Les zoonoses de la région

F. Roblot
Faculté de médecine et de pharmacie
Poitiers
(E. Denes, A. Mailles, Y. Hansmann et les autres…)
15/11/2016

Déclaration des liens d'intérêts 2010 – 2016

- Intervenant au titre d'orateur

  Astellas, Astra Zeneca, Gilead, GSK vaccins, MSD, Novartis, Pfizer, Thermofischer, ViiVhealth Care
- Participation à des groupes de travail

  Astellas, Astra Zeneca, GSK, Janssen
- Invitation congrès/journées scientifiques :

  Abbvie, Astellas, Astra Zeneca, Eumedica, MSD, Novartis, Pfizer, Sanofi
- Présidente de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

Généralités

- Maladies qui touchent essentiellement des animaux
- Transmissibles des vertébrés à l'homme (et inversement)
- Bactériennes
  - Maladie de Lyme, leptospirose, fièvre Q, psittacose, tularémie, brucellose, listeriose…
- Virales
  - Cow pox, virus de Hantaan…chikungunya…
- Parasitaires :
  - Leishmaniose, trichinellose, babésiose…

Fièvre Q
la plus classique…

La bactérie

- Pathogène intracellulaire obligatoire
  - macrophages et monocytes
  - PH bas du phagolysosome indispensable pour développement
  - activation du métabolisme : Large-cell variants (LCV)
- Forme extra cellulaire
  - pseudo sporulation
  - petite et très résistante dans le milieu extérieur (SCV)
- 2 phases antigéniques : modification du LPS de surface
  - Ag de phase I- virulente (réagit avec AC tardifs)
  - Ag de phase II- non virulente (réagit avec Ac précoces)

Epidémiologie (1)

- Réservoir = mammifères
  - ovins et caprins et ± bovins
  - oiseaux, rongeurs, chiens, chats, chevaux, lapins …
  - excrétion dans les urines, les fécès, le lait et placenta +++
- Contact avec des animaux : direct ou indirect
  - épidémies suisse et alpes le long de la transhumance..

Epidemiologie (2)

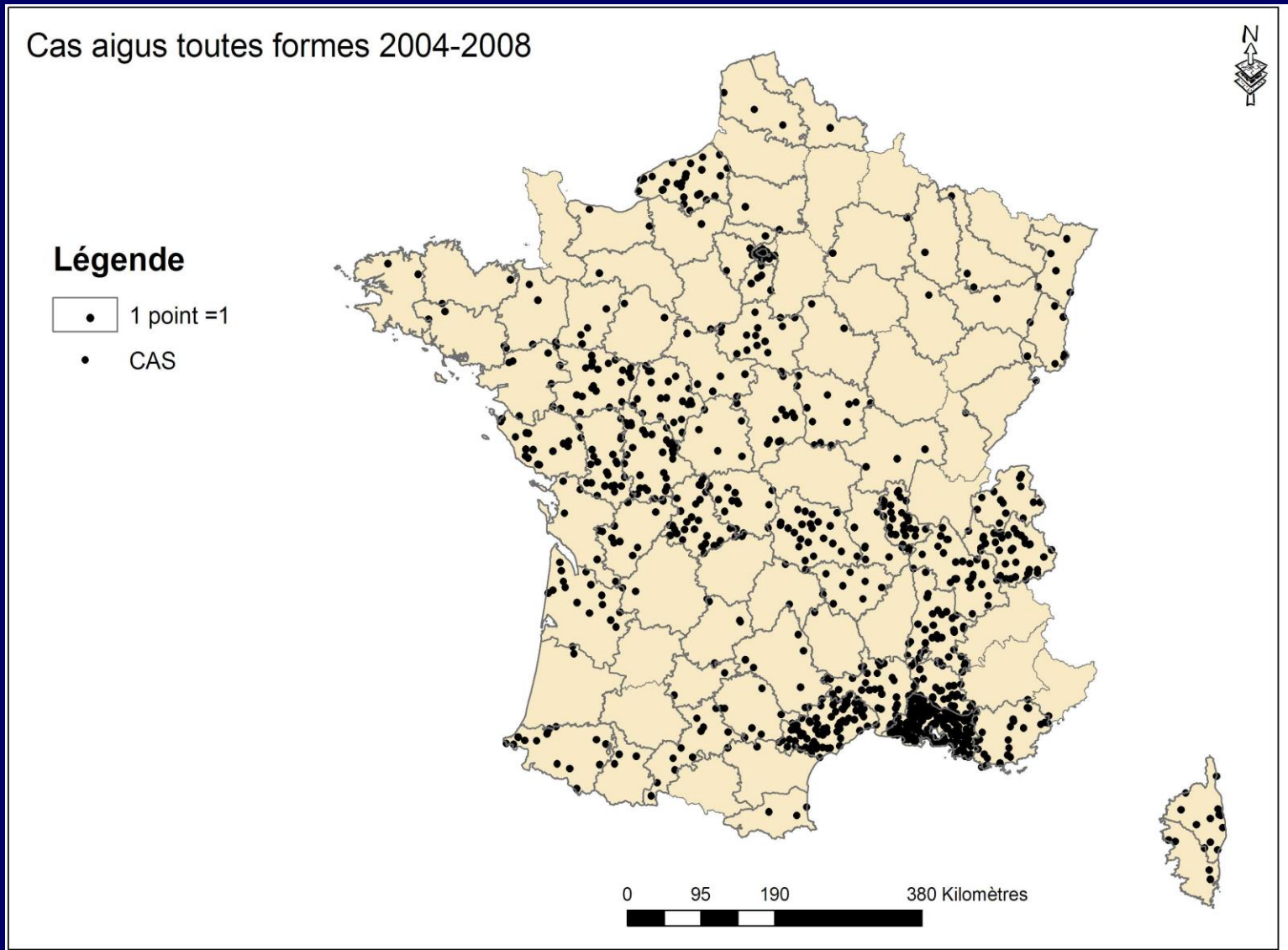
Tableau 2. Principaux modes de transmission de *Coxiella burnetii*
(Adapté de réf.[22]).

