui	rural	IF Ig totales , seuil à 1/80	6,4 % Séroprévalence max entre 20 et 50 ans	Ancienneté variable dans la profession de 20j à 45 ans Sept employés ont moins de 15 ans	On ne sait pas si les participants ont été sélectionnés	Sérologies faites à Baltimore (John Hopkins)
Shanmugan 1978	1976 - 1977	Inde	620	Donneurs de sang	non	Urbain et rural	RFC	16 %		Population non représentative Etude ancienne, technique sérologique ancienne	
Abe 2001	1997 - 2000	Japon	267	Vétérinaires + groupe « témoins » de soignants hospitaliers + donneurs de sang	oui	urbain	IF IGG et IgM phase II, seuil à 64	IgG vétérinaires 13,5 % soignants 5 % donneurs de sang 3,6 % IgM vétérinaires 3,7 % soignants 1,4 % donneurs de sang 2,4 %		Groupes non représentatifs de la population générale. Vétérinaires exposés à des petits animaux uniquement	Prévalence non associée à l'âge
Ko 2000	1997 - 1998	Taiwan	2 hôpitaux : 357 + 253	Patients hospitalisés toutes causes	non	Urbain et rural	IF IgG I et II	4 %			Augmentation de la prévalence avec l'âge

OCEANIE											
Parker 2010	Non précisé	Australie	447	Enfants et adultes de moins de 25 ans	non	rural	IF, Ig II, seuil à 10	6,5 %	Une des rares études sur les jeunes		Prévalence augmente avec l'âge
Islam 2011	2006 - 2009	Australie	2438	Echantillon aléatoire parmi tous les sérums envoyés pour des diagnostics divers (sauf Fièvre Q) dans 2 laboratoires centralisés	non	Rural et urbain	IF Ac totaux phase II	7 % (0,5 à 22 % selon les zones)	Echantillonnage		Prévalence augmente avec âge, la ruralité et plus élevée chez hommes
AMERIQUE DU SUD											
Lamas 2008	Non précisé	Brésil	125	Patients VIH+ suivis dans une unique clinique de Rio	non	Urbain	IF IgG I, seuil à 64	3 %		Pas de mesure des Ac Phase II	

Références de l'Annexe 1

1. Abe T, Yamaki K, Hayakawa T, Fukuda H, Ito Y, Kume H, et al. A seroepidemiological study of the risks of Q fever infection in Japanese veterinarians. *Eur J Epidemiol.* 2001;17(11):1029–32.
2. Anstey NM, Tissot Dupont H, Hahn CG, Mwaikambo ED, McDonald MI, Raoult D, et al. Seroepidemiology of *Rickettsia typhi*, spotted fever group rickettsiae, and *Coxiella burnetii* infection in pregnant women from urban Tanzania. *Am J Trop Med Hyg.* 1997 Aug;57(2):187–9.
3. Antoniou M, Tselentis Y, Babalis T, Gikas A, Stratigakis N, Vlachonikolis I, et al. The seroprevalence of ten zoonoses in two villages of Crete, Greece. *Eur J Epidemiol.* 1995 Aug;11(4):415–23.
4. Bartolomé J, Riquelme E, Hernández-Pérez N, García-Ruiz S, Luján R, Lorente S, et al. [Seroepidemiology of *Coxiella burnetii* infection among blood donors in Albacete]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007 Jul;25(6):382–6.
5. Baud D, Peter O, Langel C, Regan L, Greub G. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* and *Brucella abortus* among pregnant women. *Clin Microbiol Infect.* 2009 May;15(5):499–501.
6. Bolaños M, Santana O-E, Pérez-Arellano JL, Angel-Moreno A, Moreno G, Burgazzoli JL, et al. [Q fever in Gran Canaria: 40 new cases]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003 Jan;21(1):20–3.
7. Cardeñosa N, Sanfeliu I, Font B, Muñoz T, Nogueras MM, Segura F. Short report: seroprevalence of human infection by *Coxiella burnetii* in Barcelona (northeast of Spain). *Am J Trop Med Hyg.* 2006 Jul;75(1):33–5.
8. Chomel BB, Kasten R, Adams C, Lambillotte D, Theis J, Goldsmith R, et al. Serosurvey of some major zoonotic infections in children and teenagers in Bali, Indonesia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1993 Jun;24(2):321–6.
9. Cinco M, Luzzati R, Mascioli M, Floris R, Brouqui P. Serological evidence of *Rickettsia* infections in forestry rangers in north-eastern Italy. *Clin Microbiol Infect.* 2006 May;12(5):493–5.
10. Cour Boveda MI, González Sinde MC, González Cuadrado S, Palau Beato ML, González Gómez C, Ferro Dalda A. [*Coxiella burnetii*: serologic study in various populations]. *An Med Interna.* 1990 Oct;7(10):513–6.
11. Davies TR, Edwards Y, Morgan A, Caul EO. Prevalence of Q fever in a rural practice. *J Public Health Med.* 1997 Sep;19(3):324–7.
12. De Rooij MMT, Schimmer B, Versteeg B, Schneeberger P, Berends BR, Heederik D, et al. Risk factors of *Coxiella burnetii* (Q fever) seropositivity in veterinary medicine students. *PLoS ONE.* 2012;7(2):e32108.
13. Dorko E, Kalinová Z, Pilipčinec E. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* antibodies among students of the Faculty of Medicine in Kosice (Slovakia). *Folia Microbiol (Praha).* 2008;53(6):563–8.
14. Dorko E, Kalinova Z, Weissova T, Pilipčinec E. Seroprevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* among employees of the Veterinary University in Kosice, eastern Slovakia. *Ann Agric Environ Med.* 2008 Jun;15(1):119–24.
15. Dupuis G, Péter O, Mottiez MC, Vouilloz M. [Seroprevalence of human Q fever in Switzerland]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1986 Apr 19;116(16):494–8.
16. Ergönül O, Zeller H, Kiliç S, Kutlu S, Kutlu M, Cavusoglu S, et al. Zoonotic infections among veterinarians in Turkey: Crimean-Congo hemorrhagic fever and beyond. *Int J Infect Dis.* 2006 Nov;10(6):465–9.

