



HAL
open science

Épidémiologie des infections chroniques à *Coxiella Burnetii* sur l'île de la Réunion, une étude rétrospective de 2007 à 2015

Marie-Blandine Gottis

► **To cite this version:**

Marie-Blandine Gottis. Épidémiologie des infections chroniques à *Coxiella Burnetii* sur l'île de la Réunion, une étude rétrospective de 2007 à 2015. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01290818

HAL Id: dumas-01290818

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01290818v1>

Submitted on 18 Mar 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université de Bordeaux 2, UFR des sciences médicales,
Subdivision Océan Indien**

Thèse

Pour obtenir le titre de

Docteur en médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 février 2016

Par Marie-Blandine Gottis

Née le 3 février 1987

**Epidémiologie des infections chroniques à *Coxiella Burnetii* sur
l'île de la Réunion, une étude rétrospective de 2007 à 2015.**

Directeur de thèse : Professeur Eric Braunberger

Jury :

Président : Professeur Didier Neau

Rapporteur : Professeur Philippe Gasque

Membres invités : Dr Marie-Pierre Moiton

Dr Sébastien Leruste

Remerciements :

A Monsieur le Professeur Neau :

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury. Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

A Monsieur le Professeur Gasque :

Qui a accepté d'être le rapporteur de mon travail. J'espère que cette première thèse de médecine ne vous aura pas déçu. Je vous présente mes plus sincères remerciements.

A Madame la Docteur Moiton :

Qui m'a beaucoup aidé pendant la réalisation de ce travail, et qui me fait l'honneur d'accepter de participer à mon jury de thèse.

A Monsieur Le Docteur Leruste :

Qui a accepté remplacer un membre du jury malgré un court délai. Merci pour votre disponibilité.

A Monsieur le Professeur Braunberger :

Merci de m'avoir permis de réaliser ce travail, qui m'a beaucoup apporté tant au niveau professionnel que personnel. Pour votre enthousiasme et votre guidance tout au long de sa réalisation.

Aux patients de cette étude, aux secrétaires des différents services de maladies infectieuses, chirurgie thoracique, et des cabinets de cardiologie, aux différents spécialistes qui m'ont aidé dans ce travail.

A mes parents et mes frères et sœur, pour leur soutien durant ces longues années d'études.

A Maeva, ma coéquipière depuis l'externat, merci pour ton humour si particulier, et pour tous ces footings et longueurs de piscine pour décompresser en temps de partiels.

A Fanny, tu es là depuis notre premier jour sur l'île. L'internat et ces quatre belles années n'auraient pas été les mêmes sans toi.

A Steven, pour ton aide précieuse dans la relecture et la finition de ma thèse.

A Ciaran, pour ta présence durant ces cinq dernières années, et toutes celles à venir.

Table des matières :

Epidémiologie des infections chroniques à *Coxiella Burnetii* sur l'île de la Réunion, une étude rétrospective de 2007 à 2015.

Sommaire des figures	5
Glossaire.....	6
I/ Introduction :	7
1) La fièvre Q et <i>Coxiella Burnetii</i> , généralités et spécificités.....	7
• Cycle de développement	
• Variations de phase et virulence	
• Génome	
• Résistance dans l'environnement	
• Transmission	
• Dose infectante	
• Dissémination	
• Recherche de fièvre Q sur élevages, les recommandations	
• Bioterrorisme	
• Prévention primaire et secondaire	
• Expression clinique de la maladie.	
• Diagnostic biologique de la fièvre Q aiguë	
• Diagnostic d'endocardite à <i>Coxiella Burnetii</i>	
• Traitements	
2) La Réunion.....	17
• Généralités et populations	
• Elevage Caprin et bovin et culture réunionnaise	
• Prévalence de <i>Coxiella Burnetii</i> sur l'île de Réunion	
3) Fièvre Q humaine sur l'île de la Réunion et question de recherche.....	20
II/ Matériel et méthodes.....	21
• Type d'étude	
• Recrutement des patients	
• Recueil des informations en trois temps	
• Critères d'inclusion	
• Sérologies	
• Questionnaires	
• Méthode statistique	
• Guérison	
• Objectif principal	
• Objectifs secondaires	

III/ Résultats	24
1) Population étudiée	
2) Symptômes au diagnostic	
3) Diagnostic par imagerie	
4) Diagnostic biologique et histologique	
5) Traitements et effets secondaires	
6) Rechutes	
7) Suivi	
8) Critères anamnestiques	
9) Incidence de la maladie	
10) Qualité de vie	
IV/ Discussion.....	45
1) Quelle est l'incidence de la fièvre Q chronique à la Réunion ?	
2) La population est-elle semblable aux séries déjà étudiées ?	
3) La maladie s'exprime-t-elle de la même façon que dans les séries étudiées ?	
4) Les résultats d'imagerie et biologiques au diagnostic sont-ils équivalents ?	
5) Le traitement, ses effets indésirables, et ses résultats sont –il similaires aux chiffres métropolitains ?	
6) Suivi et Mortalité	
7) Quel rôle l'élevage et culture réunionnaise jouent 'ils ?	
8) Que peut-on conclure des questionnaires de qualité de vie?	
V/ Conclusion.....	55
VI/ Références.....	57
VII/ Annexes.....	62

Sommaire des figures :

Figures :

- Figure I : cycle de développement intracellulaire de *Coxiella Burnetii*..... 7
- Figure II : Moment du diagnostic de fièvre Q par rapport à la chirurgie..... 36

Cartes :

- Carte I : Carte de localisation des lieux de culte hindous, des élevages caprins et de l'abattoir à La Réunion..... 19
- Carte II : Statut sérologique vis à vis de la fièvre Q dans les fermes de ruminants (71 fermes, 2011–2012; Ile de la Réunion)..... 20
- Carte III Domiciliation des patients et fermes positives à *Coxiella Burnetii*. 41, 54

Histogrammes :

- Histogramme I : Comorbidités de la population étudiée en pourcentages..... 26
- Histogramme II : Symptômes au diagnostic..... 27
- Histogramme III : Effets indésirables du traitement médical (en %)..... 34
- Histogramme IV : Effets indésirables du traitement chirurgical (en %)..... 35
- Histogramme V : résultats du MOS SF 36 (en score sur 100 points)..... 43

Tableaux :

- Tableau I : Interprétation de la sérologie (CNR Marseille) 13
- Tableau II Guide diagnostique néerlandais pour le diagnostic de la fièvre Q chronique 14
- Tableau III et IV : Critères de Raoult pour le diagnostic d'endocardite à fièvre Q et d'infection vasculaire à fièvre Q..... 15
- Tableau V - Chômage et pauvreté : La Réunion 17
- Tableau VI : Antécédents de la population étudiée..... 25
- Tableau VII : résultats imagerie..... 28
- Tableau VIII : Résultats sérologiques, histologique et PCR initiaux..... 29
- Tableau IX : Résultats biologiques initiaux..... 30
- Tableau X : Comparaison des guides diagnostiques 31
- Tableau XI : Traitements et effets indésirables..... 33
- Tableau XII : Traitement chirurgical..... 34
- Tableau XIII : Diagnostic d'EI et de fièvre Q chronique par rapport à la chirurgie..... 35
- Tableau XIV : Rechutes..... 37
- Tableau XV : Suivi sérologique..... 38
- Tableau XVI : Etat aux dernières nouvelles..... 39
- Tableau XVII : Critères anamnestiques..... 40

Glossaire

- ACFA: Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire
- ADN : acide désoxyribonucléique
- AEG : Altération de l'état général
- Ag : Antigène
- angioTDM : Angiographie par tomodensitométrie
- ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation
- AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
- AVC : Accident Vasculaire Cérébral
- AVK : Anti Vitamine K
- BAV : Bloc Auriculo Ventriculaire
- BPCO : Broncho-pneumopathie chronique obstructive
- C.B : Coxiella Burnetii
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CNR : Centre National des Rickettsies
- CRP : Protéine C Réactive
- DGAL: Direction générale de l'alimentation
- EFSA : European Food Safety Authority
- E.I. : Endocardite Infectieuse
- ETT : Echographie Trans Thoracique
- ETO : Echographie Trans Oesophagienne
- FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
- HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire
- IC : Intervalle de Confiance
- IgG : Immunoglobuline G
- IgM : Immunoglobuline M
- IgT : immunoglobulines Totales
- LPS: liposaccharide
- NT pro BNP : N-terminal pro-brain natriuretic peptide / Peptide Natriurétique Cérébral
- NYHA : New York Heart Association (Classification Fonctionnelle)
- PCR : Réaction en chaîne par Polymérase (Polymerase Chain Reaction)
- PCT : Procalcitonine
- RVAo : Remplacement Valvulaire Aortique
- RVM : Remplacement Valvulaire Mitral
- PET scan : Tomoscintigraphie par Emission de Positons (TEP), PET scan pour « Positron Emission Tomography »
- TDM : Tomodensitométrie
- VCC : Vacuole Contenant Coxiella
- VCL : Variantes Cellulaires Grandes
- VCS: Variantes Cellulaires de petite taille, ou Small
- Vs. : Versus
- DS : Déviation Standard

I/ Introduction :

1/La fièvre Q.

La fièvre Q, ou Query (en anglais : « question », pour signifier le doute étiologique, diagnostique et thérapeutique depuis sa découverte) Fever, est une zoonose cosmopolite causée par la bactérie *Coxiella Burnetii*. Elle a été décrite pour la première fois en 1937 par Edward Holbrook Derrick, suite à une épidémie au sein des travailleurs d'un abattoir à Queensland, en Australie. ¹Elle a une distribution mondiale, à l'exception de la Polynésie Française et de la Nouvelle Zélande.²

- ***Coxiella Burnetii*, généralités et spécificités.**

Coxiella Burnetii est une bactérie à Gram négatif à développement intracellulaire obligatoire. Elle fut isolée puis décrite par deux équipes à qui elle doit son nom, vers la fin des années trente : E.H. Derrick & F. Macfarlane Burnet (Australie), et H.R.Cox & G. Davis au Rocky Mountain Laboratory aux USA.

Initialement associée au genre des Rickettsies, elle a été reclassée après analyse de la séquence du gène codant l'acide ribonucléique ribosomique 16S, dans la classe gamma des Protéobactéries, ordre Legionellales, famille Coxiellaceae.

- **Cycle de développement**

Elle présente un cycle de développement biphasique, avec des Variantes Cellulaires Grandes (VCL) (1µm) à une chromatine lâche et des Variantes Cellulaires de petite taille, ou Small (VCS) (0.2–0.5 µm) à une chromatine condensée. Les VCS sont extrêmement résistantes et stable dans le milieu extérieur et constituent la forme de transmission, les VCL constituent la forme métaboliquement active.

Dans l'organisme les VCS sont phagocytées par les macrophages et les monocytes de l'hôte. En né un compartiment phagolysosome-like, ou Vacuole Contenant Coxiella (VCC), qui grâce à une association particulière avec les lysosomes de la cellule, s'acidifie rapidement après l'internalisation (120 minutes en moyenne) au pH de 4,5. Cela permet une conversion des VCS en VCL. Il s'en suit une multiplication exponentielle des VCL durant 4 jours, où la vacuole s'étend et occupe une place dominante dans la cellule hôte (**Schéma1**).

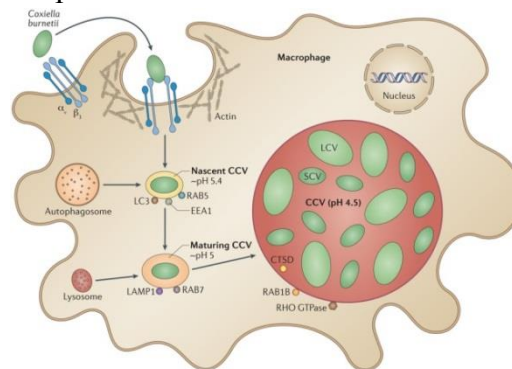


Figure I cycle de développement intracellulaire de *Coxiella Burnetii*.³

Les VLC se condensent ensuite en VCS de façon homogène lors d'une phase stationnaire. Puis la lyse de la cellule permettra une libération de la nouvelle génération de VCS dans le milieu extracellulaire. Ce développement intra cellulaire rend difficile son éradication.

- **Variation de phase et virulence**

Dans la nature, *C.burnetii* existe sous forme virulente, présentant à sa surface un liposaccharide (LPS) de phase I, en comparaison avec la forme obtenue en laboratoire par passage successifs sur des cultures cellulaires, affichant un LPS de phase II, non virulente³. Cette variation de phase correspond à la perte de l'antigène (Ag.) de phase I par modifications dans la composition et la structure des LPS de surface.⁴Une infection par *C.burnetii*, entrainera une réponse immunitaire importante contre les Ag. de Ph II à la phase aiguë. Lors de la phase chronique elle entrainera une réponse sérologique dirigée contre les Ag. de Ph I et II.