1. Aérosols contaminés
   - Principal mode de contamination
   - Contact direct avec des animaux (produits de mise bas)
   - Contact indirect avec des animaux (laine, laboratoire*)
   - Dissémination par le vent
2. Voie orale
   - Mode de transmission mineur en Suisse
   - Ingestion de produits laitiers non pasteurisés
3. Voie percutanée
   - Mode de transmission rare
   - Piqûre de tiques
4. Transmission interhumaine
   - Anecdotique
   - Manœuvres obstétricales, autopsies, transfusions, congénital
5. Transmission sexuelle
   - Exceptionnelle

* Par exemple: laboratoire de pathologie vétérinaire, laboratoire d'analyses du lait…

Patients hospitalisés pour Fièvre Q par département de résidence de 2004 à 2010. (source PMSI)

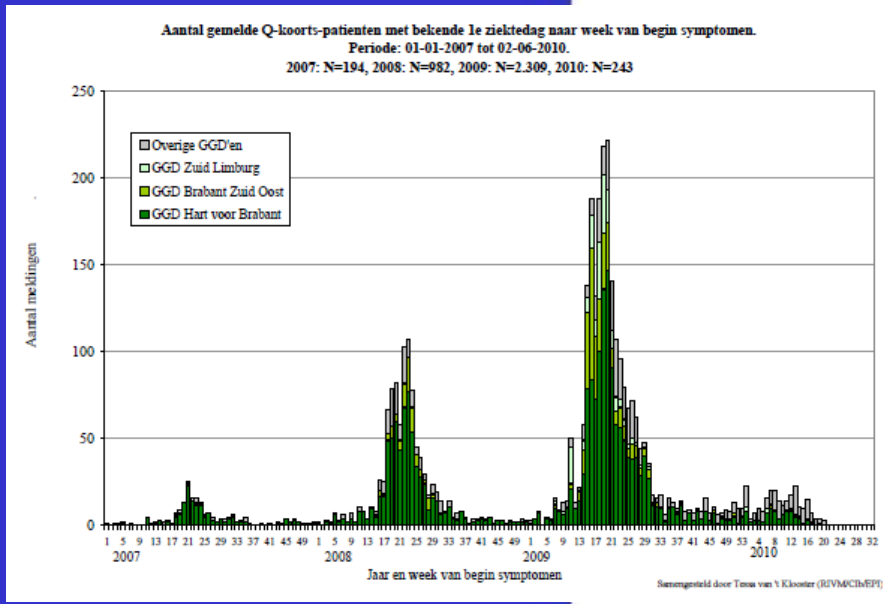
240 à 250 cas / an

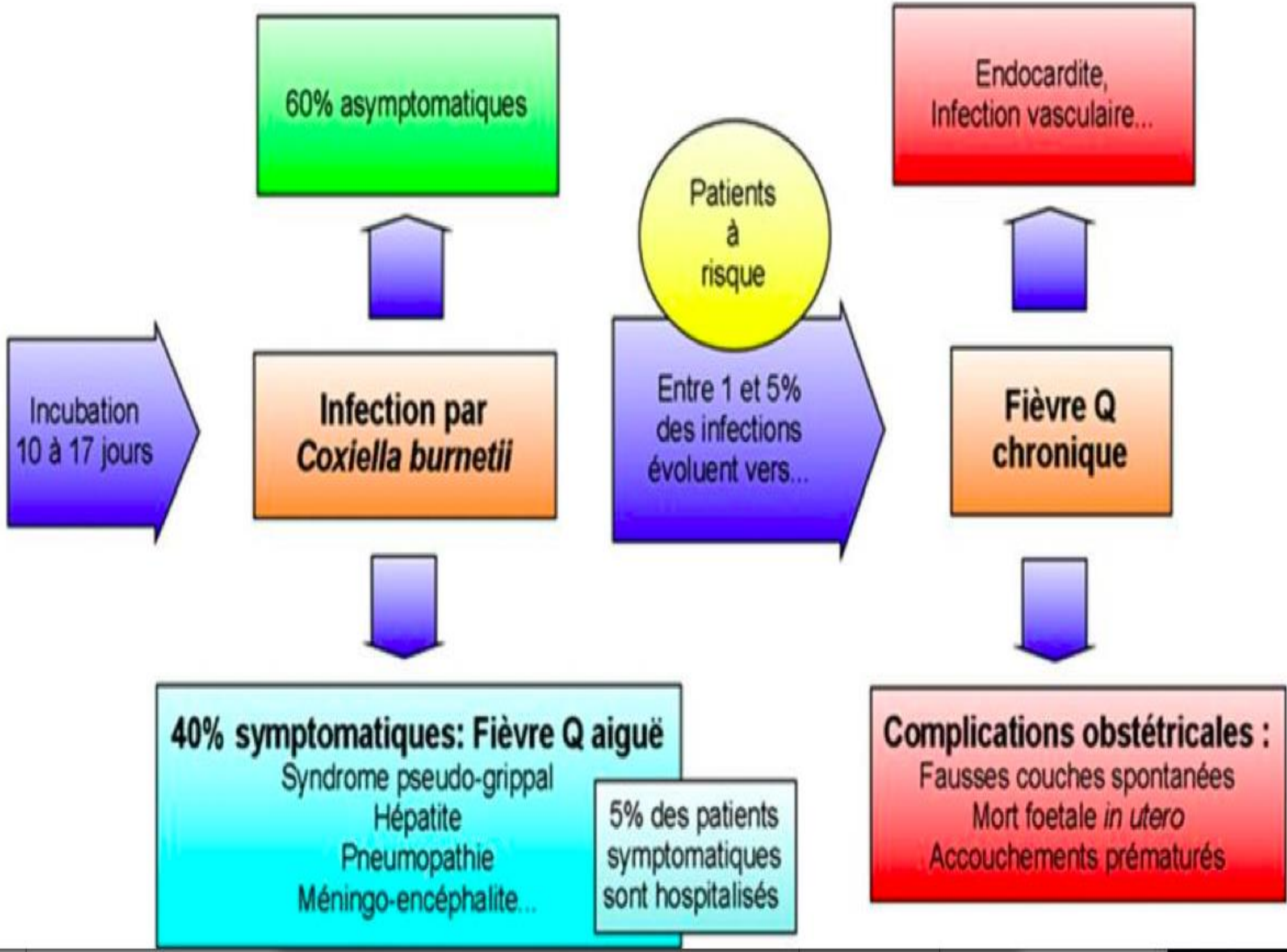


Manifestations cliniques

Les Hollandais entrent dans la danse…

C' était très français ….