17. Gozalan A, Rolain JM, Ertek M, Angelakis E, Coplu N, Basbulut EA, et al. Seroprevalence of Q fever in a district located in the west Black Sea region of Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Apr;29(4):465–9.
18. Hogema BM, Slot E, Molier M, Schneeberger PM, Hermans MH, van Hannen EJ, et al. *Coxiella burnetii* infection among blood donors during the 2009 Q-fever outbreak in The Netherlands. *Transfusion*. 2012 Jan;52(1):144–50.
19. Islam A, Ferguson J, Givney R, Graves S. Seroprevalence to *Coxiella burnetii* among residents of the Hunter New England region of New South Wales, Australia. *Am J Trop Med Hyg*. 2011 Feb;84(2):318–20.
20. Kilic S, Yilmaz GR, Komiya T, Kurtoglu Y, Karakoc EA. Prevalence of *Coxiella burnetii* antibodies in blood donors in Ankara, Central Anatolia, Turkey. *New Microbiol*. 2008 Oct;31(4):527–34.
21. Ko WC, Liang CC, Chen HY, Chuang YC. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* infection in southern Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2000 Jan;99(1):33–8.
22. Lacheheb A, Raoult D. Seroprevalence of Q-fever in Algeria. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Dec;15 Suppl 2:167–8.
23. Lamas CC, Rozental T, Bóia MN, Favacho ARM, Kirsten AH, da Silva APM, et al. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* antibodies in human immunodeficiency virus-positive patients in Jacarepaguá, Rio de Janeiro, Brazil. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Dec;15 Suppl 2:140–1.
24. Letaief AO, Yacoub S, Dupont HT, Le Cam C, Ghachem L, Jemni L, et al. Seroepidemiological survey of rickettsial infections among blood donors in central Tunisia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1995 Jun;89(3):266–8.
25. Lévesque B, Messier V, Bonnier-Viger Y, Couillard M, Côté S, Ward BJ, et al. Seroprevalence of zoonoses in a Cree community (Canada). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2007 Nov;59(3):283–6.
26. Literák I. Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* in blood donors in the Czech Republic. *Cent Eur J Public Health*. 1994 Jun;2(1):52–4.
27. Loukaides F, Hadjichristodoulou C, Soteriades ES, Kolonia V, Ioannidou M-C, Psaroulaki A, et al. Active surveillance of Q fever in human and animal population of Cyprus. *BMC Infect Dis*. 2006;6:48.
28. Marrie TJ. Seroepidemiology of Q fever in New Brunswick and Manitoba. *Can J Microbiol*. 1988 Sep;34(9):1043–5.
29. Marrie TJ, Pollak PT. Seroepidemiology of Q fever in Nova Scotia: evidence for age dependent cohorts and geographical distribution. *Eur J Epidemiol*. 1995 Feb;11(1):47–54.
30. Marrie TJ, Van Buren J, Faulkner RS, Haldane EV, Williams JC, Kwan C. Seroepidemiology of Q fever in Nova Scotia and Prince Edward Island. *Can J Microbiol*. 1984 Jan;30(1):129–34.
31. McCaughey C, McKenna J, McKenna C, Coyle PV, O'Neill HJ, Wyatt DE, et al. Human seroprevalence to *Coxiella burnetii* (Q fever) in Northern Ireland. *Zoonoses Public Health*. 2008 May;55(4):189–94.
32. Mediannikov O, Fenollar F, Socolovschi C, Diatta G, Bassene H, Molez J-F, et al. *Coxiella burnetii* in humans and ticks in rural Senegal. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(4):e654.
33. Monno R, Fumarola L, Trerotoli P, Cavone D, Giannelli G, Rizzo C, et al. Seroprevalence of Q fever, brucellosis and leptospirosis in farmers and agricultural workers in Bari, Southern Italy. *Ann Agric Environ Med*. 2009 Dec;16(2):205–9.
34. Niang M, Parola P, Tissot-Dupont H, Baidi L, Brouqui P, Raoult D. Prevalence of antibodies to *Rickettsia conorii*, *Rickettsia africae*, *Rickettsia typhi* and *Coxiella burnetii* in Mauritania. *Eur J Epidemiol*. 1998 Dec;14(8):817–8.