- **Génome :**

Le génome de *C.B.* est composé d'un chromosome et d'un plasmide. Selon les souches soit la taille du plasmide change, soit il est remplacé par un séquençage homologue. Selon la souche de *C.B.* impliquée, les symptômes présentés lors d'une épidémie de fièvre Q aiguë, ou les atteintes d'une fièvre Q chronique, peuvent varier; tout en sachant que tous les génotypes ont déjà été associés avec une endocardite.

- **Résistance dans l'environnement**

La bactérie survit à l'état de VCS dans le milieu extérieur. Elle présente une résistance notable à la chaleur, la dessiccation, et la pression. En milieu sec, elle peut survivre jusqu'à 6 mois dans du sang de cobaye séché à température ambiante, 2 ans dans des excréments de tiques desséchés, 150 jours dans le sol. En milieu humide, des durées de vie moins importantes mais non négligeables ont été retrouvées : 7 jours dans de l'eau ou du lait à température ambiante.⁵

- **Transmission**

Le réservoir naturel de *C. Burnetii* est très étendu, et comprend les ruminants, les carnivores domestiques, les mammifères sauvages, les oiseaux ainsi que les arthropodes, en particulier les tiques. Sa transmission se fait principalement de façon aérienne, par des aérosols d'élevages contaminés, surtout petits ruminants (chèvres).

Les animaux sont le plus souvent asymptomatiques, une infection s'exprimera principalement sous la forme d'avortements. Les bactéries sont excrétées dans les produits de parturition (placenta, sang, sécrétions vaginales), le lait, les selles, et de là, transmises par aérosols, favorisés par la présence de vent. Cette excrétion peut persister au moins un mois après l'épisode abortif (jusqu'à 3 à 5 mois).

Les caprins et les ovins sont plus sensibles à la fièvre Q abortive que les bovins. Les niveaux d'excrétion sont significativement plus élevés dans les élevages cliniquement infectés (avortements) que dans les troupeaux asymptomatiques.

La transmission de *C.B* par les produits alimentaires n'a pas été prouvée. L'EFSA et l'ANSES en 2010 ⁶ ont conclu à l'absence de risque « sérieux » de transmission de la fièvre Q par voie alimentaire :

« En conséquence, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, ..., considère le risque de maladie lié à l'ingestion de lait cru et de produits dérivés issus de ruminants infectés par C. Burnetii comme :

- *nul à quasi-nul (soit 0 à 1 sur une échelle de 10 niveaux) pour la population générale;*
- *minime (soit 2 sur une échelle de 10 niveaux) pour des personnes qui présentent des facteurs aggravants (femmes enceintes, patients souffrant de valvulopathie ou immunodéprimés) susceptibles de faire des complications.*

L'Anses n'estime pas nécessaire d'appliquer des mesures systématiques de pasteurisation du lait cru issu de troupeaux atteints de fièvre Q. »

- **Dose infectante**

Plusieurs études ont essayé de définir une dose infectante minimum chez des souris in vitro (de quelques bactéries seulement à 10^8 selon les études)^{7,8}. Dans l'état actuel des connaissances, les données suggèrent un effet-dose chez l'animal.

Une étude récente a essayé d'évaluer l'effet dose de l'exposition à *C.B.* chez les humains⁹. Les résultats montraient que la dose nécessaire pour 50% d'infection était de 1.18 bactéries, pour 50% d'infection symptomatique de 5.58 bactéries. La proportion d'infections symptomatiques variait avec la dose d'exposition. Cette étude démontre ainsi que la présence dans l'environnement d'un faible nombre de bactéries représente un risque sanitaire important.

- **Dissémination**

Le rôle du vent dans la propagation de ces aérosols et dans la transmission de la maladie a été évoqué, puis confirmé par plusieurs études dont « Wind in November, Q fever in December »¹⁰ par le CNR de Marseille qui a étudié l'influence du mistral sur des épidémies de fièvre Q dans le sud de la France. 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 avec une topographie et un climat favorisant.¹⁰

Une dissémination passive 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 fumier, ballots de laines... ; élargissant ainsi les distances potentielles entre source d'infection et cas contaminé.

- **Recherche de fièvre Q sur élevages, les recommandations :**

En 2013 le haut conseil de santé publique a rédigé des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la fièvre Q. Il a repris la note N2012-8188 (11/09/2012) de la Direction générale de l'alimentation (DGAL) ¹¹ afin d'effectuer des investigations dans des troupeaux caprins dès 3 avortements minimum en 7 jours ou moins dans un élevage, et dans les troupeaux bovins dès 2 avortements en 30 jours. Dans les suites de cas humains groupés de fièvres Q, la DGAL considère comme excréteur un élevage avec au moins un animal retrouvé avec une PCR supérieure à 10⁴ bactéries sur écouvillon vaginal. ¹²

- **Bioterrorisme**

Coxiella Burnetii, de par sa grande résistance dans le milieu extérieur et sa faible dose infectante, est considérée comme un agent potentiel de bioterrorisme. Néanmoins, le pourcentage important de sujets infectés asymptomatiques, la faible morbi-mortalité en cas d'infection aigue, et la longue incubation, en font un des moins bons candidats pour les armes biologiques. ¹³

C'est est un agent aéro-disséminable de risque biologique de classe 3 et sa grande virulence impose la manipulation de ses souches en laboratoire confiné de niveau L3, qui offre les capacités pour l'isolement des souches, leurs productions, la fabrication de réactifs antigéniques et de standards d'ADN et bactériens.

- **Prévention**

Le groupe de travail du haut conseil de la santé publique, recommande, après analyse bibliographique des articles disponibles ¹⁴ :

Prévention primaire :

Vaccination : Le Q-VAX®, seul vaccin disponible contre la fièvre Q, est utilisé en Australie depuis 1989. C'est un vaccin inactivé réalisé à partir de *C.B.* de phase I. Son utilisation est contre-indiquée en cas d'antécédent de fièvre Q (symptomatique ou non) en raison du risque de réaction anaphylactique. C'est pourquoi sa prescription impose la réalisation préalable d'une sérologie, d'un test intradermique et d'un interrogatoire précis sur les antécédents médicaux. C'est une vaccination unique, sans rappel. Il n'y a pas de recommandation en France, regardant la vaccination pour la fièvre Q. Le vaccin y est cependant disponible sous autorisation temporaire d'utilisation.

Autres mesures de prévention primaire :

- Education du public concerné (éleveurs, vétérinaires, patient porteurs de pathologie valvulaires, femmes enceintes...)
- Disposition appropriée des produits de parturition, du fumier, utilisation de procédures pour le lavement des vêtements possiblement contaminés
- Placement en quarantaine systématique d'un nouvel animal.

- Tests réguliers pour vérifier la prévalence de *C.B.*, éloignement des animaux des zones d'habitation.

Prévention Secondaire :

- L'apparition d'une fièvre chez une femme enceinte, susceptible d'avoir été exposée à une épidémie de fièvre Q, imposera la réalisation d'une sérologie. Cette sérologie ne doit pas être proposée aux femmes enceintes asymptomatiques.
- La réalisation systématique d'une sérologie chez les patients susceptibles d'être exposés à la fièvre Q et présentant des facteurs de risques (valvulopathies, prothèses valvulaires ou vasculaire, immunodépression, âge > 50 ans, femmes enceintes).
- Un contrôle sérologique systématique à 3 mois et 6 mois des patients ayant eu une sérologie compatible avec une fièvre Q aiguë. Si cette sérologie se normalise, la surveillance pourra être stoppée.
- Une surveillance échographique, clinique et sérologique à 3, 6 et 12 mois de patients ayant été diagnostiqués d'une fièvre Q aiguë avec facteurs de risques connus ou une auscultation anormale à l'examen. Le CNR de Marseille propose une bi-antibiothérapie préventive pendant 12 mois.²⁷
- Une information par le médecin du travail du public concerné.

- **Expression clinique de la maladie**

La fièvre Q aiguë se caractérise par une grande variabilité symptomatologique :

- Asymptomatique dans la plupart des cas (60%)³.
- Fièvre nue.
- Syndrome grippal : manifestation la plus fréquente.
- Pneumonie : bénigne le plus souvent, avec des modifications minimales à l'auscultation. Plus rarement : syndrome de détresse respiratoire aiguë, pleurésie. Radiographie du thorax non spécifique. La durée peut varier entre dix jours et deux à trois mois, et la mortalité est de 0.5 à 1.5%.
- Hépatite : ictère, fièvre, hépatomégalie.
- Autres, plus rares : Rash cutané, péricardite, atteinte méningée aseptique, anémie hémolytique, thyroïdite, pancréatite...
- Chez la femme enceinte, la fièvre Q aiguë peut être asymptomatique ou provoquer des complications obstétricales (fausse couche spontanée, prématurité, retard de croissance intra utérin).

L'incubation est de 2 à 6 semaines, et la durée des symptômes de 1 à 2 semaines en général mais peut s'étendre jusqu'à 6 semaines. Sans traitement, la guérison est habituellement spontanée. Elle est plus fréquente chez les adultes, et chez les hommes¹⁵. Elle semble avoir une expression différente en fonction de l'origine géographique, et de la saison³. L'expression clinique de l'infection aiguë à *C.B.* est spécifique à la souche de *C.B.* impliquée.¹⁶. Son incidence annuelle en France est de 2.5 cas /100000 habitants/an.¹⁷

Fièvre Q chronique :

Elle complique 1 à 5 % des cas aigus symptomatiques ou non selon les études, et se développe parfois de manière insidieuse pendant plusieurs mois à plusieurs années après l'infection, avec des symptômes non spécifiques, rendant le diagnostic difficile. Les patients les plus à risque de fièvre Q chronique sont les patients souffrant de pathologie valvulaire (valvulopathie, prothèse valvulaire) et vasculaire (anévrisme aortique/ prothèse vasculaire), les femmes enceintes, les personnes âgées de plus de 50 ans, et plus rarement, les personnes immunodéprimées.

L'atteinte la plus fréquente est l'endocardite (60-80%) suivie par l'atteinte des gros vaisseaux (anévrisme, greffes vasculaires) et des os.¹⁷ En France, C.B. est l'agent étiologique de 5 % des endocardites infectieuses, et la cause la plus fréquente des E.I. à hémocultures négatives.¹⁸ L'incidence annuelle de l'E.I. à fièvre Q en France serait de 1 cas /1000000 d'habitants/an environ¹⁹.

Les complications de la fièvre Q chronique sont sévères :

- Insuffisance cardiaque liée à la destruction valvulaire,
- Complications embolique : spléniques, cérébrales, pulmonaires, ostéoarticulaires.
- Complications rénales par atteinte glomérulaire.
- Décès si aucun traitement n'est instauré. Même avec un traitement adéquat, la maladie est associée à une mortalité de 10% à 5 ans²¹. Un délai dans le diagnostic aggrave le pronostic et augmente la mortalité de la maladie.

D'autres formes chroniques ont été décrites mais restent controversées : syndrome de fatigue chronique, hépatite chronique.

• Diagnostic biologique de la fièvre Q

La méthode diagnostique biologique de référence est la sérologie par immunofluorescence indirecte. Les antigènes sont produits par culture sur lapin pour la phase I, infectieuse, ou sur tapis cellulaire pour la phase II. Des taux d'IgG de phase II ≥ 200 associé à un taux d'IgM de phase II ≥ 50 par IFA sont considérés comme critères diagnostiques sérologiques d'une infection aiguë à *Coxiella Burnetii* ; un taux d'IgG de phase I ≥ 800 est considéré comme critère diagnostique majeur d'une fièvre Q chronique au niveau international. La VPP de ce seuil a été évalué à 98% dans une étude réalisée par Tissot et al.²⁰ La présentation d'antigènes spécifiques apparaît entre 7 et 15 jours suivant l'installation des symptômes en moyenne.

Depuis 2007, en cas d'endocardite à hémocultures négatives, la fièvre Q est systématiquement recherchée au CHU de la Réunion. De plus, s'il y a suspicion clinique, paraclinique ou per opératoire d'endocardite, les pièces opératoires sont envoyées systématiquement pour réalisation d'une PCR dans le but de retrouver le micro-organisme responsable.

Il faut savoir que les résultats d'un même échantillon peuvent varier d'un laboratoire à l'autre. Ci-dessous, un tableau récapitulatif des interprétations des sérologies par le Centre National de référence des Rickettsies.

