



La fièvre Q : une cause d'état fébrile sans foyer en Suisse

Rev Med Suisse 2012; 8: 1921-4

L. Fischer
N. Garin
O. Péter
G. Praz

Drs Lara Fischer et Nicolas Garin
Service de médecine
Hôpital du Chablais
Route de Morgins, 1870 Monthey
lara.fischer.86@gmail.com

Dr Nicolas Garin
Service de médecine interne générale
HUG, 1211 Genève 14

Drs Olivier Péter et Gérard Praz
Service des maladies infectieuses
Institut central des hôpitaux valaisans
(ICHV)
Avenue Grand Champsec 86, 1951 Sion
olivier.peter@hopitalvs.ch
gerard.praz@hopitalvs.ch

Q fever: a cause of fever of unknown origin in Switzerland

We describe two cases of Q fever in previously healthy women presenting with fever of unknown origin. The diagnosis was made after several days of investigations. Symptoms and signs of acute or chronic *Coxiella burnetii* infection are protean and non-specific. Q fever should be included in the differential diagnosis of fever of unknown origin and appropriate serologic studies should be done. We review the clinical presentation of Q fever. Use of serology for the diagnosis and the follow-up is discussed.

Nous décrivons deux cas de fièvre Q qui se sont présentés avec une fièvre prolongée sans foyer clinique chez des femmes en bonne santé habituelle. Le diagnostic n'a été établi qu'à l'issue de plusieurs jours d'investigation. La présentation clinique de la fièvre Q, infection intracellulaire par *Coxiella burnetii*, est variable et peu spécifique, tant en phase aiguë que chronique. Ainsi, la fièvre Q entre dans le diagnostic différentiel d'une fièvre d'origine indéterminée et doit être recherchée par sérologie. Cet article fait un rappel de la clinique de la fièvre Q et de l'utilisation des sérologies pour le diagnostic et le suivi.

INTRODUCTION

La fièvre Q est une zoonose présente à l'échelle mondiale, causée par *Coxiella burnetii*, une bactérie intracellulaire Gram négative (figure 1). Chez l'humain, l'infection est responsable de symptômes variés et peu spécifiques, et peut se chroniciser. L'anamnèse d'exposition à des animaux infectés n'est pas toujours présente. Cet article revoit deux cas récents de fièvre Q et discute certains aspects de la prise en charge de cette infection, notamment le diagnostic sérologique.

CAS N° 1

Une femme de 39 ans, en bonne santé habituelle (BSH), est hospitalisée pour un état fébrile à 39° C depuis dix jours, accompagné d'asthénie et de nausées. Le status est non contributif. Au laboratoire, on note une CRP à 99,8 mg/l, une perturbation spontanée de la crase et une discrète élévation des tests hépatiques. Un scanner thoraco-abdomino-pelvien ne montre qu'une stéatose hépatique modérée.

Les hémocultures et la culture d'urine sont stériles. Les sérologies pour les hépatites, virus Epstein-Barr (EBV), cytomégalovirus (CMV) et VIH sont négatives.

Pendant le séjour, la patiente se plaint d'une anorexie, de céphalées et d'une gêne à l'hypochondre droit. Nous objectivons des pics fébriles à 39° C. Au bilan immunologique, les FAN, les ANCA et le facteur rhumatoïde sont négatifs, les anticorps (Ac) anti-muscles lisses et anti-actines sont positifs, de même que les Ac anti-cardiolipine et anti-β2 glycoprotéine. La patiente n'a pas d'antécédent de fausse couche ni de thrombose. Les sérologies reviennent finalement positives pour la fièvre Q (IgG anti-*C. burnetii* de phase 2 > 5120 I/DIL, IgM anti-phase 2 à 320 I/DIL). Une analyse rétrospective d'un sérum antérieur de dix jours montre des IgG antiphase 2 à 1280 I/DIL et IgM à 320 I/DIL. Nous retenons le diagnostic de fièvre Q aiguë. Un traitement de doxycycline est introduit avec une évolution favorable. La patiente n'avait pas de contact direct avec des animaux, mais étendait son linge près d'un troupeau de moutons. Le vétérinaire cantonal est informé.