35. Pape M, Mandraveli K, Nikolaidis P, Alexiou-Daniel S, Arvanitidou-Vagiona M. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* in a healthy population from northern Greece. *Clin Microbiol Infect*. 2009 Dec;15 Suppl 2:148–9.
36. Parker N, Robson J, Bell M. A serosurvey of *Coxiella burnetii* infection in children and young adults in South West Queensland. *Aust N Z J Public Health*. 2010 Feb;34(1):79–82.
37. Pascual Velasco F, Rodríguez Pérez JC, Otero Ferrio I, Borobio Enciso MV. [Seroprevalence of Q fever among the adult population of Lanzarote (Canary Islands)]. *An Med Interna*. 1992 Sep;9(9):428–32.
38. Pascual-Velasco F, Montes M, Marimón JM, Cilla G. High seroprevalence of *Coxiella burnetii* infection in Eastern Cantabria (Spain). *Int J Epidemiol*. 1998 Feb;27(1):142–5.
39. Raoult D, Toga B, Chaudet H, Chiche-Portiche C. Rickettsial antibody in southern France: antibodies to *Rickettsia conorii* and *Coxiella burnetii* among urban, suburban and semi-rural blood donors. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987;81(1):80–1.
40. Reid A, Malone J. Q fever in Ireland. A seroprevalence study of exposure to *Coxiella burnetii* among Department of Agriculture workers. *Occup Med (Lond)*. 2004 Dec;54(8):544–7.
41. Rey D, Obadia Y, Tissot-Dupont H, Raoult D. Seroprevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* among pregnant women in South Eastern France. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000 Dec;93(2):151–6.
42. Saz JV, Bacellar F, Merino FJ, Filipe A. [Seroprevalence of *Coxiella burnetii* and *Rickettsia conorii* infection in the province of Soria]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1993 Nov;11(9):469–73.
43. Shanmugam J, Raveendranath M, Sukumaran M. Seroprevalence of Q fever infection in human beings from southern region of Kerala State. *Indian J Med Res*. 1978 Feb;67:217–20.
44. Suárez-Estrada J, Rodríguez-Barbosa JI, Gutiérrez-Martín CB, Castañeda-López MR, Fernández-Marcos JM, González-Llamazares OR, et al. Seroepidemiological survey of Q fever in León province, Spain. *Eur J Epidemiol*. 1996 Jun;12(3):245–50.
45. Thomas HV, Thomas DR, Salmon RL, Lewis G, Smith AP. Toxoplasma and coxiella infection and psychiatric morbidity: a retrospective cohort analysis. *BMC Psychiatry*. 2004;4:32.
46. Valencia MC, Rodriguez CO, Puñet OG, de Blas Giral I. Q fever seroprevalence and associated risk factors among students from the Veterinary School of Zaragoza, Spain. *Eur J Epidemiol*. 2000 May;16(5):469–76.
47. Van der Hoek W, Meekelenkamp JCE, Dijkstra F, Notermans DW, Bom B, Vellema P, et al. Proximity to goat farms and *Coxiella burnetii* seroprevalence among pregnant women. *Emerging Infect Dis*. 2011 Dec;17(12):2360–3.
48. Vranakis I, Kokkini S, Chochlakis D, Sandalakis V, Pasparaki E, Minadakis G, et al. Serological survey of Q fever in Crete, southern Greece. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2012 Mar;35(2):123–7.
49. Zhang L, Shan A, Mathew B, Yin J, Fu X, Zhang J, et al. Rickettsial Seroepidemiology among farm workers, Tianjin, People's Republic of China. *Emerging Infect Dis*. 2008 Jun;14(6):938–40.