Tableau I : INTERPRETATION DE LA SEROLOGIE (CNR Marseille)

Interprétation initiale d'une sérologie Fièvre Q	
IgG, M et A négatifs dans les 2 phases	Sérologie négative, à recontrôler 7 à 14 jours plus tard par un nouveau prélèvement
IgM phase II ≥ 50 isolés	Profil évocateur de fièvre Q aigue , mais possible faux positif . A confirmer (7 à) 14 jours plus tard par un nouveau prélèvement.
IgG phase II ≥ 200 Et IgM phase II ≥ 50	Profil sérologique en faveur d'une fièvre Q aigue . A confirmer dans 7 à 14 jours par un nouveau prélèvement. Pratiquer une échographie cardiaque trans-thoracique (ETT). Contrôle sérologique à 3 et 6 mois.
IgG phase I ≥ 800	Profil compatible avec une fièvre Q chronique (endocardite). Pratiquer une ETT et si négative ETO
IgG phase I ≤ 400 isolés (sans IgA/IgM)	Profil en faveur d'une cicatrice sérologique . Pas de contrôle ni suivi nécessaire.

Interprétation sur l'évolution d'une sérologie:	
Augmentation des IgG phase I de 0 à 400 en 2 mois	Suspicion d'évolution vers fièvre Q chronique . Refaire une sérologie dans un mois.
IgG phase I ≥ 800 pour la 1^{ère} fois	Profil compatible avec une évolution vers fièvre Q chronique (endocardite, infection vasculaire). Pratiquer une ETT et si négative ETO.
IgG phase I ≥ 800 sur le 1^{er} prélèvement et diminution de 2 dilutions des IgG(et/ou IgA) de phase I après 12 mois de traitement	Evolution du profil sérologique en faveur d'une efficacité du traitement.
IgG phase I ≥ 800 sur le 1^{er} prélèvement et diminution de moins de 2 dilutions des IgG(et/ou IgA) de phase I après 12 mois de traitement	Evolution du profil sérologique non satisfaisante. Vérifier les dosages molécules thérapeutiques.

L'amplification directe du génome de C.B. par PCR est possible en début d'infection, mais peut se négativer quand les anticorps IgG de phase II apparaissent. Elle est utilisée en pratique quand la fièvre Q est suspectée dans le cas de grandes épidémies. Dans l'endocardite, la PCR sur sang est une méthode complémentaire avec une faible sensibilité (respectivement de 33 % et 14 % respectivement).²¹ Cependant, une culture ou une PCR sanguine positive peuvent être considérées comme un critère majeur pour le diagnostic d'endocardite.²²

Une PCR positive sur une valve cardiaque après remplacement valvulaire est un critère diagnostique déterminant pour le diagnostic d'endocardite.

- **Diagnostic d'EI à CB :**

Le diagnostic d'endocardite est réalisé grâce à un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, et paracliniques. Un sous-diagnostic peut avoir des conséquences tragiques et de la même manière, un sur-diagnostic mènera à une iatrogénie importante. Depuis 1994, les critères de Duke²³ sont proposés en tant que guide diagnostique. Ils permettent de classer le diagnostic d'E.I. en tant que possible, certain ou exclu. A la suite de deux études en 1995 et 2002, ces critères ont été modifiés en considérant une sérologie positive à *Coxiella Burnetii* comme un critère majeur, permettant un meilleur screening de l'E.I à *Coxiella Burnetii*^{24 25}.

Jusqu'à récemment, des IgG de phase I supérieurs ou égaux à 800 associés aux critères diagnostics modifiés de Duke étaient internationalement acceptés pour le diagnostic d'endocardite à *Coxiella Burnetii*.

Suite à une large épidémie de fièvre Q aux Pays-Bas de 2007 à 2010, avec plus de 4000 cas de fièvre Q aiguës, et 284 cas de fièvre Q chronique recensés, une ligne de conduite diagnostique et thérapeutique a été publiée par le « Dutch Q Fever Consensus Group ». ²²

Tableau II Guide diagnostique néerlandais pour le diagnostic de la fièvre Q chronique

Proven chronic Q fever	Probable chronic Q fever	Possible chronic Q fever
1. Positive <i>C. burnetii</i> PCR in blood or tissue ^a OR 2. IFA \geq 1:1024 for <i>C. burnetii</i> 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 \geq 1:1024 for <i>C. burnetii</i> 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 \geq 1:1024 for <i>C. burnetii</i> 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.
^aIn absence of acute infection.

Ces critères permettent d'adapter la prise en charge thérapeutique (traitement ou surveillance), en fonction du classement du patient.

Suite à cette publication, Le Dr Raoult, du Centre National de Référence des Rickettsies à Marseille, expert dans le domaine de la fièvre Q, a publié un article ²⁶affichant son

désaccord avec les lignes de conduite exposées, et proposa alors de nouveaux critères diagnostics basés sur son opinion d'expert.

Tableau III et IV : Critères de Raoult pour le diagnostic d'endocardite à Fièvre Q et d'infection vasculaire à fièvre Q

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

<p>A. Definite criterion Positive culture, PCR, or immunochemistry of a cardiac valve.</p> <p>B. Major criteria Microbiology: positive culture or PCR of the blood or an emboli or serology with IgG1 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.</p> <p>C. Minor criteria Predisposing heart condition (know or found on echography) Fever, temperature $> 38^{\circ}\text{C}$ 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: IgG1 antibodies $\geq 800 < 6400$</p> <p><i>Diagnosis definite</i> 1) 1A criterion 2) 2B criteria 3) 1B criterion, and 3C criteria (including 1 microbiology evidence, and cardiac predisposition)</p> <p><i>Diagnosis possible</i> 1) 1B criterion, 2C criteria (including 1 microbiology evidence, and cardiac predisposition) 2) 3C criteria (including positive serology, and cardiac predisposition)</p>
--

Table 3 Criteria for diagnosis of Q fever vascular infection.

<p>A. Definite Positive culture, PCR or immunochemistry of an arterial samples (prosthesis or aneurism) or a periarterial abscess or a spondylodiscitis linked to aorta.</p> <p>B. Major criteria Microbiology: Positive culture, PCR of the blood or emboli, or serology with IgG1 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.</p> <p>C. Minor criteria Serological IgG1 $\geq 800 < 6400$ Fever, temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Emboli Underlying vascular predisposition (aneurism or vascular prosthesis)</p> <p><i>Diagnosis definite</i> 1) A criterion 2) 2B criteria 3) 1B criterion and 2C criteria (including microbiology and vascular predisposition)</p> <p><i>Diagnosis possible</i> Vascular predisposition, serological evidence and fever or emboli.</p>
--

Une des principales notions différenciant dans ces critères est la considération d'une PCR positive dans le sang comme critère défini d'infection pour le consensus néerlandais. D'autres divergences d'opinions impliquaient le terme « fièvre Q chronique », les termes hépatites chronique à fièvre Q, fièvre Q chronique et grossesse, le lien entre infections granulomateuses, immunodépression et fièvre Q chroniques.

En juillet 2015, un article visant à comparer ces deux protocoles diagnostics a été publié. Il concluait à une utilisation plus sûre et plus facile des critères du consensus néerlandais²², mais

un biais de sélection existait car les patients étaient recrutés en fonction des critères néerlandais.

- **Traitements¹⁴** :

Fièvre Q aigue :

- Pour la population générale asymptomatique : pas de traitement mais simple surveillance (voir prévention)

-Pour les patients symptomatiques sans facteurs de risque : un traitement par doxycycline à 200 mg/jour pendant 15 à 21 jours est recommandé. La roxithromycine, la clarithromycine, peuvent être des alternatives.

- Pour les enfants de moins de 8 ans, le cotrimoxazole pendant 15 à 21 jours est recommandé en raison des effets secondaires des tétracyclines et des quinolones dans ce groupe d'âge. Par contre, en cas d'atteinte sévère, on utilisera préférentiellement les cyclines.

-Pour les patients présentant des facteurs de risque avec sérologie positive, le CNR de Marseille propose un traitement de 12 mois associant doxycycline et hydroxychloroquine, permettant une prévention totale de l'endocardite dans une cohorte étudiée de 2007 à 2012²⁷.

- Pour les femmes enceintes symptomatiques uniquement, un traitement est indiqué (Grade B) par du cotrimoxazole pendant 5 semaines au moins, poursuivi jusqu'à 2 semaines après le terme (accord professionnel, hors Autorisation de mise sur le marché). Cependant, le niveau de preuve scientifique sur lequel se fonde cette proposition est faible et la balance bénéfice risque de l'indication et du choix des traitements doit être soigneusement évaluée en lien avec des spécialistes.

Fièvre Q chronique :

Non traitée ou traitée de façon insuffisante une fièvre Q chronique est associée une mortalité élevée, et des rechutes avec des conséquences délétères²¹.

En 1999 Raoult D et al. ²⁸ont démontré que le traitement par doxycycline 200mg par jour (taux plasmatique cible de plus de 5 µg/ml) associé à l'hydroxychloroquine 200mg trois fois par jour (pour une concentration plasmatique de 1 µg/ml) réduisait le nombre de rechutes ainsi que la durée du traitement à 18 mois minimum (vs. 4 ans antérieurement avec d'autres combinaisons). L'hydroxychloroquine (Plaquenil®) permet de restaurer le pouvoir antibactérien de la doxycycline en augmentant le pH du phagolysosome intracellulaire de 4.8 à 5.7, l'activité optimale de la doxycycline étant atteinte à un pH de 6,6.

Ce traitement est actuellement le traitement de référence pour l'EI à fièvre Q, et doit être appliqué pour une durée d'au moins 18 mois sur valve native, et de 24 mois minimum pour tout patient porteur de prothèse.²¹

Si il existe une contre-indication au Plaquenil, celui-ci pourra être substitué par de la Rifadine, ou de l'Ofloxacin avec cependant un risque de rechute supérieur à l'arrêt du traitement. Le traitement d'une fièvre Q chronique chez une femme enceinte n'est pas du tout codifié et nécessite un avis d'expert.

Dans 15 à 73% des cas selon les études, et en fonction de l'atteinte valvulaire et/ou vasculaire, le traitement médical sera associé à un traitement chirurgical.

2/ La Réunion :

- **Généralités et population**

La Réunion est une île volcanique du Sud-Ouest de l'Océan Indien ; elle fait partie des départements français d'outre-mer. D'une superficie de 2512 km², elle présente un relief escarpé en son centre, marqué par l'érosion, et une côte où se concentre la majorité de sa population. Y sont recensés 843 617 habitants, dont le plus gros bassin de population est situé sur l'arrondissement de Saint Pierre avec 303 046 habitants. C'est une population jeune avec 33% des habitants ayant moins de 20 ans, 54.3% entre 20 et 59 ans, et 12.7% plus de 60 ans.²⁹

Quarante-deux pour cent de la population vit en dessous du seuil de pauvreté, contre 14% en métropole. On y relève un taux de chômage élevé de 29% qui atteint 60 % chez les jeunes (Enquête Emploi 2013 à la Réunion, INSEE). Environ 150000 foyers perçoivent des prestations sociales (INSEE 2011), ce qui équivaut à environ 240 000 personnes.

Tableau V - Chômage et pauvreté : La Réunion bien au-dessus de la Métropole, en %

		La Réunion	France métropolitaine	
			Moyenne	Valeur maximale
Taux de pauvreté (2010)		42,0	14,1	24,1
Taux de chômage (2012)		28,5	9,8	14,5
Part des enfants vivant avec des parents sans emploi en 2009	Ensemble	36,7	9,3	18,0
	Famille monoparentale	67,1	31,1	50,6
	Famille avec deux parents	22,2	4,6	9,1

Sources : Insee, enquête revenus fiscaux et sociaux, recensements de la population, enquête emploi.

- **Elevage Caprin et culture réunionnais**

Elevage « d'arrière-cour »

De nombreuses familles réunionnaises pratiquent, pour obtenir un revenu supplémentaire, un élevage dit « d'arrière-cour », de caprins et volailles, destinés à une consommation alimentaire et religieuse. Une grande promiscuité entre le cabri (caprin) et ses propriétaires (et leur voisins) en résulte; la séparation entre ceux-ci ne se limitant parfois qu'à une cloison de tôle. Le prix d'un cabri se situe entre 250 euros et 500 euros, et constitue de ce fait un complément non négligeable pour le revenu familial.

Elevage réglementé

Le cheptel réunionnais « officiel » est estimé à environ 18000 chèvres reproductrices par la chambre d'agriculture de la Réunion. Depuis quelques années, avec en 2011 la création de l'ARSEC (Association Réunionnais des Sélectionneurs en Elevage Caprin), la chambre d'agriculture, et le CIRAD, promeuvent une professionnalisation de la filière, dans un but de régularisation de cet élevage d'arrière-cour et du respect des règles sanitaires.