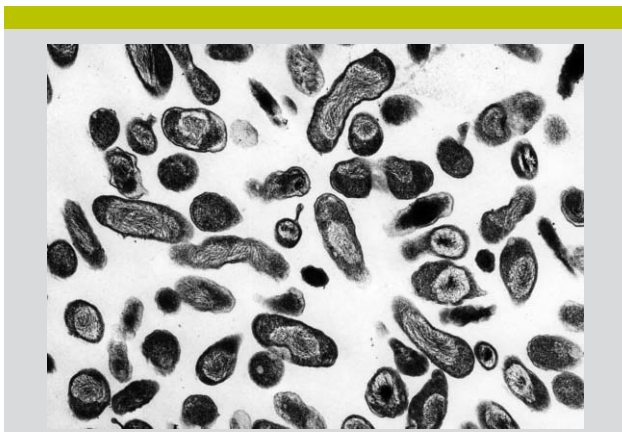


Figure 1. *Coxiella burnetii*, l'agent causal de la fièvre Q
(Source: Wikipédia).

CAS N° 2

Une patiente de 61 ans, en BSH, présente depuis dix jours un état fébrile, une rhinite, des céphalées, des nausées et des douleurs de l'hypochondre droit. Au status, on note un état fébrile à 40° C et une douleur à la palpation abdominale. Les examens paracliniques montrent une CRP à 93,3 mg/l, une thrombopénie à 116 G/l et une perturbation des tests hépatiques. La radiographie du thorax et l'échographie abdominale sont sans particularité. Le scanner thoracique montre un infiltrat pulmonaire en base gauche et un petit épanchement pleural. Les hémocultures, l'uricuit, une PCR pour influenza A et B et la recherche de l'antigène urinaire de *L. pneumophila* sont négatifs. Les sérologies pour les hépatites, VIH, CMV et EBV sont négatives. La patiente reste fébrile jusqu'à 41,3° C sous un traitement de méro-pénem et clarithromycine. Un bilan immunologique et une immunofixation sont non contributifs. Une première sérologie pour *C. burnetii* montre des IgG et IgM anti-phase 2 à 20 I/DIL. Un deuxième sérum prélevé huit jours plus tard montre des IgG à 320 et des IgM à 1280 I/DIL. La PCR réalisée sur le premier sérum est positive. L'évolution est favorable sous doxycycline. La patiente élevait des brebis.

HISTORIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

En 1935, Derrick décrit pour la première fois une maladie fébrile d'agent causal inconnu parmi les ouvriers d'un abattoir en Australie. Il la nomme «fièvre Q» (Q pour Query). Depuis, plusieurs épidémies ont été décrites, notamment celle du Val de Bagnes en Suisse en 1983 (415 cas),¹ et celle des Pays-Bas de 2007 à 2009 (plus de 4000 cas rapportés).² L'épidémiologie de la maladie est difficile à apprécier, la majorité des cas étant asymptomatiques. Cependant, on estime à plusieurs douzaines le nombre de cas survenant en Suisse chaque année. Une étude valaisanne réalisée en 1986 montre des variations importantes entre les régions, la séroprévalence allant de 6,7% dans les villes à 31,7% dans certaines régions rurales.³

MODE DE TRANSMISSION

Les humains sont des hôtes accidentels d'une bactérie au large réservoir, incluant des mammifères (moutons, bovins, chèvres, chats, chiens), des oiseaux, des tiques, des poux et des amibes.

La transmission se fait surtout par voie aérienne, via des aérosols contaminés, disséminés par le vent, ou par contact avec des sécrétions animales, notamment des produits de mise à bas. D'autres modes de transmission par piqûre de tiques, par voie transplacentaire, par transfusion sanguine, par voie sexuelle ou lors de manœuvres obstétricales chez des femmes infectées ont été rapportés mais sont beaucoup plus rares.

SYMPTÔMES

Survenant après une période d'incubation de 9 à 40 jours, les symptômes de la fièvre Q aiguë sont multiples et peu spécifiques (tableau 1). Plus de la moitié des personnes infectées (et 85% des enfants) sont peu ou pas symptomatiques. Seules 2% des infections nécessitent une hospitalisation.^{1,4}

Le syndrome grippal se manifeste par une fièvre élevée (40° C) d'apparition brutale, persistant jusqu'à trois semaines, une asthénie, des céphalées, des myalgies et une anorexie. Des symptômes gastro-intestinaux peuvent être présents.