ANNEXE 2 – FACTEURS DE RISQUE DE FIÈVRE Q. REVUE DE LA LITTÉRATURE

Auteur et référence	Dessin de l'étude	Objectifs	Population	Résultats	Niveau de preuve	Remarques et limitations
Brouqui P, <i>et al.</i> 1993 [1]	Série de cas	Description des caractéristiques cliniques et épidémiologiques des formes chroniques de fièvre Q	92 patients collectés au centre national de référence français entre 1982 & 1990	Description des caractéristiques cliniques et épidémiologiques des formes chroniques de fièvre Q. 27 patients sans endocardite	Description complète et claire	Pas de contrôle Etude rétrospective Sélection des cas ?
Fournier PE, <i>et al.</i> 1998 [2]	Série de cas, Etude prospective	Description des caractéristiques cliniques. Evaluation d'incidence	7 patients	Absence de symptomatologie spécifique. 2 cas sur 25 anévrysmes infectés et documentés. Suggère de rechercher systématiquement un diagnostic de fièvre Q en cas de fièvre inexplicquée chez des patients ayant une pathologie vasculaire anévrysmale.	Description complète et claire	Faible nombre de cas. Pas de contrôle
Fenollar F, <i>et al.</i> 2001 [3]	Collection rétrospective de cas	Évaluer le risque et les facteurs de risque de passage des formes aiguës vers la chronicité	12 patients sur 1569 sérologies positives techniques par le CNR 102 patients répertoriés au CNR Fièvre Q chronique	Dans cette série 0,8 % des patients présentant une fièvre Q aiguë dont la sérologie a été adressée au CNR ont développé une forme chronique. 95 parmi 102 fièvre Q chroniques avaient des valvulopathies connues, dont des prothèses. Aucun n'avait de prolapsus mitral. Sur les 7 patients sans valvulopathie connue : 3 avaient un lymphome évolutif, 2 un cancer évolutif, et 2 n'avaient	Faible	Constitution très hétérogène des populations, sélection des patients, traitement hétérogènes dans les 2 groupes

			31 patients avec fièvre Q aiguë et valvulopathie connue suivis par le CNR	<p>aucun facteur de risque</p> <p>12 (38 %) des 31 patients ont développé une endocardite infectieuse (EI)</p> <p>12 des 31 patients ont été traités par doxycycline + chloroquine et n'ont pas évolué vers une forme chronique</p>		
Fenollar F, <i>et al.</i> 2006 [4]	Série de cas	Description de population	3 cas	<p>3 cas d'EI après fièvre Q aiguë sans valvulopathie connue ou diagnostiquée au moment de la fièvre Q aiguë</p> <p>Dont un bicuspide</p>	Faible	<p>Faible nombre de cas.</p> <p>Pas d'information sur la fiabilité du statut initial</p>
Tissot-Dupont H, <i>et al.</i> 2007 [5]	Surveillance prospective de populations exposées	<p>Décrire les variations d'expression clinique selon les terrains.</p> <p>Monitorer le risque d'évolution des formes aiguës vers la chronicité dans les populations à risque</p>	1064 personnes suivies dont 91 avec cardiopathies	<p>101 patients ont fait une fièvre Q aiguë.</p> <p>5 ont évolué vers une forme chronique : 1 femme enceinte, 1 patient avec valvulopathie connue, 3 sans facteurs de risque.</p> <p>Parmi les 91 patients avec cardiopathie : 5 ont exprimé une fièvre Q aiguë, 4 ont été traités par doxycycline + chloroquine, 1 non traité a évolué vers une EI.</p>	Faible	<p>Critères sérologiques discutables : forme aiguë AC phase II IgG titer ≥ 100 et/ou phase II IgM titer ≥ 25.</p> <p>Faible nombre de cas</p> <p>Données parcellaires sur l'état clinique en phase chronique</p>