60% asymptomatiques
Endocardite,
Infection vasculaire...
Patients
à
risque
Incubation
10 à 17 jours
Infection par
Coxiella burnetii
Entre 1 et 5%
des infections
évoluent vers...
Fièvre Q
chronique
40% symptomatiques: Fièvre Q aiguë
Syndrome pseudo-grippal
Hépatite
Pneumopathie
Méningo-encéphalite...
5% des patients
symptomatiques
sont hospitalisés
Complications obstétricales :
Fausses couches spontanées
Mort foetale in utero
Accouchements prématurés

Manifestations cliniques « classiques »
Fièvre Q aiguë

- Incubation 10 à 17 j
- 40% des patients symptomatiques
- Syndrome fébrile isolé
  - Pseudogrippal (2 à 14j)
- Pneumonie :
  - Céphalées
  - Toux sèche
  - Absence d'hyperleucocytose ..
- Atteinte hépatique

Manifestations aiguës « inhabituelles »

- Atteintes cardiaques
- ADP
- Manifestations neurologiques
  - Méningite, encéphalite, PRN, névrite optique
- Panniculite (diagnostic différentiel lymphome)
- Manifestations cutanées
  - Vascularite
  - Rash, érythème …

Tableau 2
Formes cliniques chez 1070 patients atteints de fièvre Q aiguë

	Fréquence (%)
Fièvre isolée	14
Hépatite	40
Pneumopathie	17
Pneumopathie + hépatite	20
Analyse du LCR	4
Méningite	0,5
Méningo-encéphalite	1
Péricardite	1
Myocardite	1
Indéterminée	3

D'après Raoult et al. [32].

(Million M Med Mal Inf 2009;39:82–94)

Manifestations biologiques

- Thrombopénie
- TCA allongé
- AC circulant
- Ac antiphospholipides
  - élévation + fréquente + valvulopathie
  - FDR de progression vers forme chronique
  - + fièvre Q aiguë :
    - IgG ACL > 100 unités, RR endocardite = 24,9 (IC 95% 4,5-140,2; p=0,02)

(Million M Clin Infect Dis 2013;57:57-64
Million M Clin Infect Dis 2016;62:537-44)

Fièvre Q chronique (1)

- 1 à 5% des formes aiguës
- Parfois +sieurs années après forme aiguë
  - 75% < 6 mois
- FDR :
  - valvulopathie, prothèse valvulaire cardiaque, anévrisme des gros vaisseaux, ou prothèse vasculaire
  - grossesse
  - ID
- Diagnostic
  - IgG phase 1 ≥ 800

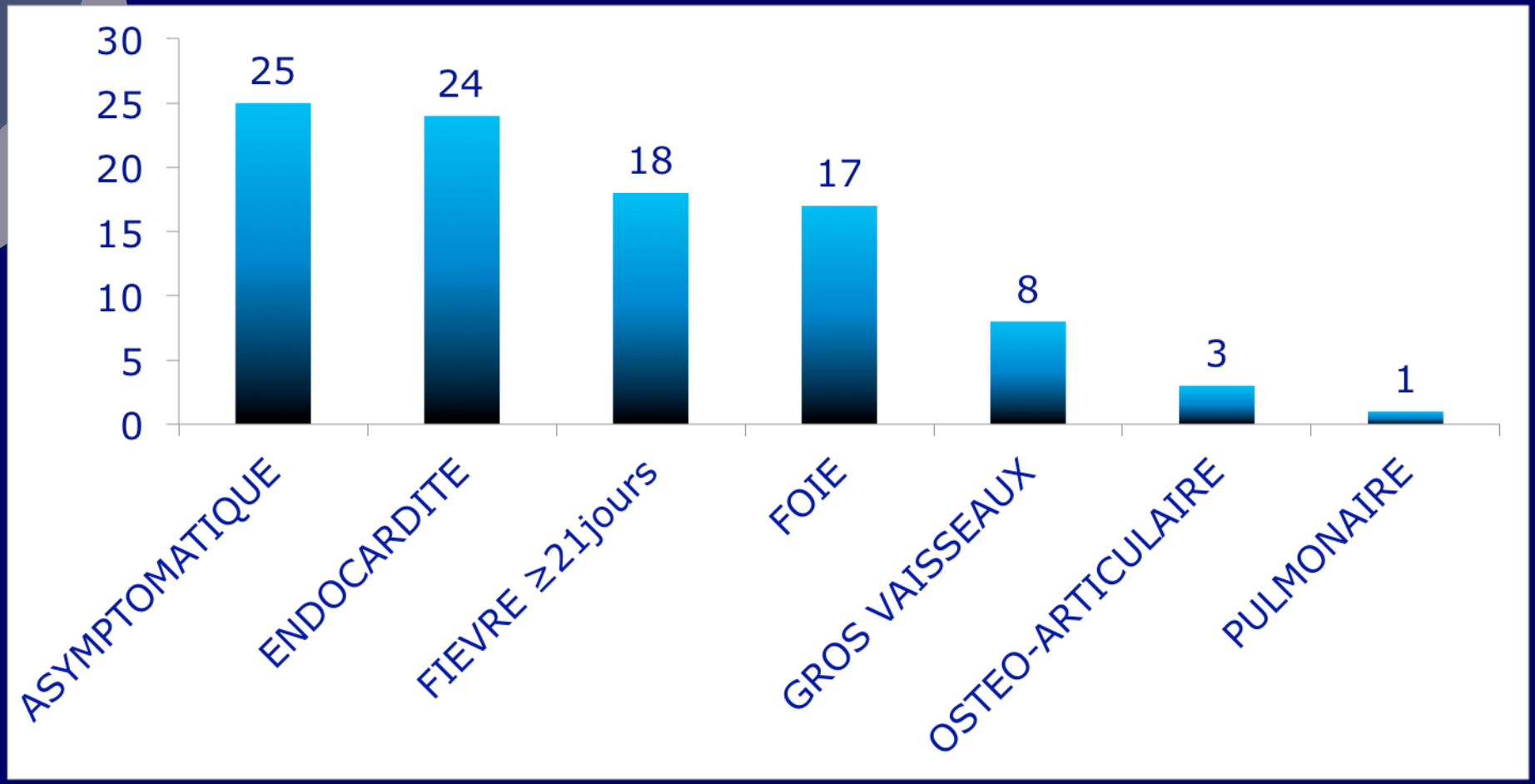
Fièvre Q chronique (2)