La pneumonie est assez fréquente, présente chez 35% des patients ayant consulté lors de l'épidémie de 1983 en Valais.¹ La toux est modérée et non productive, mais des douleurs thoraciques et une hémoptysie peuvent être présentes. L'auscultation est souvent normale et la radiographie du thorax non spécifique. Des complications sous forme d'épanchement pleural ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë sont possibles.

L'hépatite peut se manifester par une hépatomégalie accompagnée de douleurs dans l'hypochondre droit, par une augmentation isolée des transaminases ou par un ictère. La biopsie hépatique montre des granulomes caractéristiques. La présence d'autoanticorps, notamment antimitocondries, anti-muscle lisse et antiphospholipides comme dans le cas 1 est classique.⁵

L'infection pendant la grossesse est responsable d'avortements spontanés, de retards de croissance intra-utérins et d'accouchements prématurés.

Enfin, la fièvre Q peut entraîner une atteinte neurologique (méningite aseptique, encéphalite, polyradiculonévrite) ou dermatologique (éruption maculo-papuleuse, purpura, érythème noueux) dans un petit pourcentage de cas. Chez le sujet sain, l'évolution est en général favorable avec une résolution de l'état fébrile en 2-3 semaines. Une longue phase

Tableau 1. Manifestations cliniques de fièvre Q aiguë¹

Asthénie, anorexie	97%	Arthralgies	35%
Fièvre, frissons	88%	Douleurs thoraciques	34%
Céphalées	77%	Pharyngite	27%
Toux	70%	Nausées, vomissements	25%
Myalgies	64%	Douleurs abdominales	16%
Perte pondérale	43%	Eruptions cutanées	5%



de convalescence avec une importante asthénie n'est pas rare.

Un à 5% des fièvres Q aiguës évoluent en forme chronique, parfois insidieusement sur des années. La grossesse et l'immunosuppression augmentent le risque de chronicisation. Celle-ci se manifeste surtout par des infections endovasculaires, telles des endocardites sur valves natives anormales ou sur prothèses valvulaires, ou des infections d'anévrismes ou de prothèses vasculaires.

Le tableau clinique est aspécifique et ce diagnostic doit être évoqué lors d'endocardite à hémocultures négatives.⁶ Le pronostic est alors sombre avec une mortalité de 10% malgré une antibiothérapie adéquate de longue durée et, selon les cas, un traitement chirurgical.⁷

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la fièvre Q se fait par sérologie. *C. burnetii* présente une variation antigénique liée à des modifications des lipopolysaccharides (LPS) de surface. On recherche des Ac dirigés contre des antigènes (Ag) de phase 1 ou 2 qui correspondent aux variations antigéniques de la bactérie. Les Ag de phase 1 sont associés à la forme naturelle, isolée des animaux et de l'homme et sont très peu antigéniques. L'Ag de phase 2 est un artifice de culture et apparaît en l'absence de pression immunitaire, alors que la bactérie perd ses LPS, ce qui va découvrir ces Ag.

La place du diagnostic par détection du génome (PCR) s'est également précisée ces dernières années.

Les critères diffèrent selon qu'il s'agit d'une infection aiguë ou chronique.

Fièvre Q aiguë

Les premiers Ac sont dirigés contre l'Ag de phase 2 et apparaissent précocement après l'infection (IgM puis IgG). Le diagnostic est retenu si l'on objective une séroconversion (cas 2) ou si les IgM sont ≥ 40 I/DIL et les IgG ≥ 160 I/DIL. Il n'y a pas d'IgG antiphase 1 dans l'infection aiguë.