Landais C, <i>et al.</i> 2007 [6]	Série de cas d'EI à <i>C. burnetti</i> extraits d'une base de données	Suivi sérologique des titres d'anticorps phase I et liens avec l'évolution clinique	22 patients	Parmi les 22 patients : 5 diagnostics d'EI certains, 17 possibles, 9 asymptomatiques et sans anomalies cardiaques objectives. 10 patients ont conservés des titres d'IgG I à 800. Proposition d'un algorithme de surveillance des fièvres Q aiguës sérologies à 3 & 6 mois et incluant une échographie cardiaque systématique.	Faible	Critères de sélection des 22 cas inconnus. 17 diagnostics d'EI non certains. Pas de PCR. Pas d'évaluation médico économique des propositions
van der Hoek W, <i>et al.</i> 2011 [7]	Suivi prospectif de patients	Décrire le profil sérologique et de PCR pendant 1 an des patients ayant présenté une fièvre Q aiguë. Identifier les patients présentant une fièvre Q chronique. Définir le meilleur algorithme pour identifier les patients évoluant vers une fièvre Q chronique.	686 patients ayant un diagnostic de fièvre Q aiguë	À 3 mois, 84 (14 %) patients avaient des IgG I $\geq 1/1024$. 25 vont persister élevés à 6 mois. A 6 mois, 21 patients supplémentaires vont faire apparaître des IgG I $\geq 1/1024$. A 12 mois, 9 patients supplémentaires vont faire apparaître des IgG I $\geq 1/1024$ 11 patients vont avoir 1 Dg de fièvre Q chronique : 6 avaient des facteurs de risques connus, 3 non connus, 2 pas d'information. IgG I $\geq 1/1024$ a la meilleure VPP pour la détection de fièvre Q Chro.	Élevé	
Gijs J M, <i>et al.</i> 2011 [8]	Suivi prospectif de patients	Évaluer chez des patients ayant fait une fièvre Q aiguë une stratégie de	134 patients ayant un diagnostic de fièvre Q aiguë	34 patients avec valvulopathies identifiées (14 insuffisance s	Élevé	

		dépistage par échographie cardiaque de facteurs de risque de fièvre Q chronique		aortiques, 2 rétrécissements aortiques, 1 insuffisance mitrale, 22 prolapsus mitral) Aucun traitement préventif entrepris Aucune forme chronique, sérologique à 1 an, clinique à 2 ans		
Kampschreur LM, <i>et al.</i> 2012 [9]	Etude cas contrôle	Identifier les facteurs de risque de fièvre Q chronique	106 patients avec fièvre Q chronique (44 prouvés, 28 probables, 33 possibles) 200 contrôles avec fièvres Q aiguës sans évolution chronique	Facteurs de risques identifiés : chirurgie valvulaire, prothèses vasculaires, anévrismes, insuffisance rénale, âge. Valvulopathies dégénératives non chirurgicales n'apparaissent pas comme facteur risque. Pas de grossesse dans la population.	Intermédiaire à élevé	
Wegdam-Blans MCA, <i>et al.</i> 2013 [10] Targeted screening as a tool for the early detection of chronic Q fever patients after a large outbreak Eur J Clin Microbiol Infect Dis DOI 10.1007/s10096-012-1749-9	Screening prospectif ciblé de population à risque exposée, et suivi de patients	Détecter précocement les patients ayant une Fièvre Q chronique	763 patients avec facteurs de risque de Fièvre Q chronique. Screening sérologique. Procédure de diagnostic et suivi des positifs.	52 avec IgG II + - dont 10 avec IgG I +, 6 diagnostics de Fièvre Q chronique, tous avec prothèses valvulaires ou vasculaires. 1 symptomatique clinique. - dont 42 IgG I jamais + à 1 an	Élevé Travail d'évaluation de stratégie	