- Endocardite : 27 à 73% des formes chroniques
  - Mortalité 65% sans ttt, 8% + ttt
  - Diagnostic des endocardites à hémocs négatives
  - Mitrale 59%, aortique 53%, tricuspide 5%, multivalvulaire 17%
  - 15% AVC
  - Insuff cardiaque 50%
  - Végétation visible 28%

Fièvre Q chronique (3)

- Infections d'anévrisme ou de prothèse vasculaire 9%
  - Mortalité 25%
- Fièvre prolongée …
- Atteintes ostéoarticulaires

Manifestations cliniques FQ chronique 99 patients, IgG de phase 1 ≥ 800



(Laterza F JNI Tours 2012)

Fièvre Q et grossesse (1)

- Évolution défavorable en l'absence de ttt > 80% des cas

  FCS, mortalité périnatale, petit poids de naissance, malformations ?
- 1er trimestre de la grossesse +++
- Dépistage en zone à risque ??

Fièvre Q et Grossesse (2) à Limoges …

- 2007 – 2012 : 30 patientes traitées ($1,9/10^3$)
  - 26 FQ aiguës
    - évolution vers une forme chronique 8%
  - 4 FQ chroniques
  - 22 traitement *ante partum*
- Complications obstétricales 66%
  - Mort fœtale 10%
  - Accouchement prématuré 31%
  - Petit poids de naissance 27%
- 8 grossesses ultérieures sans réactivation

(Coste Mazeau P Arch gynecol Obstet 2015)

Grossesse (3)

- Mais …
- Pas plus de risque au Danemark …
- Ni en Hollande …
- Intérêt du cotrimoxazole remis en cause en Allemagne
- Rôle de la souche bactérienne ?
  - Plasmides différents

(Nielsen SY. BMC infectious diseases **2013**; 13:87
van der Hoek W,. BMC infectious diseases **2011**; 11:44
Boden K. BMC infectious diseases **2012**; 12:359
(Angelakis E Eur J Clin Microbiol Infect Dis **2013**; 32:361–8.)