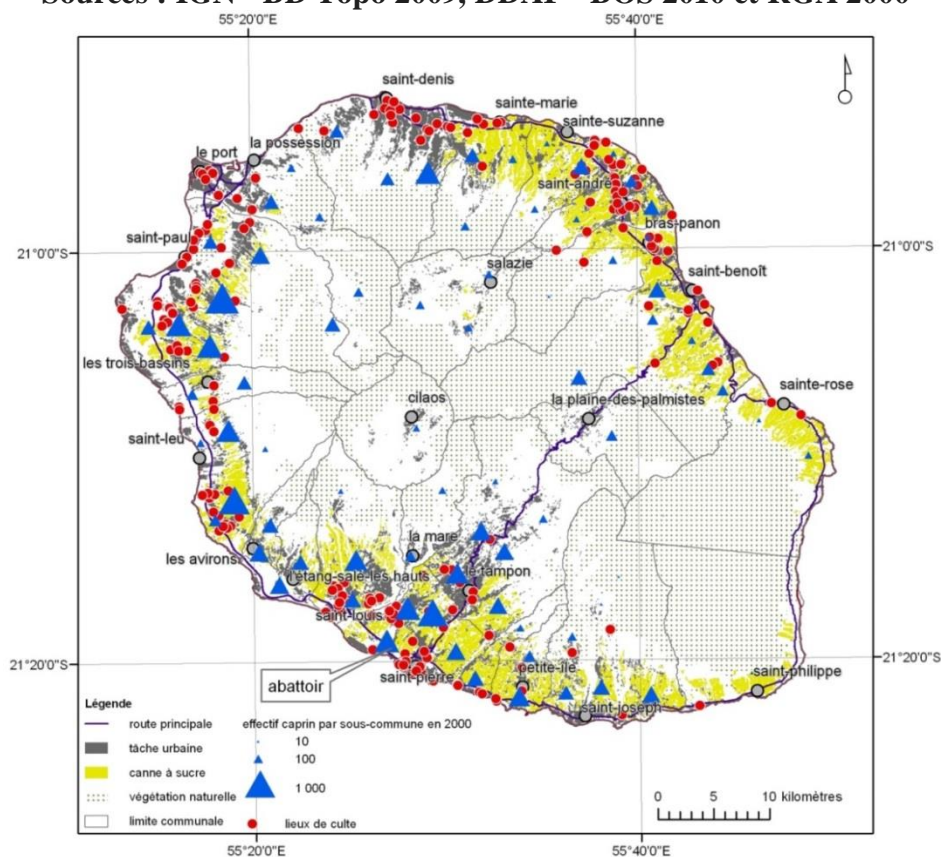
Rituels Malbars

La population réunionnais est caractérisée par un métissage important d'origines chinoise, malgache, indienne, mahorais, africain et européen. En découle une pluralité de religions pratiquées : catholicisme, protestantisme, hindouisme, islam, bouddhisme, etc.

Parmi celles-ci, la religion Malbar ou Tamoul (qui est un courant religieux de l'hindouisme), pratiquée par les « Malbars » (estimés entre 5% et 25% de la population selon les auteurs, sans sources fiables, le recensement n'incluant pas l'origine ethnique ou religieuse), descendants d'indiens originaires du Tamil Nadu, célèbrent de nombreux rites et fêtes au cours de l'année. Ceux-ci sont parfois très spectaculaires, pendant lesquels des sacrifices animaux, cabris ou coq, en offrande aux divinités, sont pratiqués. Ceci souvent par décapitation, sans sédation ou étourdissement préalable de l'animal^{30, 31, 32}. Voici à la page 18, une carte pour illustrer l'abondance de ces lieux de cultes et des élevages caprins (officiels) sur l'île.

En 2007, la préfecture de la Réunion a publié un arrêté pour réglementer ces sacrifices, en imposant la présence d'un vétérinaire sur les lieux des cérémonies, et contrôler le traitement des déchets, et s'est heurté à une vive opposition de la part de la population. Ces mesures ne sont toujours pas appliquées aujourd'hui.

Carte I
Carte de localisation des lieux de culte hindous, des élevages caprins
et de l'abattoir à La Réunion
Sources : IGN - BD Topo 2009, DDAF - BOS 2010 et RGA 2000



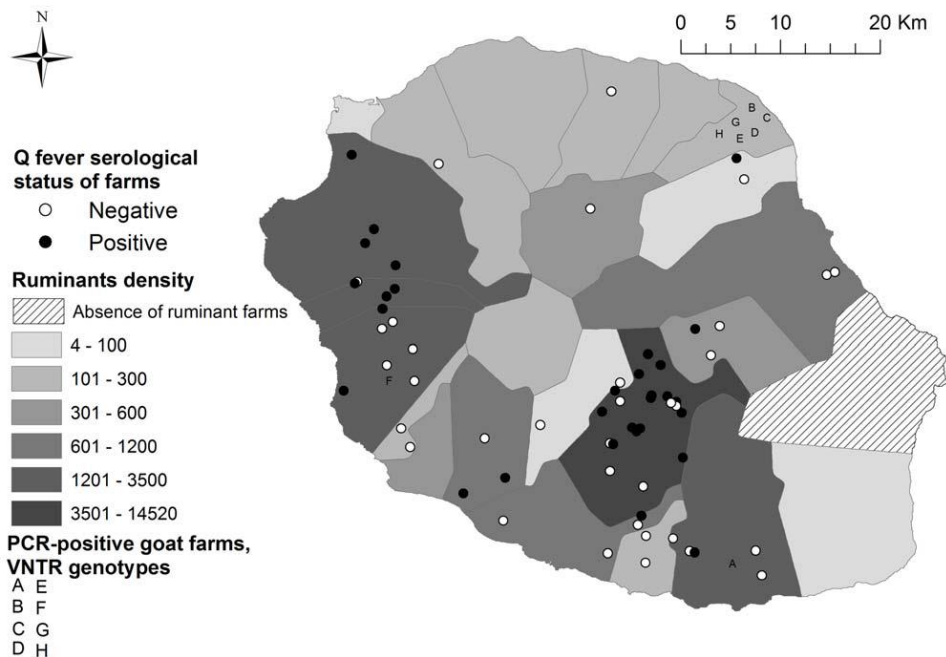
- Une étude sur l'état des lieux de la prévalence de *Coxiella Burnetii* dans les élevages caprin et bovin :

Une étude ^{33a} pour la première fois en 2012, essayé d'établir un état des lieux de la prévalence et des facteurs de risques de la fièvre Q chez les ruminants de l'île de la Réunion. Elle a été réalisée dans 71 fermes de l'île, sur une population totale de 516 ruminants femelles (245 vaches, 137 moutons et 134 chèvres), sélectionnées de façon aléatoire. Des échantillons sanguins, vaginaux, et de lait étaient prélevés et une sérologie ainsi qu'une PCR était réalisées :

- Des tiques furent prélevées et toutes étaient séronégatives.
- La PCR était positive pour 0.81% (95% IC 0–1.9) des écouvillons vaginaux de vaches, 4.4% (95% IC 0.9 – 7.8) pour les moutons et 20.1% (95% IC 13.3 – 26.9) pour les chèvres.
- La prévalence augmentait dans les fermes exposées aux vents dominants, où les visiteurs entraient plus librement (portage mécanique), où l'on n'observait pas de quarantaine pour l'admission d'un nouvel élément (ce qui n'est probablement pas réalisé dans la plupart des élevages individuels), et où les animaux ne passaient pas la nuit dans l'étable.

Ces résultats étaient inférieurs aux données européennes et africaines. Néanmoins, ils dévoilent l'endémicité de *Coxiella Burnetii* à la Réunion, et sa prévalence chez les ruminants,

atteignant jusqu'à 21% des cabris, ainsi que des facteurs de risques qui, mis à part l'exposition au vent, peuvent être relativement bien contrôlés.



Carte II : Statut sérologique vis à vis de la fièvre Q dans les fermes de ruminants (71 fermes, 2011–2012; Ile de la Réunion).³¹

3/ Fièvre Q chronique et Réunion, la question de recherche

A la Réunion, le premier cas humain signalé aux autorités sanitaires a été rapporté en juin 2007. Au CHD Felix Guyon, entre 2005 et le 22 juin 2007, sur 175 demandes de sérologies C.B, aucune n'était compatible avec une fièvre Q chronique, il en était de même au GHSR³⁴.

Le seul document disponible décrivant des cas de fièvre Q chronique était le travail de thèse du Dr M. Artagnan : « la fièvre Q une pathologie émergente à la Réunion ? »³⁴. Il décrit 6 cas de fièvre Q aigüe et chronique à la Réunion, diagnostiqués après juillet 2007, date à laquelle les deux sites du CHR ont modifiés leurs pratiques en recherchant systématiquement la fièvre Q en présence d'une endocardite à hémocultures négatives. Il ne pouvait conclure sur l'émergence de la fièvre Q à la Réunion, mais s'orientait plutôt vers un défaut de recherche de celle-ci. Ce travail de thèse retrouvait pour l'année 2008 un nombre d'endocardite à C.B de 4/800000 habitants, ce qui représentait 5 fois plus d'infections que dans le sud de la France où l'incidence est de 1/1000000 d'habitants. Cette différence pourrait selon lui être en partie expliquée par la forte prévalence de valvulopathies à la Réunion.

Depuis ce travail, rien de spécifique à la fièvre Q chronique n'a été réalisé. Il était donc intéressant d'effectuer une recherche épidémiologique sur plus d'un an, dans notre cas 8 ans, pour évaluer l'incidence de cette pathologie à la Réunion.

II/ Matériel et méthodes

- **Type d'étude :**

Etude épidémiologique descriptive de cohorte, rétrospective et observationnelle.

Ce type d'étude a été privilégié du fait de l'évolution lente et insidieuse de la fièvre Q chronique, un travail prospectif aurait en effet nécessité plusieurs années. Une étude rétrospective permettait tout à fait de répondre à nos objectifs.

- **Recrutement des patients :**

Le recrutement a été effectué dans les centres hospitaliers universitaires nord et sud de l'île, les patients traités pour une fièvre Q chronique étant susceptibles d'y avoir été adressés pour avis chirurgical ou infectieux.

Nous avons retrouvé les patients susceptibles d'être atteints de la pathologie en conjecturant les codages informatiques des dossiers hospitaliers, les sérologies positives des laboratoires, et la mémoire des infectiologues, cardiologues et chirurgiens thoraciques des deux centres.

- **Recueil des informations en trois temps :**

- Un premier temps sur consultation des dossiers informatiques, puis sur dossiers papiers si besoin, du CHU de la Réunion (Centre hospitaliers Nord et Sud)
- Dossier de consultation des cardiologues libéraux référents des patients, recherchant au niveau du suivi : l'observance, l'évolution écho cardiographique et clinique.
- Entretien téléphonique avec les patients pour compléter les données manquantes et évaluer leur état de santé actuel, à l'aide de deux questionnaires, détaillés plus bas.

- **Critères d'inclusion :**

- Patient diagnostiqué et traité pour une infection chronique à *Coxiella Burnetii*. Le diagnostic était établi sur :
 - la présence d'une endocardite répondant aux critères de Duke modifiés, ou avec aspect macroscopique d'endocardite si découverte per opératoire, ET une sérologie avec des IgGI >ou = à 800 et/ou une PCR sur valve réséquée positive à *C.B.*
 - La présence d'une infection de prothèse ou d'anévrisme aortique objectivée par un examen d'imagerie ET une sérologie avec IgG I >ou = à 800 ou PCR sang ou tissu positive à *C.B.*
 - La présence d'une pathologie cardiaque prédisposante ET une sérologie avec IgG > ou = à 800.
- Pris en charge à un moment donné sur l'île de la Réunion entre 01/01/2007 et 01/07/2015.
- Avant 2007, aucune sérologie n'était revenue compatible avec une infection chronique à fièvre Q sur les deux centres³⁴.

- **Sérologies :**

Le suivi sérologique des patients a été obtenu à partir du logiciel informatique Edgenet®, commun pour le CHU Nord et Sud depuis novembre 2014, mais avec des résultats qui étaient consultables de façon variable entre le Nord et le Sud pour les années antérieures.

- **Questionnaires :**

Ils ont été administrés au patient par moi-même par téléphone, en leur expliquant le but de notre étude et de l'anonymat de leurs réponses. Un accord verbal a été obtenu.

Nous avons créé un premier questionnaire qui permettait de compléter les éléments manquants concernant l'habitus dans les dossiers informatiques, ainsi que d'évaluer l'observance, la tolérance des traitements et la présence de signes cliniques actuels. Il est disponible en annexe.

