

Revue générale

Fièvre Q : actualités diagnostiques et thérapeutiques

Q fever: Current diagnosis and treatment options

M. Million^{a,*}, H. Lepidi^{a,b}, D. Raoult^{a,b}

^a CNRS, UMR 6236, IRD 198, unité de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes, faculté de médecine, université de la Méditerranée, 27, boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France

^b Fédération de microbiologie, pôle des maladies infectieuses, CHU de la Timone, Marseille, France

Reçu le 5 mai 2008 ; accepté le 17 juillet 2008

Disponible sur Internet le 14 novembre 2008

Résumé

La fièvre Q est une zoonose ubiquitaire causée par l'agent pathogène *Coxiella burnetii* responsable de manifestations cliniques aiguës et chroniques. Sa prévalence géographique hétérogène semble surtout liée à la connaissance du clinicien et à la disponibilité d'un centre de référence. Son expression clinique polymorphe impose d'évoquer le diagnostic devant toute pneumopathie, hépatite, fièvre prolongée, endocardite n'ayant pas fait la preuve de son étiologie. Le diagnostic est surtout sérologique. Si la fièvre Q aiguë est le plus souvent d'évolution bénigne, l'endocardite est constamment fatale sans traitement. Le traitement est efficace et bien toléré, mais il doit être adapté à la forme aiguë ou chronique, à la présence d'une valvulopathie cardiaque, d'un anévrisme ou d'une prothèse vasculaire et d'une immunodépression, et à la situation particulière de la femme enceinte.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Q fever is a zoonotic disease caused by the ubiquitous pathogen *Coxiella burnetii* responsible for acute and chronic clinical manifestations. Its geographically heterogeneous prevalence seems mainly related to the clinician interest and the availability of a reference center. Its polymorphic clinical expression imposes reference to diagnosis in presence of pneumonia, hepatitis, prolonged fever or endocarditis with no proof of its etiology. The diagnosis is mainly serological. If acute Q fever is most often benign, endocarditis is constantly fatal without treatment. The treatment is effective and well tolerated, but must be adapted to the acute or chronic pattern, the presence of a heart valve disease, an aneurysm or a vascular prosthesis, an immunodeficiency and the specific problem of pregnancy.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : *Coxiella burnetii* ; Endocardite ; Fièvre Q ; Doxycycline ; Hydroxychloroquine

Keywords: Q fever; *Coxiella burnetii*; Doxycycline; Endocarditis; Hydroxychloroquine

1. Introduction

La fièvre Q est une zoonose ubiquitaire causée par *Coxiella burnetii* responsable de manifestations cliniques aiguës et chroniques [1]. La désignation fièvre Q (Q pour Query) a été retenue en 1935 suite à une épidémie de maladie fébrile dans un abattoir dans le Queensland, en Australie. Sa gravité potentielle en

fait une maladie à déclaration obligatoire aux États-Unis et sa haute infectiosité fait considérer *C. burnetii* comme un agent potentiel de bioterrorisme (classe B du CDC) [2]. Le spectre clinique comme les résultats de laboratoire au cours de la fièvre Q sont non spécifiques de sorte que la maladie n'est souvent diagnostiquée que si elle a été évoquée de façon systématique. La reconnaissance des cas dépend de l'intérêt du clinicien et de la disponibilité d'un laboratoire de référence [3]. Un point clé est de dépister systématiquement une atteinte valvulaire cardiaque afin de faire le diagnostic d'endocardite ou d'en prévenir la survenue.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : matthieumillion@gmail.com (M. Million).

2. Histoire naturelle de la maladie

Après une exposition habituellement respiratoire à *C. burnetii*, puis une incubation de dix à 17 jours, une personne non-immune va développer une primo-infection (Fig. 1). La plupart des patients symptomatiques vont alors guérir spontanément [4]. L'évolution vers une forme chronique et sa localisation anatomique dépendent de facteurs de l'hôte. Sans traitement, l'infection vasculaire ou l'endocardite conduisent au décès. Dans ces situations, un traitement bactéricide éradicateur est indispensable pour guérir la maladie [3].

3. Bactériologie

C. burnetii est une petite bactérie (0,3–1,0 µm) intracellulaire obligatoire Gram-négative colorable par la méthode de Gimenez, classée dans la subdivision gamma des protéobactéries [5]. *C. burnetii* entre dans la cellule (monocytes et macrophages) de façon passive par phagocytose et se multiplie dans le phagolysosome en environnement acide (pH à 4,5) où elle survit par la production d'enzymes à haut point isoélectrique, l'inhibition de la production de radicaux libres, la sécrétion de superoxyde dismutase et l'inhibition de l'étape finale de maturation du phagosome (fusion avec la cathepsine D) [6–8]. L'inhibition de l'apoptose est un facteur important de la virulence de *C. burnetii* [9,10]. La survie et la multiplication dans la vacuole acide protège la bactérie des antibiotiques [11]. L'alcalinisation du lysosome par la chloroquine rétablit l'activité bactéricide de la doxycycline [8].