Références de l'Annexe 2

- [1] Brouqui P, *et al.* "Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis." *Arch Intern Med* 1993; 153(5): 642-48.
- [2] Fournier PE, *et al.* *Coxiella burnetii* Infection of Aneurysms or Vascular Grafts: Report of Seven Cases and Review. *Clin Infect Dis* 1998;26: 116-21.
- [3] Fenollar F, *et al.* Risks Factors and Prevention of Q Fever Endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001;33: 312-16.
- [4] Fenollar F, *et al.* Endocarditis after acute Q fever in patient with previously undiagnosed valvulopathies. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 818-21.
- [5] Tissot-Dupont H, *et al.* Role of Sex, Age, Previous Valve Lesion, and Pregnancy in the Clinical Expression and Outcome of Q fever after a Large Outbreak. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 232-37.
- [6] Landais C, *et al.* From Acute Q fever to Endocarditis: Serological Follow-Up Strategy. *Clinical Infectious Diseases* 2007;44: 1337-40.
- [7] van der Hoek W, *et al.* Follow-up of 686 Patients with Acute Q Fever and Detection of Chronic Infection. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(12): 1431-36.
- [8] Gijis JM, *et al.* Prevention of Q fever endocarditis. *Lancet Infect. Dis.* 2011; (11): 82-83.
- [9] Kampschreur LM, *et al.* Identification of Risk Factors for Chronic Q Fever, the Netherlands. *Emerging Infectious Diseases* 2012; 18(4,): 563.
- [10] Wegdam-Blans MCA, *et al.* Targeted screening as a tool for the early detection of chronic Q fever patients after a large outbreak. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013; 32(3): 353-59.

GLOSSAIRE

Acersa	Association pour la certification de la santé animale
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
<i>C. burnetii</i>	<i>Coxiella burnetii</i>
CNR	Centre national de référence
Crat	Centre de référence des agents tératogènes
CTV	Comité technique des vaccinations
CSMT	Commission spécialisée Maladies transmissibles du HCSP
DGAI	Direction générale de l'alimentation
DGS	Direction générale de la santé
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EI	Événement indésirable
EPI	Équipement de prévention individuelle
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
IFI	Immunofluorescence indirecte
IgA	Immunoglobulines A
IgG	Immunoglobulines G
IgM	Immunoglobulines M
InVS	Institut de veille sanitaire
ISL	Index de stimulation des lymphocytes
LNR	Laboratoire national de référence
MSA	Mutualité sociale agricole
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
SG-HCSP	Secrétariat général du Haut Conseil de la santé publique
SIG	Système d'information géographique
VPP	Valeur prédictive positive

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	3
SAISINE	5
GROUPE DE TRAVAIL	7
CONTEXTE	8
1 - Place de la fièvre Q en santé publique en France	9
1.1 – Incidence	9
1.1.1 - <i>Centre national de référence (CNR)</i>	9
1.1.2 - <i>Programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI)</i>	9
1.2 – Prévalence	10
1.3 – Epidémies	10
2 - Risque de transmission de la fièvre Q à partir des élevages excréteurs	13
2.1 - La dose infectieuse et la voie aérienne	13
2.2 - Maladie clinique et excrétion bactérienne par les ruminants	14
2.3 - Démarche diagnostique proposée pour la surveillance des élevages de ruminants « cliniquement atteints »	16
2.3.1 – <i>Pour les bovins</i>	16
2.3.2 – <i>Pour les ovins – caprins</i>	16
2.4 - La contamination bactérienne de l'environnement	16
2.5 - Les distances de dissémination et périmètres à risque	17
2.6 - Les conditions favorisantes de la transmission à l'humain	19
2.7 - Evaluation du risque d'infection à <i>Coxiella</i> pour les professionnels d'élevage	19
2.7.1 - <i>Les expositions professionnelles à risque</i>	19
2.7.2 - <i>Caractéristiques de l'individu</i>	20
2.8 – Conclusions	20
3 - Diagnostic microbiologique de la fièvre Q humaine	25
3.1 - Diagnostic sérologique de la fièvre Q aiguë	25
3.2 - Diagnostic sérologique des infections chroniques à <i>Coxiella burnetii</i>	25
3.3 - Autres techniques sérologiques : fixation du complément (CFT), ELISA	28
3.4 - La PCR et la culture	28
4- Risques pour la femme enceinte et le fœtus	31
4.1 - Risques pour la mère	31
4.2 - Conséquences obstétricales	31
4.3 – Thérapeutique	33
4.4 – Conclusions	34
4.5 – Recommandations	34
5 - Fièvre Q chronique	36