Le second questionnaire était le **MOS SF-36** (nom complet en anglais est : Medical Outcome Study Short Form 36 item health survey) (en annexe 2). C'est un questionnaire générique permettant d'obtenir le point de vue des patients sur leur propre état de santé, utilisé dans des études de recherche clinique ou d'évaluation des traitements et des services médicaux. Il est utilisable dans des populations malades et non malades. Il n'est pas spécifique à la fièvre Q.

A l'origine en anglais, il a été adapté au français par Alain Leplège et ses collègues. Cette version est la seule autorisée dans les pays francophones.

Ce questionnaire est conçu pour une auto-administration à des personnes de plus de 14 ans, ou pour une administration par un interrogateur en personne ou par téléphone, et ne requiert que 5 à 10 minutes. Des études ne montrent pas ou très peu de différences dans les résultats entre une auto administration et une administration par téléphone^{35, 36}.

Ses 36 items évaluent 8 dimensions: activité physique, limitations dues à l'état physique, douleurs physiques, perception de la santé, vitalité, fonction sociale (vie et relation avec les autres), limitations dues à l'état psychologique, et bien-être psychique ainsi qu'une dimension particulière à savoir l'évaluation de la santé perçue comparée à un an auparavant.³⁷

Pour l'interprétation des données nous avons utilisé les « Scoring rules for the Rand 36-item healthsurvey version 1.0 » (voir annexe 3) qui avaient l'avantage d'être disponibles, et simples d'utilisation :

- Première étape : Un score de 0 à 100 (le score le plus haut étant en faveur d'un meilleur état de santé) est ensuite attribué à chaque item selon un tableau de codage
- Deuxième étape, groupement des items correspondants à chaque dimension et calcul d'une moyenne.

Les moyennes obtenues pour chaque dimension ont ensuite été comparées à celles de la population générale.³⁸

Un score moyen physique (PCS = Physical Composite Score) et un score moyen mental (MCS = Mental Composite Score) peuvent être calculés selon un algorithme établi, qui nécessite l'achat du « Manuel de l'utilisateur et guide d'interprétation des scores de la SF-36 Ed: Leplège, 2001 », que nous n'avons malheureusement pas réussi à obtenir.

- **Le suivi était assuré :**

- Par les médecins infectiologues des deux centres, à une fréquence différente selon le centre et les patients concernés. Les sérologies étaient prélevées pour la plupart dans les laboratoires des centres hospitaliers. Les kits utilisés ont été précisés dans l'introduction.
- Par les chirurgiens thoraciques du CHU Nord lors de consultations en vue d'une chirurgie, ou au décours.
- Par les cardiologues libéraux à une fréquence différente selon les patients.

- **Méthode statistique**

Une grille de données a été créée par le Dr. Braunberger et moi-même. Elle a nécessité plusieurs semaines de création et a évolué avec les dossiers consultés, les nouveaux éléments étant à chaque fois mis à jour pour les patients dont le dossier avait déjà été étudié.

Ce recueil de données et les entretiens téléphoniques (questionnaires) ont duré 4 mois, de juillet 2015 à fin octobre 2015.

Des tableaux statistiques ont été établis à partir de cette grille, avec le logiciel Excel 2010.

- **Guérison :**

La guérison était établie après avoir obtenu une sérologie avec IgGI <800, persistante sur 5 ans après arrêt des traitements, ou après avis auprès du CNR de Marseille.

- **Objectif primaire :**

Etudier l'incidence de la fièvre Q chronique ainsi que celle de l'endocardite à *Coxiella Burnetii* sur l'île de la Réunion depuis l'année 2007.

- **Objectifs secondaires :**

Evaluer les particularités de l'infection chronique à *Coxiella Burnetii* sur l'île de la Réunion, de son traitement, et de sa transmission.

III/ Résultats

1/ Population : Du premier janvier 2007 au 01/07/2015, 25 patients ont été inclus dans l'étude dont 15 hommes (60%) et 10 femmes (40%).

Ont été diagnostiqués : 1 patient en 2007, 6 patients en 2008, 1 patient en 2009, 1 patient en 2010, 4 patients en 2011, 2 patients en 2012, 1 patient en 2013, 5 patients en 2014, et 4 patients en 2015.

L'âge moyen était de 47,8 ans (51,5ans chez les hommes et 42,2 ans chez les femmes). Tous, sans exception, avait des antécédents de valvulopathie (n=21) ou de pathologie vasculaire (n=5), et 60% (n=15) des antécédents de chirurgie cardiaque ou vasculaire.

Cinquante-six pour cent (n=14) des patients étaient porteurs de matériel prothétique, dont 9 (64.3%) de matériel biologique et 6 (42.8%) de matériel mécanique (une patiente était porteuse d'un patch de péricarde bovin et d'un anneau physio 32).

Pour 44% (n=11) des patients, une origine rhumatismale était retenue pour leur valvulopathie.

L'appareil valvulaire aortique était atteint chez 12 patients (57% des patients porteurs de valvulopathie), tandis que l'appareil mitral l'était chez 13 (62%) d'entre eux. Plusieurs valvulopathies étaient retrouvées chez 33% (n=7) des patients.

Cinq patients avaient un antécédent d'endocardite. Deux patients seulement un antécédent d'immunodépression, sept de diabète.

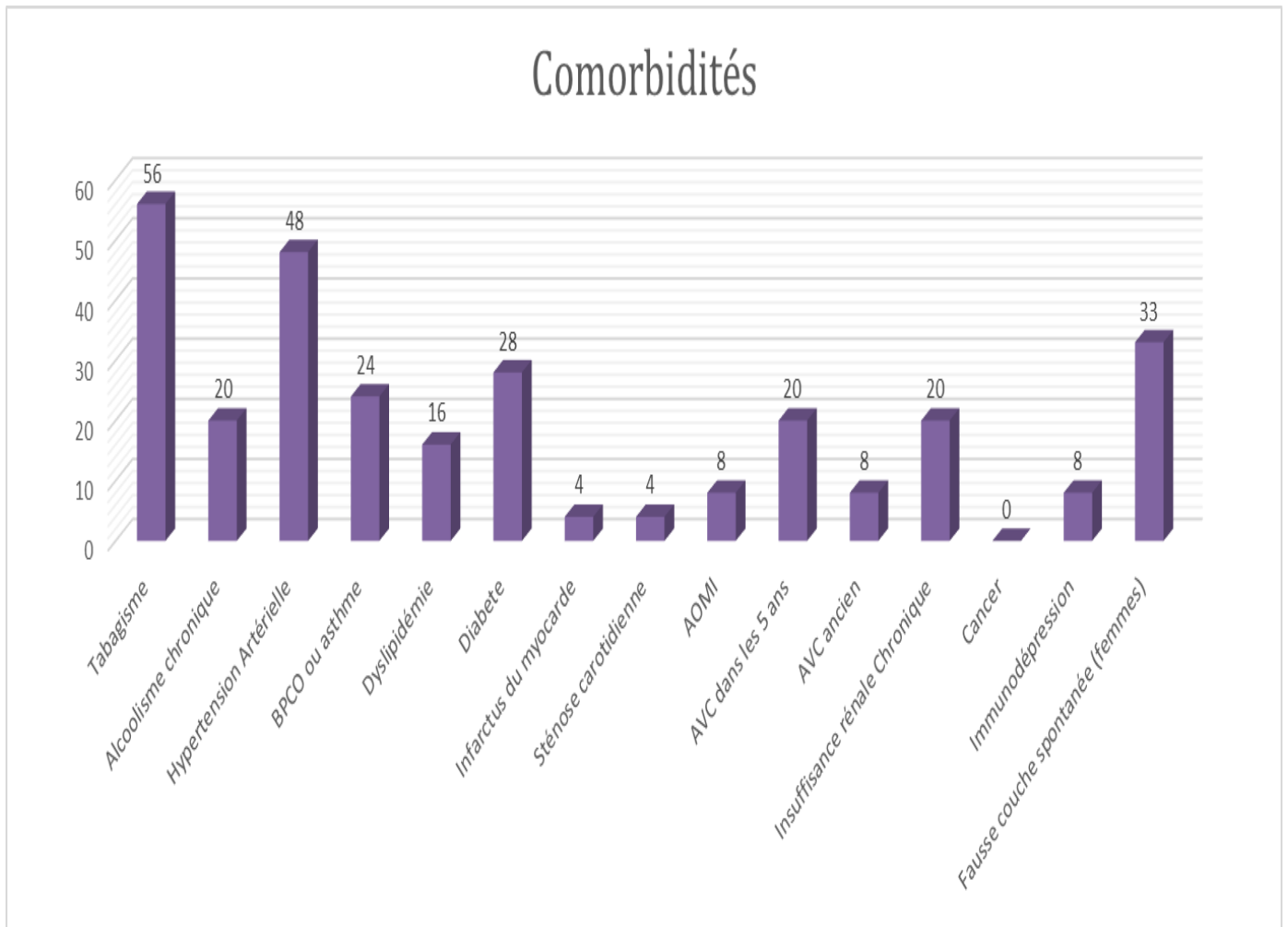
Une seule patiente avait un antécédent de fièvre Q dans la même année, avait été traitée préalablement par de la doxycycline pendant 2 mois, puis avait cessé tout suivi. Ses résultats sérologiques lors du premier épisode de fièvre Q étaient déjà en faveur d'une pathologie chronique.

Parmi les femmes, trois avaient des antécédents de fausse couche.

Tableau VI : Antécédents de la population étudiée :

Population	Total	% Total
Sexe	25	
Pathologie cardiaque ou vasculaire prédisposante	25	100
Antécédent de valvulopathie	21	84
Atteinte du Tube Aortique	5	20
Antécédent de chirurgie cardiaque ou vasculaire	15	60
dont matériel prothétique :	14	56
<i>Prothèse biologique</i>	9	64.3
<i>Prothèse mécanique</i>	6	42.3
Antécédent de fièvre Q	1	4
Si oui antibioprophylaxie lors de fièvre Q	1	
Antécédent d'Endocardite infectieuse	5	20
Etiologie des valvulopathies et pathologies vasculaires	25	100
Rhumatismale	11	44
Dégénérative	3	12
Congénitale	4	16
Non spécifiée	7	28
Valvulopathies :	21	
Plusieurs valves pathologiques	7	33.3
Atteinte Valve Aortique	12	57.1
Rétrécissement Aortique	6	28.6
Insuffisance Aortique	5	23.8
Bicuspidie Aortique	1	4.76
Atteinte Valve Mitrale	13	61.9
Rétrécissement Mitral	9	42.8
Insuffisance Mitrale	4	19
Atteinte Valve Tricusvide	3	14.3

Histogramme I : Comorbidités de la population étudiée en pourcentages



2/ Symptômes au diagnostic :

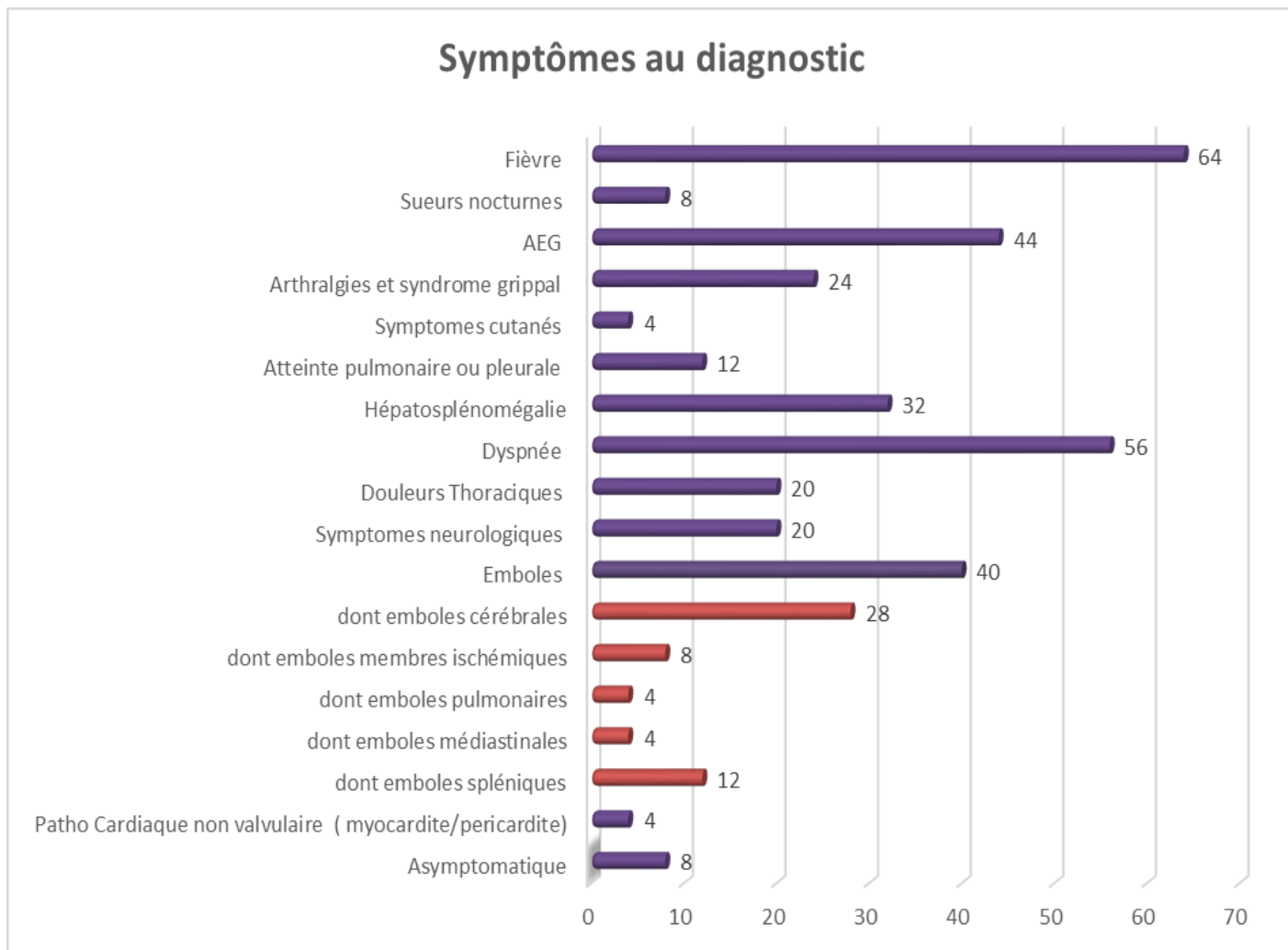
La durée moyenne des symptômes avant diagnostic de la maladie était approximativement de 16.3 semaines avec un écart-type important de 33.5 semaines (minimum 1 jour, maximum de 156 semaines soit 3 ans).