C. burnetii présente un cycle de développement comportant une forme intracellulaire et une forme extracellulaire plus petite produite par pseudospore. Ces pseudospores métaboliquement inactifs sont extrêmement résistants dans le milieu extérieur (agents chimiques désinfectants, pH, température, dessiccation, pression osmotique) [12]. *C. burnetii* peut survivre 40 mois dans du lait conservé à température ambiante, deux ans à –20 °C et huit mois dans de la laine conservée à 20 °C [13].

L'hétérogénéité génétique est minime entre les souches de *C. burnetii* [5], cependant 30 génotypes différents ont été décrits [14]. Le génome de la première souche américaine *Nine Mile* a été séquencé et mesure 1 995 275 paires de base [15]. Le génome comprend un chromosome circulaire et un plasmide facultatif. Quatre plasmides ont été décrits [16,17] – QpH, QpDV, QpRS, QpDG. Des séquences du plasmide QpRS ont été mises en évidence dans le génome d'isolats sans plasmides [18] suggérant une intégration chromosomique. Glazunova et al. ont montré que le contenu plasmidique était corrélé au génotype chromosomique [14]. Une corrélation entre le génotype et les manifestations cliniques de l'infection aiguë a été retrouvée dans des modèles animaux [19] mais l'hypothèse selon laquelle certaines souches sont associées avec les endocardites n'a pas été confirmée [20].

À l'état naturel, lorsque la bactérie est isolée à partir de prélèvements animaux ou humains, *C. burnetii* exprime un antigène de phase I et a un potentiel d'infectiosité majeure. En laboratoire, après culture cellulaire ou sur des oeufs embryonnés, la perte partielle du lipopolysaccharide (LPS) secondaire à une délétion

chromosomique permanente résulte en une variation antigénique vers la phase II non virulente [2]. Cette variation antigénique analysée par sérologie est importante pour la différenciation entre fièvre Q aiguë et chronique [1].

4. Physiopathologie

Le contrôle immunitaire de *C. burnetii* dépend des lymphocytes T mais ne permet pas toujours l'éradication définitive de la bactérie [10]. Chez les vertébrés, l'infection aiguë conduit à la formation de granulomes témoins d'une réponse immunitaire locale efficace, c'est pourquoi *C. burnetii* est indétectable par PCR ou immunohistochimie dans ces lésions [3]. Dans la fièvre Q chronique, la réponse immunitaire étant inefficace, voire délétère, *C. burnetii* se multiplie dans les macrophages et est à l'origine d'une bactériémie prolongée malgré la forte concentration des trois classes d'anticorps (IgG, M et A de phase I et de phase II). Le taux de lymphocytes ainsi que le ratio CD4/CD8 sont diminués [21]. À ce stade, les biopsies de foie, de valve cardiaque ou d'anévrisme ne présentent pas de granulome mais une grande vacuole contenant *C. burnetii* [3]. L'interleukine 10 est fortement sécrétée dans la fièvre Q chronique, notamment par les monocytes des patients en rechute [22] et serait corrélé à un mauvais contrôle de la réplication bactérienne. Son inhibition par des anticorps restaure les propriétés bactéricides des macrophages [23].

Les travaux expérimentaux chez l'animal ont permis de mettre en évidence plusieurs facteurs de l'hôte ayant une influence sur l'infection à *C. burnetii*. Le rôle protecteur des hormones féminines (17β-œstradiol) a été démontré et pourrait expliquer pourquoi le sex-ratio est déséquilibré seulement après la puberté [24]. A contrario, les femelles animales en gestation ont plus de fièvre Q chronique et d'endocardite car *C. burnetii* persiste dans l'utérus, les glandes mammaires et peut être réactivé par d'autres gestations [25]. L'immunodépression est corrélée avec la gravité de l'infection au cours de la fièvre Q aiguë et elle favorise la fièvre Q chronique [26,27]. Une immunodépression expérimentale est responsable d'une réactivation chez des animaux apparemment guéris [28,29]. Le rôle des lymphocytes T est souligné par le fait que les souris athymiques développent toujours une infection chronique, ce qui n'est pas le cas pour les souris euthymiques [30]. Les lésions valvulaires expérimentales étaient déterminantes pour le développement d'une endocardite dans un modèle animal, indépendamment de la souche de *C. burnetii* [3,31].

La bactérie a une infectiosité majeure puisqu'une seule bactérie est suffisante pour provoquer une infection [32]. La taille de l'inoculum et la voie d'infection ont une influence sur la période d'incubation, la gravité et peut-être les manifestations cliniques de la maladie [33–35]. Chez l'animal, la voie respiratoire est associée à une pneumopathie et la voie intrapéritonéale à une hépatite [36].

5. Épidémiologie

La fièvre Q est ubiquitaire bien qu'aucun cas n'ait été diagnostiqué en Nouvelle-Zélande [3]. L'incidence annuelle de la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3413803>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3413803>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)