III- Diagnostic

Journal of Infection (2012) **64**, 247–259

Journal of Infection (2012) **65**, 102–108

Journal of Infection (2012) **65**, 362–376

ELSEVIER

www.elsevierhealth.com/journals/jinf

LETTERS TO THE EDITOR

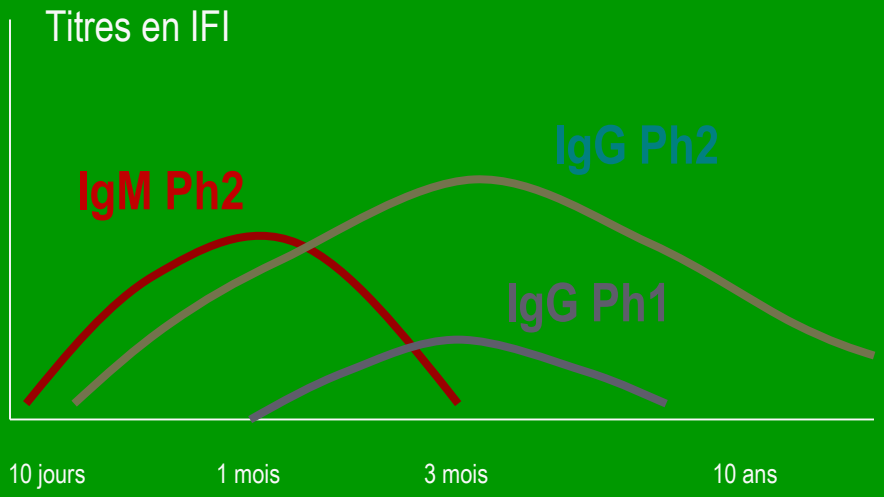
Defining chronic Q fever: A matter of debate

for Q fever endocarditis, are applied to Dutch proven

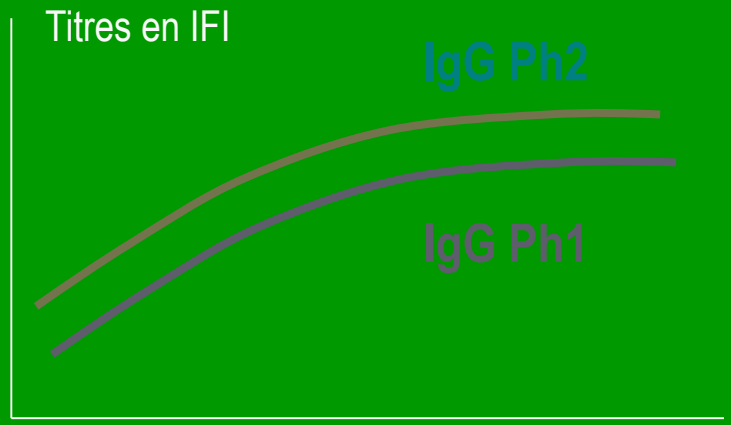
Diagnostic sérologique chez l'homme

Immunofluorescence indirecte

Fièvre Q aiguë :
IFI : IgG2 ≥ 200 et IgM ≥ 50
Fièvre Q chronique :
IgG1 ≥ 800



Infection aiguë avec ou sans clinique (primo-infection) : IgM et IgG ph2



Maladie chronique : IgG ph1 élevés

Source : E. Rousset, ANSES

PCR

- Dans le sang, sensibilité faible (endocardite 33%)
- Non utilisable si IgG phase I > 25.600
- Critère majeur d'endocardite
- Valves ou tissus

(Fenollar F. Journal of clinical microbiology **2004**; 42:4919-4924.
Kampschreur. Clinical and vaccine immunology **2012**; 19:787-90)

Diagnostic de fièvre Q chronique

Table 5 Dutch consensus guideline on chronic Q fever diagnostics.

Proven chronic Q fever	Probable chronic Q fever	Possible chronic Q fever
1. Positive *C. burnetii* PCR in blood or tissue[a] OR 2. IFA ≥ 1:1024 for *C. burnetii* phase I IgG AND – definite endocarditis according to the modified Duke criteria[29] OR – proven large vessel or prosthetic infection by imaging studies (^{18}FDG-PET, CT, MRI or AUS)	IFA ≥ 1:1024 for *C. burnetii* phase I IgG AND one or more of following criteria – Valvulopathy not meeting the major criteria of the modified Duke criteria[29] – Known aneurysm and/or vascular or cardiac valve prosthesis without signs of infection by means of TEE/TTE, ^{18}FDG-PET, CT, MRI or abdominal doppler ultrasound – Suspected osteomyelitis or hepatitis as manifestation of chronic Q fever – Pregnancy – Symptoms and signs of chronic infection, such as fever, weight loss and night sweats, hepato-splenomegaly, persistent raised ESR and CRP – Granulomatous tissue inflammation, proven by histological examination – Immunocompromised state	IFA ≥ 1:1024 for *C. burnetii* phase I IgG without manifestations meeting the criteria for proven or probable chronic Q fever

Abbreviations: CT, computer tomography; IFA, immunofluorescence assay; TEE, transesophageal echocardiography; TTE, Transthoracic echocardiography.