Soixante-quatre pour cent des patients ont présenté de la fièvre au diagnostic, 44% une altération de l'état général, 8% des sueurs nocturnes, 24% des arthralgies et/ou céphalées. Seulement 56% (n =14) des patients étaient dyspnéiques avec un score NYHA moyen de 2.

Quarante pour cent (n=10) d'entre eux ont été victimes d'embolies dont des embolies cérébrales pour 7 patients, ou spléniques, pulmonaires et médiastinales.

Deux patients étaient totalement asymptomatiques lors du diagnostic.

Histogramme II : Symptômes au diagnostic, en pourcentage.



3/Diagnostic par imagerie

Une ETO était positive pour seulement 48% des patients vs. 24% sur l'ETT. L'infection vasculaire a été détectée dans les 4 cas de l'étude par un angioTDM (2 cas) et un PET scan (2 cas).

La fonction cardiaque était conservée chez 88% (n= 22) des patients. On retrouvait une HTAP modérée ou forte chez 52% d'entre eux (n=13)

Pour les patients souffrant d'endocardite, 5 avaient une atteinte de plusieurs valves à l'échographie cardiaque. La valve mitrale était infectée dans 62% des cas (n=13) et la valve aortique dans 57% (n = 12). Une nouvelle aggravation de sténose (62% des cas) était le critère échographique retrouvé le plus souvent, suivi par la présence de végétations (52.4 %, n=11).

Tableau VI : résultats imagerie

Résultats ETT/ETO/Explorations vasculaires	Grand Total	%
Patients	25	
ETT avec signes d'Endocardite Infectieuse (E.I)	6	24
ETO avec signes d'EI	12	48
ETT/ETO sans signes d'EI	13	52
Diagnostic d'EI per opératoire	5	20
AngioTDM ou PET scan avec signe d'infection vasculaire	4	16
Anomalies ETT/ETO chez patients souffrant d'EI	21	
Plusieurs valves infectées	5	23.8
Atteinte valve prothétique	8	38
Nouvelle insuffisance valvulaire	7	33.3
Abcès	5	23.8
Epaississement valve	7	33.3
Végétations	11	52.4
Calcifications	6	28.6
Nouvelle aggravation sténose	13	62
Désinsertion prothétique	2	9.5
VM infectée	13	62
Vao infectée	12	57
VT infectée	1	4.8
VP infectée	0	0
Carctéristiques ETT/ETO		
FEVG N >50	22	88
FEVG 30-50	3	12
FEVG < 30	0	0
HTAP >50mmhg	10	40
HTAP 30- 50 mmhg	3	12
Pas d'HTAP	10	40

4/Diagnostic biologique et histologique

Sur les 20 patients opérés, 18 PCR valves ont été testées dont 3 étaient négatives :

- 2 malgré des sérologies compatibles avec une fièvre Q chroniques (IgGI= 4096 pour les deux patients)
- et un patient qui a été opéré après avoir été déclaré guéri, après 5 ans de traitement (IgGI : 200, 3 mois avant chirurgie).

Une PCR sang était positive chez une patiente atteinte d'une infection d'une prothèse aortique qui n'a pas été opérée depuis, et une PCR sur liquide purulent (sternite) était positive chez un patient avec infection de prothèse aortique avec extension au sternum.

Les résultats histologiques étaient disponibles pour 16 patients, et 11 (68%) étaient en faveur d'une endocardite.

Vingt-quatre sérologies étaient interprétables (une sérologie de patient étant une sérologie de dépistage avec des IgT à 2560, n'ayant pas été suivi d'un bilan détaillant le décompte IgGI/IgGII). Dont 91.7% (n=22) étaient compatibles avec une fièvre Q chronique, alors que pour deux patients, pour qui la PCR valve s'est ensuite révélée positive, elles étaient inférieures à 800 (IgGI=512).

Le tableau VIII reprend les valeurs sérologiques et les résultats histologiques et PCR des patients au moment du diagnostic.

Tableau VIII : Résultats sérologiques, histologique et PCR initiaux

	Total	
	%	
Patients	25	
Sérologies interprétables	24	%
Sérologie avec IgGI>800 au diagnostic	22	91.7
Sérologie initiale avec IgGI>1024	22	91.7
Sérologie Initiale avec IgG> 4096	17	68
Sérologie initiale avec IgGI> 6400	10	41.7
Moyenne des IgGI au diagnostic	8714	11692
Moyenne des IgGII au diagnostic	10512	21567
PCR sang/tissu testée	5	%
PCR + sur sang ou liquide	2	40
Histologie retrouvée	16	%
Anatomopathologie en faveur d'une endocardite	11	68.8
PCR valve résequée	18	%
PCR + valve	15	83.3

Le tableau IX reporte les résultats des bilans prélevés au moment du diagnostic de fièvre Q, qui n'étaient pas systématisés. Les résultats indiqués dans « autres » n'ont été recherchés que chez quelques patients.

Le NT pro BNP était supérieur à 1800 pg/ml (dosage permettant de conclure sur une dyspnée secondaire à une insuffisance cardiaque) chez 32% (n=8) des patients, et il était > à 300 pg/ml (« zone grise » ne permettant pas de conclure sur l'origine de la dyspnée) chez 13 patients (52%). Une insuffisance rénale était présente chez 36% des patients (n=9), pouvant aussi contribuer à l'augmentation du NT Pro BNP (Car son élimination est rénale.).

Une anémie (68% des patients), une CRP augmentée (68%) et une PCT augmentée (52%) étaient fréquemment retrouvées chez les patients.

Tableau IX : Résultats biologiques initiaux

	Total	%
	25	
NT pro Bnp augmenté >1800 pg/ml	8	32
Troponine augmentée	3	12
Anémie	17	68
Hyperleucocytose	4	16
Thrombopénie	6	24
Cytolyse hépatique	8	32
Insuffisance rénale aigue	9	36
Créatininémie moyenne	143	
CRP augmentée	17	68
CRP moyenne	37	
PCT + pré op	14	56
Autres :		
Sérologie brucellose	1	
Ac anti phospholipides	1	
Ac anti cardiolipide +	1	
EPP : profil polyclonal	4	
EPP : profil monoclonal	1	
Facteur Rhumatoïde	1	

Tableau X : Comparaison des guides diagnostiques

score de Duke modifié	Critères néerlandais ²² diagnostics	Critères diagnostic de Raoult ²⁶
Certaine	Prouvée	Définie 1A1B3C
Certaine	Prouvée	Définie 1AB0C2
Certaine	Prouvée	Définie A1B1C3
Possible	Probable (mais dossier incomplet)	Possible A0B1C2 mais dossier incomplet
Certaine	Prouvée	Définie A1B2C2
Certaine	Prouvée	Définie A1B1C2
Certaine	Prouvée	Définie A1B1C3
Certaine	Prouvée	Possible A0B1C2
Certaine	Prouvée	Définie A0B2C3
Certaine	Prouvée	Définie A1B1C1
Certaine	Prouvée	Définie A1B1C2
Certaine	Prouvée	Définie A1B1C4
Infection vasculaire	Prouvée	Définie A1B1C3
Possible	Probable	Définie A0B2C2
Infection vasculaire	Probable	Possible A0B1C2
Certaine	Prouvée	Définie A1B1C3
Possible	Probable	Possible A0B1C2
Possible	Prouvée	Définie A1B0C3
Certaine	Prouvée	Définie A1B1C3
Certaine	Prouvée	Définie A1B2C3
Certaine	Prouvée	Définie A1B1C2
Infection vasculaire	Prouvée	Définie A0B2C2
Infection vasculaire	Prouvée	Définie A0B2C2
Certaine	Prouvée	Définie A1B1C4
Possible	Probable	Possible A0B1C2

Voici un tableau comparant les différents guides diagnostiques pour l'endocardite (critères de Duke modifiés) et les infections chroniques (endocardites et vasculaires) à fièvre Q : critères néerlandais²², et critères de Raoult²⁶.

Les résultats différaient uniquement dans deux situations :

- La première pour un patient diagnostiqué d'endocardite grâce aux résultats anatomopathologiques. En effet, les résultats de la sérologie *Coxiella Burnetii* étaient disponibles après le geste chirurgical, et l'on ne pouvait affirmer l'endocardite avec les critères de Duke initialement. Sa sérologie était IgGI 4096, et la PCR sur sa valve était négative. Il n'avait pas présenté de fièvre ou de phénomènes emboliques. Selon les critères de Raoult de 2012, son diagnostic d'endocardite à fièvre Q était possible, et

non défini. Tandis que les critères néerlandais le considéraient comme étant atteint de fièvre Q chronique de façon prouvée.

- Le deuxième avait une aggravation de valvulopathie ne répondant pas aux critères de Duke. Ainsi, malgré une sérologie IgG I 8192, il était classé dans la catégorie probable des critères néerlandais. Par contre il était considéré comme atteint d'une endocardite de façon définie par les critères de Raoult.

5/Traitement et effets secondaires

24 Patients sur 25 avaient été traités médicalement au moment de l'étude. Le diagnostic de la maladie n'ayant pas encore été annoncé à l'un d'entre eux (sérologie revenue positive après sa sortie d'hospitalisation). Sur ces 24 patients, tous ont reçu la combinaison Doxycycline-Hydroxychloroquine.

Un patient avait été traité deux mois par Rifampicine devant une sérologie brucellose initiale positive.

Trois patients ont été traités par Ofloxacine : un temporairement sur un doute d'anémie hémolytique sur déficit en G6PD liée à l'hydroxychloroquine et 2 devant l'apparition de contre-indications oculaires à l'hydroxychloroquine.

Dix-sept patients (71%) ont reçu un traitement initial < 18 mois :

- Trois sont décédés dans le mois qui a suivi le traitement médical et chirurgical.
- Le traitement a été arrêté par l'infectiologue pour 3 patients à 15,14 et 16 mois (un d'entre eux a été déclaré guéri par le CNR de Marseille, et un autre n'a pas rechuté en 5 ans), l'arrêt du traitement pour la dernière patiente date de septembre 2015.
- Trois patients avaient été non compliants et avaient arrêté leur traitement au bout de quelques mois seulement. Deux ont rechuté rapidement et ont repris un traitement, le troisième a arrêté son traitement en 2013 et sa sérologie se maintient depuis à un taux d'IgGI à 1024 sans expression clinique.
- Deux patients ont été perdus de vue, dont un nous a été signalé en vie par la sécurité sociale en novembre 2015
- Six patients ont un diagnostic plus récent que 18 mois et sont toujours traités actuellement.

L'observance au traitement était bonne avec 75% des patients (n=18).

Les sous dosages médicamenteux étaient fréquents : 41,2% des patients.

Des effets indésirables ont été relevés chez 58.3% des patients dont les plus fréquents étaient l'intolérance digestive (33%), la photosensibilité (33%), et des effets secondaires ophtalmologiques (12.5%).