5.1 – Épidémiologie	36
5.2 –Diagnostic	36
5.3 - Prévention de la fièvre Q chronique	37
5.4 - Recommandations pratiques	38
6 - Quels traitements peut-on recommander dans l'infection aiguë à <i>Coxiella burnetii</i> ? Quel est le suivi nécessaire ?	40
6.1 -Traitement antibiotique	40
6.2 - Traitement de la fièvre Q aiguë chez les enfants	40
6.3 - Traitement de la fièvre Q aiguë chez un patient immunodéprimé	40
6.4 – Recommandations	41
6.5 – Surveillance	41
7 – Prévention	43
7. 1. Vaccination	43
7.1-1- <i>Vaccin disponible</i>	43
7.1.2- <i>Efficacité vaccinale</i>	43
7.1.3 - <i>Durée de la protection conférée par le vaccin</i>	45
7.1.4 - <i>Effets indésirables rapportés (EI)</i>	46
7.1.5 - <i>Recommandations vaccinales actuellement en vigueur en Australie</i>	48
7.1.6 - <i>Recommandations du groupe de travail du HCSP</i>	48
7.2 – Antibio prophylaxie	48
7.3 - Mesures médico-professionnelles recommandées vis-à-vis du risque de fièvre Q en élevage	49
7.3.1 - <i>Mesures en l'absence de risque connu de fièvre Q dans l'élevage</i>	49
7.3.2 - <i>Mesures en cas de risque avéré de C.b. dans l'élevage</i>	49
8 - Recommandations d'études	53

ANNEXES

Annexe 1 – Prévalence de la fièvre Q : revue de la littérature	54
Annexe 2 - Facteurs de risque de fièvre Q : revue de la littérature	71

GLOSSAIRE 77

TABLEAUX & FIGURES

Tableau 1 – Epidémies de fièvre Q survenues en France, 1996-2009	11
Tableau 2 - Excrétion de <i>C. burnetii</i> par voie vaginale (en classes) selon l'existence ou non de signes cliniques en élevages caprins pendant un épisode abortif	15
Tableau 3 - Estimations de distances de diffusion de <i>Coxiella burnetii</i>	18
Tableau 4 - Résultats pour différents seuils du titre d'anticorps contre <i>Coxiella burnetii</i> de phase II dans le diagnostic d'une infection aiguë à <i>Coxiella burnetii</i>	25

Tableau 5 - Caractéristiques des 11 patients avec une infection chronique parmi 686 patients suivis après une infection aiguë dans l'épidémie de Hollande 2007-2010	27
Tableau 6 - Souches utilisées pour la production d'antigènes pour l'IFA selon 3 centres	27
Tableau 7 - Discordances des résultats d'IFA pour les sérums de 52 patients 6 ans après une épidémie localisée selon 3 centres utilisant des souches de références différentes	28
Tableau 8 - Nombre de cas de fièvre Q diagnostiqués en fonction du poste de travail et du statut vaccinal dans les quatre abattoirs	44
Tableau 9 - Fréquence et durée des effets indésirables dans un échantillon de 464 personnes vaccinées	46
Tableau 10 - Effets indésirables rapportés après la mise sur le marché concernant le vaccin Q-VAX®	47
Tableau 11 - Mesures de prévention de la fièvre Q dans un élevage	52
Fig.1 - Nombre annuel de nouveaux cas de fièvre Q aiguë diagnostiqués par le CNR	9
Fig. 2 - Valeur prédictive du taux d'IgG de phase I pour une endocardite possible ou certaine liée à <i>Coxiella burnetii</i>	26
Fig. 3 - Pourcentage de PCR positive en fonction des différents profils sérologiques	29
Fig. 4 - Foyer hypermétabolique témoignant d'un anévrisme aortique thoracique infecté	36
Fig. 5 - Nombre de cas de fièvre Q diagnostiqués et hospitalisés en Australie	45
Fig. 6 - Nombre de cas de fièvre Q déclarés en new South Wales de 2001 à 2010	45