[a]In absence of acute infection.

(Kampschreur LM, Emerg. Infect. Dis. 2012; 18: 563-70).

Recommandations du CNR

Table 2 Definition of Q fever endocarditis (adapted from Li et al.).

A. Definite criterion

Positive culture, PCR, or immunochemistry of a cardiac valve.

B. Major criteria

Microbiology: positive culture or PCR of the blood or an emboli or serology with IgGI antibodies ≥6400

Evidence of endocardial involvement:

Echocardiogram positive for IE: oscillating intra-cardiac mass on valve or supporting structures, in the path of regurgitant jets, or on implanted material in the absence of an alternative anatomic explanation; or abscess; or new partial dehiscence of prosthetic valve; or new valvular regurgitation (worsening or changing of pre-existing murmur not sufficient).

Pet-scan showing a specific valve fixation and mycotic aneurism.

C. Minor criteria

Predisposing heart condition (know or found on echography)

Fever, temperature > 38 °C

Vascular phenomena, major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm (see at Pet-scan), intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhages, and Janeway's lesions.

Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roths spots, or rheumatoid factor.

Serological evidence: IgGI antibodies ≥800 <6400

Diagnosis definite

1) 1A criterion
2) 2B criteria
3) 1B criterion, and 3C criteria (including 1 microbiology evidence, and cardiac predisposition)

Diagnosis possible

1) 1B criterion, 2C criteria (including 1 microbiology evidence, and cardiac predisposition)
2) 3C criteria (including positive serology, and cardiac predisposition)

Raoult D. The Journal of infection **2012**; 65:102–8.

Diagnostic d'une infection vasculaire

Table 3 Criteria for diagnosis of Q fever vascular infection.

A. Definite

Positive culture, PCR or immunochemistry of an arterial samples (prosthesis or aneurism) or a periarterial abscess or a spondylodiscitis linked to aorta.

B. Major criteria

Microbiology: Positive culture, PCR of the blood or emboli, or serology with IgGI antibodies ≥6400

Evidence of vascular involvement:

CT-scan: aneurism or vascular prosthesis + periarterial abscess, fistula, or spondylodiscitis.

Pet-san specific fixation on an aneurism or vascular prosthesis.

C. Minor criteria

Serological IgGI ≥800 <6400

Fever, temperature >38 °C

Emboli

Underlying vascular predisposition (aneurism or vascular prothesis)

Diagnosis definite

1) A criterion

2) 2B criteria

3) 1B criterion and 2C criteria (including microbiology and vascular predisposition)