Un traitement chirurgical a été nécessaire chez 80% des patients (n=20), sur plusieurs valves chez 50% (n=10), avec 48% (n=60) de geste sur la valve mitrale, et 45% de remplacement

valvulaire aortique et de geste sur la valve tricuspide. Trois (15%) patients ont bénéficié d'une cure d'anévrisme aortique avec mise en place d'une prothèse vasculaire.

Le diagnostic d'endocardite infectieuse ou d'infection de prothèse avait été posé avant la chirurgie dans 64% des cas (n=16 sur les 25 patients suivis). Mais le diagnostic de fièvre Q établi seulement pour 13 patients (52%) avant tout geste chirurgical (ceci incluant les patients n'ayant pas d'indication chirurgicale pour le moment), et tous ont reçu une antibiothérapie avant le geste d'une durée moyenne de 19 semaines (écart type de 69.9 semaines, min1 max 260). Dans 48% des cas, le diagnostic de fièvre Q était postérieur à la chirurgie.

L'Euroscore II logistique (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) moyen des patients opérés est de 12.3% (1.18 - 41.3). L'Euroscore est un outil prédictif du risque de décès per opératoire lorsqu'un patient subit une chirurgie cardiaque. Chaque facteur de risque du patient est associé à un risque de mortalité. Le score est calculé sur une plateforme interactive : <http://euroscore.org/calc.html> . Pour chaque patient, je l'ai calculé en fonction des éléments du dossier, de façon rétrospective.

Des effets secondaires en post opératoire ont été relevés chez 60% des patients (n=12), avec notamment 25% d'infection et/ou sepsis (n=5), 15 % d'hémopéricarde (n=3), 10% (n=2) de BAV III nécessitant une pose de pacemaker et 10% (n=2) de décès en post opératoire immédiat.

Tableau XI : Traitements et effets indésirables.

	Total	%
Patients	25	
Traitement médical	24	
Doxycycline	24	100
Hydroxychloroquine	24	100
Rifadine	1	4
Oflocet	3	12.5
Durée de traitement médical		
<18 mois	17	71
>18 mois	8	33
>24 mois	7	29
>36 mois	4	17
>48 mois	3	12.5
Observance au traitement médical	18	75
Surdosage	1	4.2
sous dosage même temporaire	10	41.2

Histogramme III : Effets indésirables du traitement médical (en pourcentages)

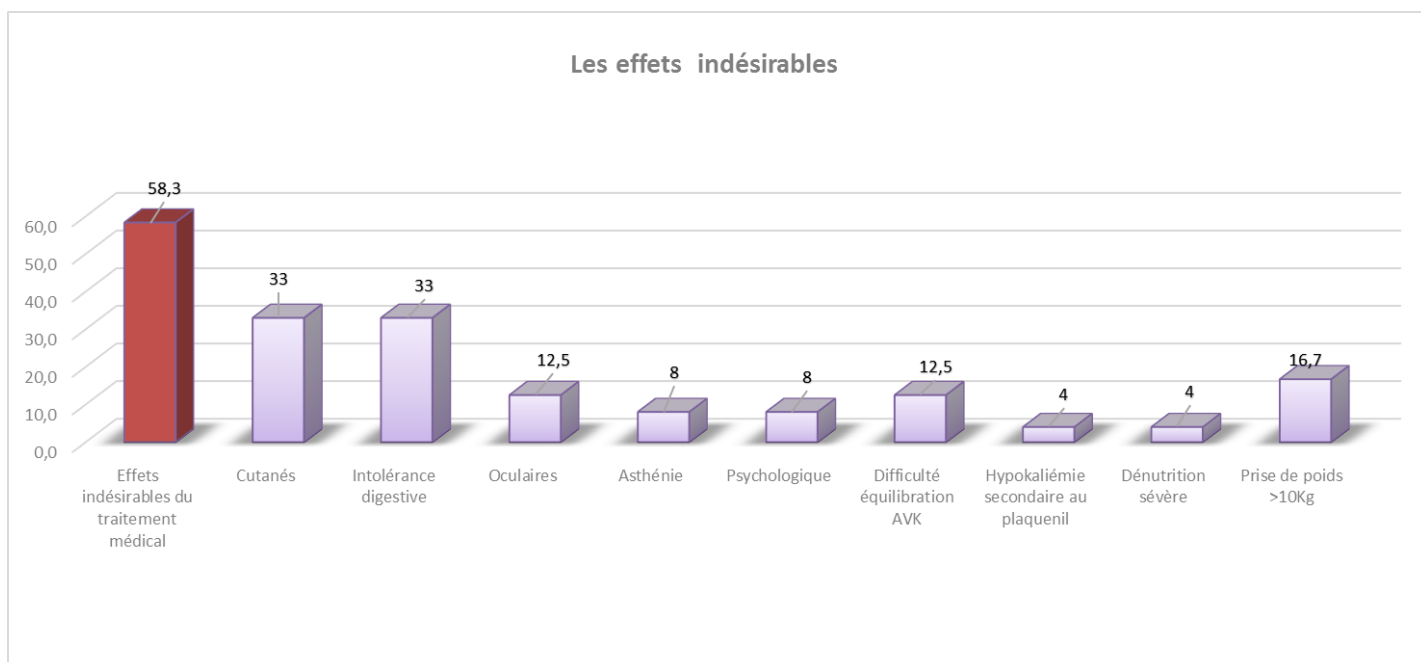


Tableau XII : traitement chirurgical

	Total	%
Traitement chirurgical	20	80
Sur plusieurs valves	10	50
Remplacement Valve Aortique	9	45
dont prothèse mécanique	5	25
dont bioprothèse	4	20
Remplacement Valve Mitrale	12	60
dont bioprothèse	3	15
dont prothèse mécanique	8	40
ou plastie	1	5
Chirurgie Valve tricuspide	9	45
dont plastie	8	40
si oui méca	2	10
si oui bio prothèse	0	0
Autre chirurgie	3	12
si oui matériel étranger	3	12
Moyenne de la durée d'hospitalisation (en jour)		
-En réanimation	7.1	
-Totale	16.7	
Euroscore II	12.3	

Histogramme IV : Effets indésirables du traitement chirurgical (en pourcentages)

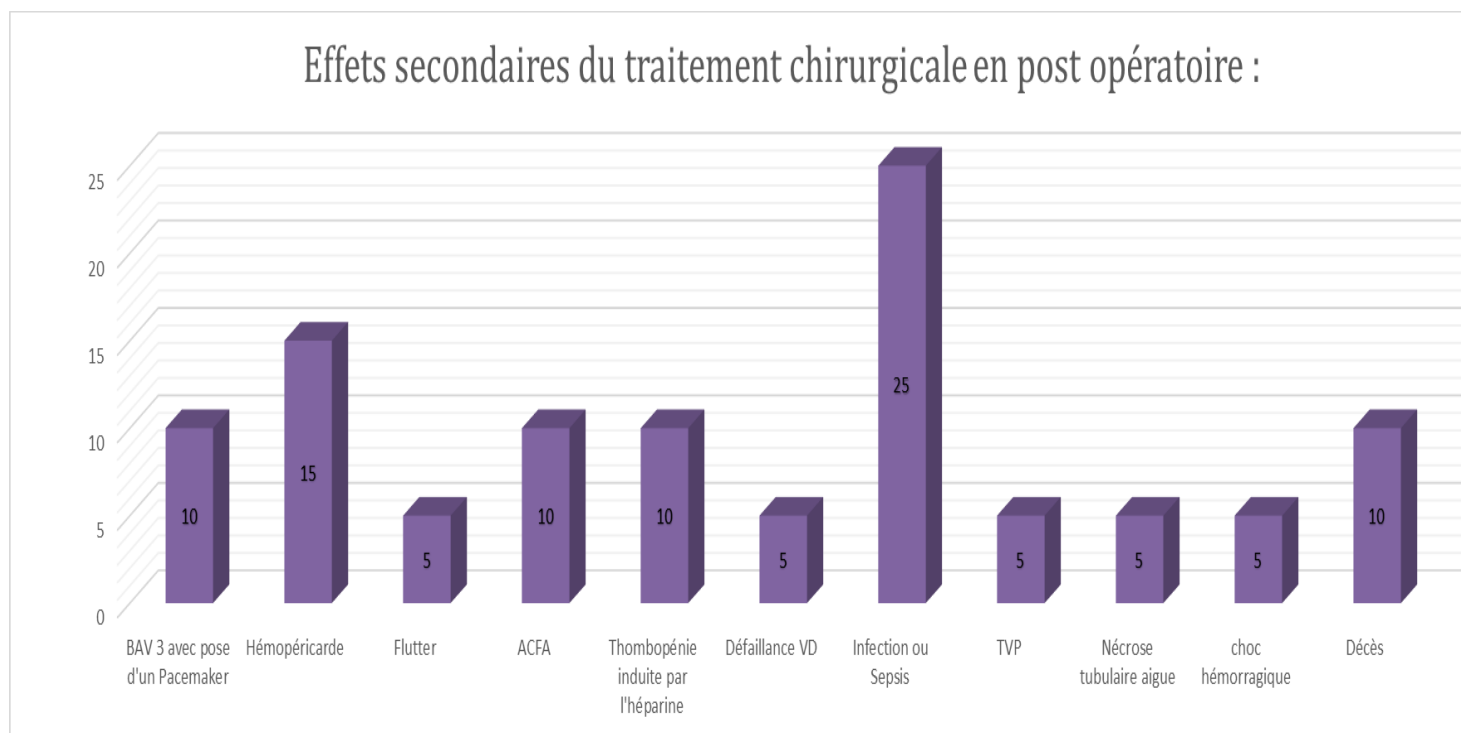
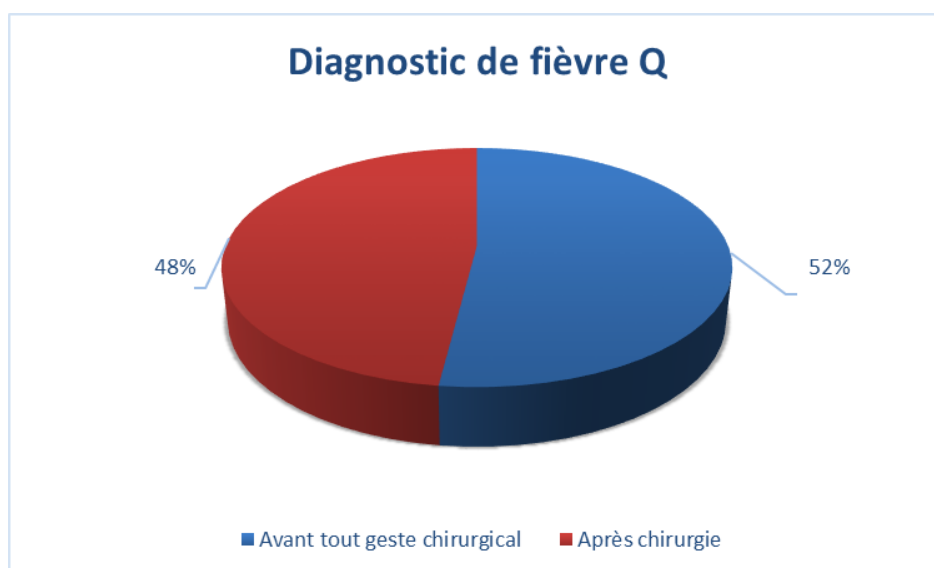


Tableau XIII : Diagnostic d'EI et de fièvre Q chronique par rapport à la chirurgie

	Total	%
Diagnostic d'EI ou d'infection de prothèse avant la chirurgie	16	64
Diagnostic d'EI peropératoire	5	25
Diagnostic de fièvre Q avant chirurgie	13	52
Si oui délai avant chirurgie >1 mois	11	44
si oui délai avant chirurgie >3mois	6	24
Diagnostic de fièvre Q post chirurgie	12	48
Antibiothérapie avant geste	13	52
Durée moyenne d'antibiothérapie en semaines	19	

Figure II : Moment du diagnostic de fièvre Q par rapport à la chirurgie



6/Rechutes

Sur les quatre patients ayant rechuté après arrêt de leur traitement :

- Trois avaient arrêté leurs traitements après avis de l'infectiologue, et les rechutes sont apparues entre 15 jours et 3 ans d'arrêt, toutes sous la forme d'accidents vasculaires cérébraux.
- Un patient n'avait pas consulté ou pris de traitement pendant trois ans (pour des raisons psychiatriques), après quelques mois seulement de thérapie initiale. Une rechute s'est présentée au bout de ces trois ans, sous la forme d'une aggravation de sa dyspnée, et de sa valvulopathie.

