



Julie Delaloye<sup>1</sup>, Gilbert Greub<sup>2,3</sup>

## *Coxiella burnetii* et fièvre Q

***Coxiella burnetii* est une bactérie Gram négatif qui n'est généralement pas visible au Gram au vu de sa petite taille. La fièvre Q, provoquée par *Coxiella burnetii*, est une zoonose liée à l'exposition aux moutons et aux chèvres. L'infection peut être bénigne ou sévère, causant parfois même des endocardites.**

*Coxiella burnetii* est une bactérie Gram négatif qui n'est généralement pas visible au Gram au vu de sa petite taille. Ainsi, la coloration de Gimenez est préférée. Celle-ci colore les *Coxiella* en rose et contre-colore les cellules en bleu turquoise, grâce au vert de malachite. Les bactéries sont relativement petites de l'ordre de 0,5 à 1 micron de longueur pour environ 200 à 400 nanomètres de large. Ces bactéries initialement faussement classées dans l'ordre des *Rickettsiales* en raison de leur nature de bactéries intracellulaires strictes et de la documentation initiale d'une transmission par des tiques aux Etats-Unis sont en fait des bactéries appartenant au groupe des gamma-protéobactéries et présentent un certain degré de similarité en termes de séquence avec *Legionella pneumophila*, l'une de ses plus proches parentes.

Intracellulaire obligatoire, *Coxiella burnetii* présente deux stades de développement. Les «small cell variants» correspondent à une forme condensée résistante permettant la dissémination

de la bactérie sur de longues distances par le vent. L'autre stade, les «large cell variants» sont la forme répliquative. La résistance des «small cell variants» a été bien documentée et permet à cette bactérie de résister jusqu'à 40 mois dans du lait préservé à température ambiante et plus de deux ans à -20°C. Ces «small cell variants» sont également très résistantes à la dessiccation à différents biocides et à 30 minutes à 60°C [1]. Notons que *Coxiella burnetii* a la capacité à la fois de survivre au sein des lysosomes de pH acide des macrophages et des amibes et que cette compétence a été probablement acquise au cours de l'évolution lors de sa vie intracellulaire intramibienne.

Le génome de *Coxiella burnetii* de l'ordre de 2 Mb témoigne d'un certain degré d'évolution réductive. Des différences significatives existent entre les génomes séquencés à ce jour, ce qui explique probablement les différences dans le rôle pathogène des souches.

### Epidémiologie

La fièvre Q est une zoonose liée à l'exposition aux moutons et aux chèvres (Figure 1). Ces animaux excrètent généralement des bactéries dans le lait, dans les selles mais également un

nombre important de bactéries lors d'avortements dus à une infection placentaire. Le vent a été décrit comme mode de transmission notamment dans une étude épidémiologique effectuée à Marseille démontrant que le nombre de cas de fièvre aiguë corrèle avec les mois d'activité du mistral et non avec les périodes de naissance de moutons [2].

La maladie a été découverte lors d'une très large épidémie survenue à Brisbane en 1937. Plus récemment en France, des épidémies sont survenues suite à des expositions à des moutons et à des chèvres respectivement en Drôme provençale en 2000 et à Chamonix en juin 2003. Une épidémie a été également documentée à Briançon touchant 29 personnes suite à une exposition indirecte (dissémination par le vent) à partir d'animaux infectés tués dans un abattoir. En Hollande, une vaste épidémie a touché environ 4000 personnes [3]. En Suisse, deux épidémies ont été documentées. La première en 1983, qui a touché 415 personnes et qui est survenue dans le val de Bagnes [4]. Cette épidémie avait nécessité l'abattage des moutons touchés pour enrayer la transmission. Plus récemment, en 2010, une épidémie ayant touché 14 personnes a eu



Figure 1: La fièvre Q est une zoonose principalement liée à l'exposition aux chèvres et aux moutons infectés par la bactérie *Coxiella burnetii*. L'exposition peut être directe, par exemple lors des soins aux animaux, tontes des moutons ou en dormant dans une bergerie. L'exposition peut être aussi indirecte et une transmission par le vent a été documentée. © KROBS

- 1 Unité des soins intensifs, Hôpitaux valaisans, Sion
- 2 Institut de microbiologie de l'Université de Lausanne
- 3 Service de maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne



lieu dans la région de Forel-Lavaux [5]. Bien que le nombre de cas humains a pu être limité grâce aux mesures immédiates prises, plus d'un tiers des moutons d'un large troupeau comptant 1200 bêtes ont été touchés.

### Présentation clinique

La fièvre Q est souvent asymptomatique ou peu symptomatique sous la forme d'un syndrome grippal. Cependant, un nombre non négligeable de patients peut présenter une pneumonie atypique ou une hépatite aiguë. Cette infection initiale peut se compliquer d'une endocardite, d'infections de prothèse endovasculaire (prothèse aortique, par exemple), de fausses couches ou d'accouchements prématurés. Des hépatites chroniques et des infections ostéoarticulaires ont également été documentées.

Différents facteurs peuvent expliquer qu'un patient guérisse de la fièvre Q ou au contraire qu'il fasse une infection plus sévère. Ces facteurs incluent l'inoculum, la virulence de la souche, les modalités d'infection (digestif ou aéroporté) mais surtout des facteurs de l'hôte tels que des valvulopathies préexistantes, une immunosuppression, une grossesse ou des facteurs immunogénétiques. Notons à ce propos que la bactérie induit une diminution de la réponse Th1 avec une suppression de la production d'interféron-gamma lié à une augmentation de la production d'interleukine 10 par les macrophages infectés par *Coxiella*; ces macrophages vont également produire du TNF-alpha responsable de la réponse inflammatoire observée [6].