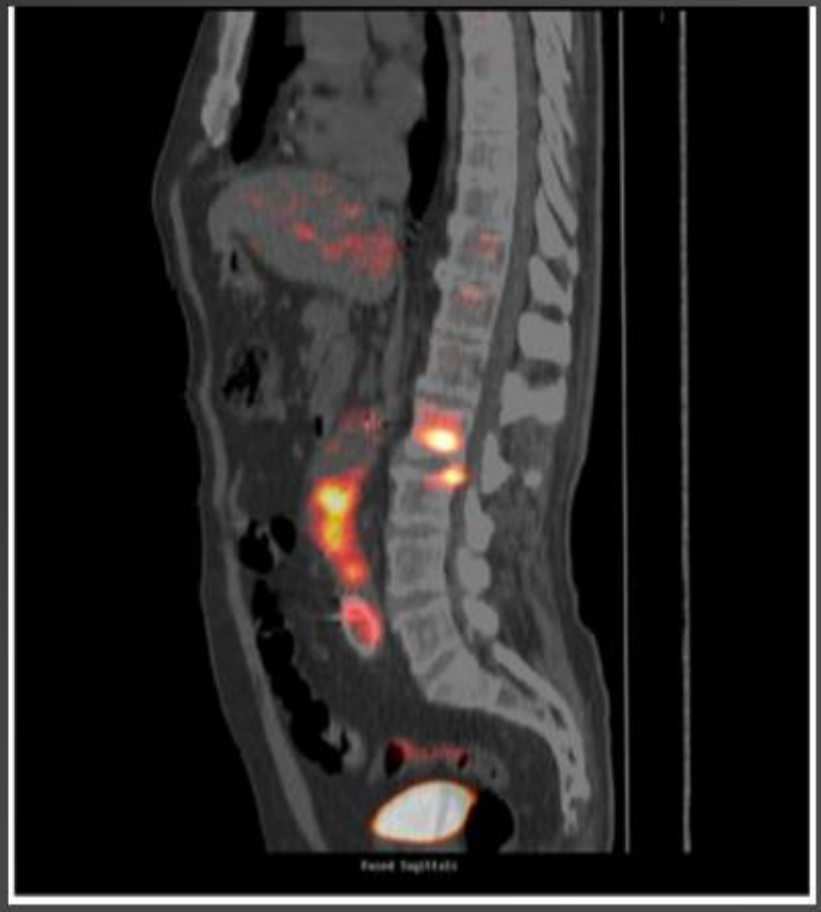
Diagnosis possible

Vascular predisposition, serological evidence and fever or emboli.

Raoult D. The Journal of infection **2012**; 65:102–8.

Quel bilan ? Fièvre Q aiguë

- **ETT initiale : non systématique**
  - **Âge > 50 ans**
  - **Âge > 40 ans et IgG phase 1 ≥ 800**
  - **Facteur de risque connu (valvulopathie, prothèse valvulaire)**
  - **Auscultation anormale**
- TDM si prothèse vasculaire ou anévrysme
- 18-FDG-TEP/TDM si prothèse vasculaire cardiaque ou anévrysme
- **Dosage Ac anticardiolipines si valvulopathie**
- **Surveillance sérologique**
  - **Fièvre Q aiguë sans FDR : M3 et M6 et stop si pas d'IgG phase 1 ≥ 800**
  - **Fièvre Q aiguë + FDR : M3, M6, M12**



1. van Assen. Journal of vascular surgery **2007**; 46:372.
2. Merhej V, Comparative immunology, microbiology and infectious diseases **2012**; 35:45–9.

Prise en charge
Infection aiguë

- Guérison spontanée en 2 semaines
- Pas de traitement si diagnostic après la guérison (clinique = RAS)
- Doxycycline : 200 mg/j
- Durée : 14 – 21 jours
- Nouveaux macrolides (bactériostatiques)

Prise en charge
Endocardite et infection vasculaire

- Doxycycline +hydroxychloroquine
- Durée :
  - Au moins 18 mois
- Surveillance sérologique
  - Si diminution de IgG 1 < 1/800 : Stop
  - Si pas de diminution
    - Continuer pendant 3 ans

Prise en charge
Traitement « prophylactique »

- Si diagnostic d' infection aigue
  - Et pas de critère pour une infection chronique
  - Et IgG Phase I ≤ 800

- => Echographie cardiaque
  - Si bicuspidie ou autre anomalie valvulaire
  - => Doxycycline + hydroxychloroquine : 12 mois

Fièvre Q aiguë et FDR d'évolution vers une forme chronique

- Ac antiphospholipides +++
- Immunodépression …
- Hydroxychloroquine + doxycycline
  - Suivi sérologique
  - + surveillance APL

FQ et Grossesse

- Niveau de preuve très faible
- Éviction des femmes enceintes dans un élevage
- Rechercher une FQ chez une femme enceinte fébrile dans un contexte d'épizootie ou d'épidémie
- Risque pour les grossesses
  - Actuelle
  - Futures (Réactivation)
- Traitement :
  - Cotrimoxazole pendant toute la grossesse
    - 800/160 x 2/ j (au moins 5 semaines et jusqu'à au plus 2 semaines avant le terme) + Folates

(Carcopino X, Clin Infect Dis **2007**; 45:548-55)

Suivi des patients traités

- Suivi sérologique mensuel
  - Phase de début
- Concentrations sériques
  - Mensuels ?
  - En cas d' échec ?

Questions

- Quelle prise en charge ?
- Faut il chercher les facteurs de risque de chronicité dans tous les cas de FQ aiguë ?
- Quelle conduite à tenir chez la femme enceinte ?

→ **Recommandations du HCSP (avis du 23/12/2013)**

http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=401