La PCR n'est positive que durant la phase très précoce de l'infection (cf. cas 2). Elle devient négative dès l'apparition des IgG antiphase 2.⁸

Fièvre Q chronique

Les IgG antiphase 1 apparaissent après quelques semaines ou mois. Lorsque l'infection devient chronique, les taux d'Ac antiphases 1 et 2 augmentent fortement. Les IgG antiphase 1 sont alors supérieures aux IgG antiphase 2 et on détecte des IgA antiphase 1, ce qui caractérise l'infection chronique.⁹

Une infection chronique doit être suspectée en présence d'IgG antiphase 1 ≥ 1280 I/DIL. Il convient alors de confirmer la sérologie dans un laboratoire de référence et de prendre un avis spécialisé pour définir la suite de la prise en charge.

La PCR est aussi utilisable pour le diagnostic des infections chroniques. Les données de la littérature montrent, dans des évaluations rétrospectives, qu'elle est positive lorsque les titres d'IgG antiphase 1 sont élevés.^{10,11} C'est aussi l'expérience de notre laboratoire, même sur des sérums conservés à -80°C depuis plusieurs années (O. Péter,

communication personnelle). La PCR pourrait détecter précocement les formes chroniques, avant que les critères sérologiques ne soient remplis.¹²

SUIVI APRÈS UNE INFECTION AIGUË

Le risque d'évolution vers une infection chronique varie de 1 à 5% selon la littérature (1,6% lors de l'épidémie en Hollande de 2007).¹² Chez les porteurs de valvulopathies, certains auteurs ont montré un risque de chronicisation de 40%,¹³ qui n'a pas été retrouvé dans l'épidémie hollandaise¹⁴ (0/39 patients présentant une valvulopathie n'a développé d'infection chronique à douze mois), ni dans l'épidémie du Val de Bagnes (aucun cas d'infection chronique sur les 415 patients sur dix ans).¹⁵

Sur la base des données accumulées par le suivi de ces deux épidémies et de l'expérience du laboratoire de l'Institut central des hôpitaux valaisans, nous proposons l'attitude suivante, récapitulée dans la figure 2. En l'absence de signe clinique, un contrôle sérologique est fait à six mois. Si les IgG antiphase 1 sont < 640 I/DIL, le suivi est arrêté. Pour des valeurs de 640 I/DIL à 1280 I/DIL, nous proposons un nouveau contrôle à neuf mois. Enfin, pour des valeurs ≥ 1280 I/DIL, une fièvre Q chronique doit être suspectée et le bilan complété par une PCR. Un avis spécialisé est recommandé dans une telle situation. En présence d'une immunosuppression, d'une valvulopathie ou d'une prothèse valvulaire ou vasculaire, le suivi doit être adapté de cas en cas.

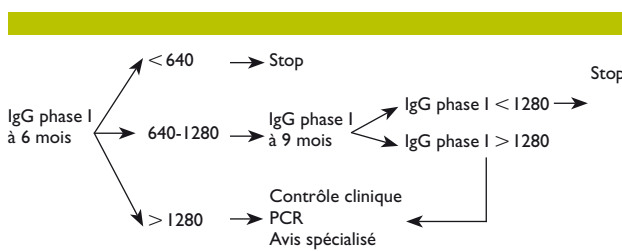


Figure 2. Suivi après une fièvre Q aiguë

TRAITEMENT

Le traitement de choix de la fièvre Q aiguë symptomatique est la doxycycline 100 mg 2 x/jour pendant quatorze jours.¹⁶ Le traitement des infections pendant la grossesse est difficile, la doxycycline étant contre-indiquée et l'infection pouvant entraîner des complications obstétricales. On recommande le co-trimoxazole pour au moins cinq semaines.¹⁷

Les infections chroniques sont traitées par doxycycline 200 mg/jour et hydroxychloroquine 600 mg/jour pour une durée de dix-huit mois à trois ans.¹⁸ Un traitement chirurgical est parfois nécessaire (remplacement valvulaire, cure d'anévrisme).¹⁹

L'efficacité du traitement est évaluée par la diminution des IgG et/ou des IgA de phase 1.¹⁸ Il n'y a pas de critère clair pour l'arrêt du traitement et sa durée doit être discutée de cas en cas. Un suivi sérologique après l'arrêt du traitement est indispensable en raison du risque de récurrence.