### Diagnostic

Le diagnostic se fonde principalement sur la sérologie et la PCR. La PCR peut être effectuée sur les organes infectés

(valves, placenta, biopsie hépatique, expectoration, ...). La sérologie se fait généralement par immunofluorescence à l'aide de deux types d'antigènes. Des antigènes de phase 1 obtenus par la multiplication des bactéries chez l'animal d'expérience. La phase 2 obtenue par culture cellulaire in vitro sur des cellules endothéliales. Les anticorps de phase 2 sont généralement positifs plus précocement et des titres en IgG supérieures à 1/200 ou en IgM supérieures à 1/50 signe généralement la fièvre Q aiguë. Les anticorps de phase 1 sont généralement très élevés, au-delà de 1/800, notamment lors d'infections endovasculaires. Ainsi, la valeur prédictive de la sérologie est excellente pour exclure une infection endovasculaire.

La PCR utilisée à Lausanne se base sur la technologie TaqMan [7]. Elle présente une sensibilité de 89% sur les échantillons de valve et peut être également appliquée à des sérums notamment en phase aiguë, avant la séroconversion ou chez des patients avec endocardite. Cependant, la PCR effectuée sur le sérum a une valeur prédictive négative médiocre au vu d'une sensibilité de l'ordre de seulement 20 à 30% environ lors d'endocardite.

### Traitement

Le traitement des infections dues à *Coxiella* se base principalement sur la doxycycline. Lors d'infection chronique, l'adjonction d'hydroxychloroquine permet d'améliorer l'efficacité de la doxycycline en abaissant le pH de la vacuole dans laquelle se trouve la bactérie *Coxiella*. Ainsi, le traitement d'une infection aiguë est de deux semaines de doxycycline en monothérapie tandis que celui d'une forme plus sévère associe un traitement de 2 × 200 mg de doxycycline à 3 × 200 mg d'hydroxychloroquine [8]. Lors d'endocardite ou

## *Coxiella burnetii* und das Q-Fieber

*Coxiella burnetii* ist ein gramnegatives Bakterium, das aufgrund seiner geringen Grösse in Gram-Färbung in der Regel nicht sichtbar ist. Bei dem Q-Fieber handelt es sich um eine Zoonose, die auf einen Kontakt mit Schafen und Ziegen zurückzuführen ist. Als Übertragungsweg wurde Wind genannt, was erklärt, weshalb sich aus der Anamnese oft keine Exposition gegenüber diesen Wiederkäuern ableiten lässt. Die Infektion kann leicht oder schwerwiegend verlaufen und manchmal sogar zu einer Endokarditis führen. Die Diagnose basiert hauptsächlich auf dem PCR-Verfahren (Polymerase-Kettenreaktion) und serologischen Untersuchungen. Eine Behandlung mit Antibiotika erfordert eine Kontrolle durch einen spezialisierten Infektiologen, wenn schwere Infektionen vorliegen (Endokarditis, Osteoarthritis, Uveitis, Hepatitis).

d'infection endovasculaire, un traitement prolongé est nécessaire, jusqu'à un minimum de 18 mois et jusqu'à une négativation de la sérologie. Des taux sanguins permettent de s'assurer de la compliance médicamenteuse et d'ajuster les doses pour obtenir des taux sanguins de l'ordre de 4 à 5 microgrammes par ml pour la doxycycline et environ 1 microgramme par ml pour l'hydroxychloroquine.

### Conclusion

La fièvre Q est une maladie zoonotique dont l'expression peut être bénigne mais également grevée de complications sévères et dont l'immunopathogénèse est marquée par des taux accrus des cytokines Il-10. Le diagnostic repose principalement sur la PCR et la sérologie. Le traitement par antibiotique dont la durée varie en cas d'infection aiguë versus chronique nécessite un suivi chez un infectiologue spécialiste.

Correspondance  
gilbert.greub@chuv.ch  
julie.delaloye@chuv.ch

### Références

- Minnick MF, Raghavan R. Developmental biology of *Coxiella burnetii*. *Adv Exp Med Biol*. 2012; 984: 231–48.
- Tissot-Dupont H, Torres S, Nezri M, Raoult D. Hyperendemic focus of Q fever related to sheep and wind. *Am J Epidemiol*. 1999 Jul 1; 150(1): 67–74.
- Delsing CE, Kullberg BJ, Bleeker-Rovers CP. Q fever in the Netherlands from 2007 to 2010. *Neth J Med*. 2010 Dec; 68(12): 382–7.
- Dupuis G, Petite J, Péter O, Vouilloz M. An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley. *Int J Epidemiol*. 1987 Jun; 16(2): 282–7.
- Bellini C, Magouras I, Chapuis-Taillard C, Clerc O, Masserey E, Peduto G, Péter O, Schaerrer S, Schuepbach G, Greub G. Q fever outbreak in the terraced vineyards of Lavaux, Switzerland. *New Microbes New Infect*. 2014 Jul; 2(4): 93–9.
- Honstetter A, Imbert G, Ghigo E, Gouriet F, Capo C, Raoult D, Mege JL. Dysregulation of cytokines in acute Q fever: role of interleukin-10 and tumor necrosis factor in chronic evolution of Q fever. *J Infect Dis*. 2003 Mar 15; 187(6): 956–62.
- Jaton K, Peter O, Raoult D, Tissot JD, Greub G. Development of a high throughput PCR to detect *Coxiella burnetii* and its application in a diagnostic laboratory over a 7-year period. *New Microbes New Infect*. 2013 Oct; 1(1):6–12.
- Raoult D, Houpikian P, Tissot Dupont H, Riss JM, Arditi-Djane J, Brouqui P. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch Intern Med*. 1999 Jan 25; 159(2): 167–73.