CONCLUSION

La fièvre Q est une pathologie probablement plus fréquente que ce qui est décrit, la détection de la maladie dépendant beaucoup de la sensibilisation du clinicien et de l'expertise du laboratoire. Ce diagnostic devrait être évoqué devant une fièvre prolongée, une pneumopathie, une hépatite ou une endocardite sans étiologie avérée. La contamination pouvant survenir par des aérosols contaminés, la population potentiellement concernée peut être importante selon les régions. Un suivi sérologique à six mois est recommandé après toutes les infections aiguës.

Implications pratiques

- > La fièvre Q devrait être évoquée lors d'état fébrile prolongé, ou d'hépatite, de pneumonie ou d'endocardite d'étiologie incertaine
- > L'évolution est en général favorable spontanément ou après antibiotiques, mais une chronicisation de la maladie est possible
- > Une sérologie de suivi devrait être obtenue à six mois après toutes les infections aiguës

Bibliographie

- 1 ** Dupuis G, Péter O, Pedroni D, Petite J. Aspects cliniques observés lors d'une épidémie de 415 cas de fièvre Q. *Schweiz Med Wochenschr* 1985;115:814-8.
- 2 ** Roest HI, Tilburg JJ, van der Hoek W, et al. The Q fever epidemic in The Netherlands: History, onset, response and reflection. *Epidemiol Infect* 2011;139:1-12.
- 3 Dupuis G, Péter O, Mottiez MC, Vouilloz M. Séro-prévalence de la fièvre Q humaine en Suisse. *Schweiz Med Wochenschr* 1986;116:494-8.
- 4 * Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, Trotta RF. Q fever: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2008;83:574-9.
- 5 Ordi-Ros J, Selva-O'Callaghan A, Monegal-Ferran F, et al. Prevalence, significance, and specificity of antibodies to phospholipids in Q fever. *Clin Infect Dis* 1994;18:213-8.
- 6 Houpikian P, Raoult D. Blood culture-negative endocarditis in a reference center: Etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:162-73.
- 7 Brouqui P, Dupont HT, Drancourt M, et al. Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Arch Intern Med* 1993;153:642-8.
- 8 Schneeberger PM, Hermans MH, van Hannen EJ, et al. Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:286-90.
- 9 Peacock MG, Philip RN, Williams JC, Faulkner RS. Serological evaluation of Q fever in humans: Enhanced phase I titers of immunoglobulins G and A are diagnostic for Q fever endocarditis. *Infect Immun* 1983;41:1089-98.
- 10 Fenollar F, Fournier PE, Raoult D. Molecular detection of *Coxiella burnetii* in the sera of patients with Q fever endocarditis or vascular infection. *J Clin Microbiol* 2004;42:4919-24.
- 11 Kampschreur LM, Oosterheert JJ, Koop AM, et al. Microbiological challenges in the diagnosis of chronic Q fever. *Clin Vaccine Immunol* 2012;19:787-90.
- 12 van der Hoek W, Versteeg B, Meekelenkamp JC, et al. Follow-up of 686 patients with acute Q fever and detection of chronic infection. *Clin Infect Dis* 2011;52:1431-6.
- 13 Landais C, Fenollar F, Thuny F, Raoult D. From acute Q fever to endocarditis: Serological follow-up strategy. *Clin Infect Dis* 2007;44:1337-40.
- 14 * Kampschreur LM, Oosterheert JJ, Hoepelman AI, et al. Prevalence of chronic Q fever in patient with a history of cardiac valve surgery in an area where *Coxiella burnetii* is endemic. *Clin Vaccine Immunol* 2012;19:1165-9.
- 15 Péter O. Suivi sérologique à long terme d'une population atteinte de fièvre Q. *Med Hyg* 1994;52:434-40.
- 16 Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, et al. Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001;33:312-6.
- 17 Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Managing Q fever during pregnancy: The benefits of long-term cotrimoxazole therapy. *Clin Infect Dis* 2007;45:548-55.
- 18 Rolain JM, Boulos A, Mallet MN, Raoult D. Correlation between ratio of serum doxycycline concentration to MIC and rapid decline of antibody levels during treatment of Q fever endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2673-6.
- 19 Raoult D. Treatment of Q fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1733-6.

* à lire

** à lire absolument