Un patient a rechuté sous traitement après avoir changé d'antibiothérapie : Hydroxychloroquine pour Rifampicine. Suite à un doute sur une anémie hémolytique sur déficit en G6PD liée à l'Hydroxychloroquine. Ce traitement a ensuite été repris, et l'anémie ne s'est pas avérée liée à ce dernier.

Le patient ayant rechuté une deuxième fois venait d'arrêter son traitement de son propre gré, après 3 ans de nouveau traitement. La sérologie était cependant normalisée (IgGI : 256) avant cet arrêt et il était envisagé par l'infectiologue de stopper le traitement. Il est depuis, toujours sous traitement (durée totale du traitement de 7 ans).

Deux patients ont nécessité une reprise chirurgicale :

- L'un après une rechute après décision d'un arrêt de traitement avec l'infectiologue après 2 ans de traitement,
- Le deuxième, après 3 ans d'arrêt de suivi, il avait initialement pris le traitement par Doxycycline-Hydroxychloroquine pendant moins de 18 mois.

Une des patientes ayant rechuté est décédée à 10 mois de traitement. Les causes du décès sont inconnues.

Lorsqu'on s'intéresse à une antibiothérapie précédant le premier geste opératoire, on s'aperçoit que sur les quatre patients ayant rechuté après arrêt du traitement :

- L'un d'eux n'avait pas reçu de traitement médical avant le geste.
- Un autre avait été perdu de vue, et avait pris son traitement de façon discontinue avant d'être opéré.
- Un autre avait bien reçu une antibiothérapie de six semaines avant le geste, mais il avait déjà présenté des AVC à plusieurs reprises depuis quelques années, laissant penser à une évolution ancienne de la maladie et un diagnostic tardif.
- La dernière avait reçu un traitement pendant plus d'un an avant la chirurgie. (60 semaines)

Tableau XIV : Rechutes

Patients	Total	
	25	%
Rechute sous traitement	1	4
Rechute après arrêt traitement	4	16
Reprise d'un traitement	4	
durée >18 mois	3	
durée >24 mois	3	
durée >36 mois	1	
Seconde rechute après arrêt du traitement	1	
Reprise chirurgicale	2	

7/ Suivi

Suivi Sérologique :

Certaines sérologies n'étaient pas retrouvées ni sur ces logiciels, ni dans les dossiers papiers des patients et constituent un manque de données.

Voici les résultats des sérologies retrouvées :

Tableau XV : Suivi sérologique

	<u>Total</u>
<u>Patient</u>	25
Moyennes des IgGI au Dc	8715
Moyennes des IgGI à 12 mois	2100
Moyennes des IgGI à 24 mois	2235
<u>Résultats disponibles pour :</u>	<u>12 patients</u>
Sérologie à 1 an < à 800	2
Sérologie à 1 an supérieure à la sérologie initiale	2
Sérologie à 1 an divisée par deux par rapport à la sérologie initiale	8
Sérologie à 1 an identique	2
<u>Résultats disponibles pour :</u>	<u>8 patients</u>
Sérologie à 24 mois < ou = à 800	3
Sérologie à 24 mois identique ou > au quart	4
Sérologie à 24 mois divisée par 4 par rapport à la sérologie initiale	4
Moyenne des IgGI de rechute	3504
Moyenne des IgGI de suivi de rechute à >12mois	1616
<u>Résultats disponibles pour</u>	<u>4 patients</u>
IgGI rechute > 24 mois divisées 2 par rapport à IgGI rechute à 12 mois	3
<u>Résultats tous patients confondus :</u>	<u>11 patients</u>
IgGI normalisées (< 800) après > 12 mois de traitement initial et rechute confondu	4

A noter que : Pour une des patientes, une sérologie à un an était inférieure à 800 puis s'est majorée suite à un changement d'antibiotiques.

Médiane de suivi : 17.8 mois avec une moyenne de 35.1 mois (Ecart type 35.5, min 0.2 max 93.8 mois)

Suivi clinique : L'état clinique des patients à plus de 6 mois de suivi était disponible pour 17 d'entre eux :

- Onze patients étaient décrits comme asymptomatiques
- Cinq, comme ayant un examen cardio vasculaire satisfaisant
- Une, comme présentant une dyspnée d'effort importante.

Pourtant lorsque j'ai posé aux patients la question suivante, lors de notre entretien téléphonique, «êtes-vous essoufflé(e) ? Jamais (NYHA 1), pour des efforts importants (2etages) NYHA 2, pour des efforts modérés ou moindre effort (NYHA 3), au repos (NYHA

4) ? », ceux-ci m'évaluaient leur état clinique avec une moyenne de NYHA 2 (2 pour 6 patients, 3 pour 3 patients, 1 pour 8 patients).

Suivi échographique : Les comptes rendus des cardiologues traitants de 17 patients étaient disponibles, dont 14 suivis pour une endocardite.

Sur les 14 patients souffrant d'E.I avec des résultats ETT disponibles à distance du diagnostic (plus de 6 mois) :

- Onze présentaient une FEVG conservée à plus de 50%
- Deux avaient une FEVG mesurée entre 30 et 50%
- Pour un patient la FEVG était inférieure à 30%

Pour douze d'entre eux, la prothèse ou la plastie valvulaire réalisée présentait un bon fonctionnement.

Chez un patient la valve prothétique aortique était épaissie, ainsi que la valve mitrale non remplacée.

Chez un patient, rien n'était précisé quand à sa prothèse sur les comptes rendus disponibles.

Etat aux dernières nouvelles :

Sur les 25 patients de cette étude :

- Treize sont toujours traités mais six d'entre eux ont un diagnostic postérieur à juillet 2014.
- Un patient ne prend pas son traitement par mauvaise compliance, et un autre n'est pas encore traité car le diagnostic ne lui a pas encore été annoncé (rendez-vous en attente).
- Deux patients ont été déclarés guéris après avis auprès du CNR de Marseille, et un n'a pas rechuté à 5 ans de l'arrêt de son traitement et est considéré comme guéri.
- Le traitement a été arrêté pour une patiente par son infectiologue référent devant une bonne évolution à 16 mois de traitement et un désir de grossesse.
- Un patient a arrêté son suivi en 2008 mais il était vivant selon la sécurité sociale au 23/11/2015
- Quatre patients sont décédés :
 - La première à 9 mois de la reprise d'un traitement médical après rechute.
 - Une patiente en post opératoire immédiat en réanimation sur choc hémorragique sur hémoptysie
 - Un patient au cours d'une hospitalisation en réanimation 15 jours après sa chirurgie suite à un choc septique sur infection nosocomiale.
 - Pour un patient âgé, suite à un infarctus mésentérique massif, un retour à domicile en soins palliatif a été organisé, dans le mois suivant son diagnostic.
- Une patiente a été perdue de vue peu de temps après son diagnostic, en 2009

Tableau XVI : Etat aux dernières nouvelles

	Total	%
Patients	25	100
Guéris	3	12
Traitement en cours	13	52
Traitement arrêté par patient/ mauvaise compliance	1	4
Traitement arrêté par infectiologue	1	4
Arrêt du suivi mais vivant	1	4
Perdu de vu	1	4
Décès	4	16
Non traité	1	4

8/Critères anamnestiques et incidence de la maladie sur l'île de la Réunion

Tableau XVI : critères anamnestiques

	Total	%
Patients	22	
Cabris		
Contacts directs cabris	12	55
Contacts indirects cabris	7	32
Contacts directs et indirects avec cabris	2	9
Contacts avec cabris (directs ou indirects)	17	77
Rituel avec sacrifices de cabris	5	23
Contacts direct autres animaux	12	55
Contacts indirects autres animaux	3	14
Contact direct ou indirect avec autres animaux	15	68
Contacts directs ou indirects cabris et autres	8	36
Aucun contact avec animaux	1	5
avortements ou maladie dans élevage	4	18
Patient ayant contracté la maladie à l'étranger	3	14
Patients susceptibles d'avoir contracté la maladie en dehors de la Réunion	3	14

Etait qualifié :

- de contact direct avec un animal : Proximité immédiate entre patient et animal, avec notion de contact physique avec l'animal ou de ses déjections. Aucun objet ne joue de rôle intermédiaire
- de contact indirect avec un animal: Pas de proximité immédiate, de contact physique ou avec déjection des animaux.

Des données anamnestiques étaient disponibles, dans les dossiers médicaux, ou ensuite après interrogatoire, pour 22 patients. (Le diagnostic n'ayant pas été annoncé à l'un d'entre eux, et

2 étant décédés ne pouvant être recontactés, et le dossier médical ne fournissant pas assez d'informations)

Dix-sept patients sur vingt-deux (77%) avaient été en contact direct ou indirect avec des cabris au cours des dernières années, et 55% en contact avec d'autres animaux.

Dans quatre élevages, une série d'avortements ou une maladie des animaux était reportée dans l'année qui précédait le diagnostic de fièvre Q

Une seule patiente, n'avait pas été en contact avec le moindre animal depuis plus d'une dizaine d'années, et vivait en appartement.

Des rituels à type de sacrifices de cabris avaient été réalisés par cinq des patients (23%).

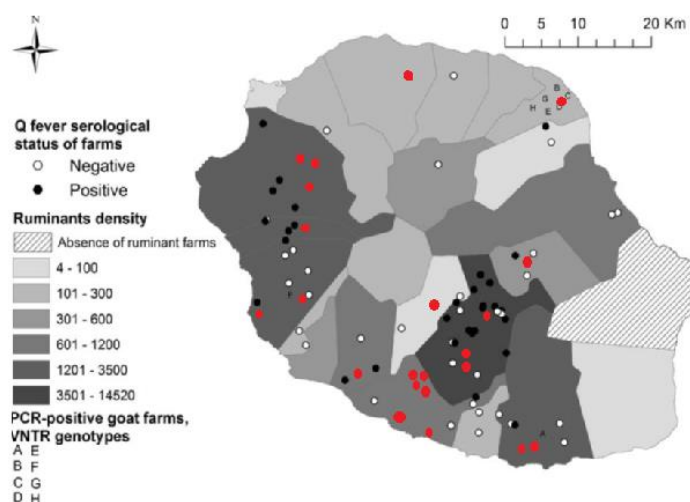
Localisation dans le temps et l'espace :

Nous retrouvons des années où plusieurs cas de fièvre Q chronique avaient été diagnostiqués: 6 cas en 2008, 4 en 2011, 5 en 2014 et 4 en 2015 (jusqu'à juillet). D'autres années, comme 2009, 2010, 2012, 2013, n'avaient présenté qu'un cas par an.

Des cas étaient géographiquement proches: en 2015, les quatre patients étaient domiciliés dans le sud, de même en 2008 (dont deux à la ravine des cabris) pour cinq d'entre eux. Sur les 8 ans, quatorze patients qui venaient du Sud de l'île. De même, six cas étaient situés dans l'ouest (Trois Bassin/Tan rouge, Saint Leu/ Piton Saint Leu) tandis qu'un seul cas était signalé dans l'Est, et aucun dans le Nord de l'île.

Voici, pour permettre un repérage aisé, la carte de la Réunion de l'étude sur la prévalence de CB parmi les ruminants à la Réunion, et en rouge, les lieux d'habitation de nos patients réunionnais. On peut remarquer que la quasi-totalité d'entre eux se concentrent dans le sud et dans l'est de l'île.

Carte III : Domiciliation des patients



9/ Incidence de la maladie

Deux de nos patientes sont originaires de Mayotte et n'ont été traitées qu'en évacuation sanitaire à la Réunion et n'ont donc pas contracté la maladie sur l'île. De même un des patients, originaire de Madagascar, est venu pour la première fois à la Réunion au moment du diagnostic.

Trois autres patients avaient voyagé dans l'année qui précédait leur diagnostic :

- Une patiente venait de passer 6 mois en Asie du Sud-Est et Inde où elle avait été mordue au visage par un chiot.
- Un patient avait vécu dans le Cher pendant 17 ans jusqu' en 2008, et il a été diagnostiqué en 2009 après quelques mois à la Réunion.
- Un troisième patient avait voyagé à Madagascar quelques semaines dans l'année qui précédait le diagnostic.

En Considérant la population réunionnaise de 843000 habitants :

Au total ce sont donc 22 patients susceptibles d'avoir contracté la maladie, soit une incidence, sur 8 ans de **3.3 /1 000 000 d'habitant /an** pour toutes les fièvres Q chroniques confondues.

Nous avons considéré 21 cas comme des endocardites :

- dont 3 patients étrangers,
- une patiente qui n'avait aucun signe d'endocardite à l'ETT malgré une pathologie valvulaire pré existante et une sérologie élevée (IgGI 33536) ; elle était considérée comme ayant une « endocardite possible » par les critères de Raoult et nous ne l'avons donc pas incluse dans le calcul de l'incidence.
- Un patient qui avait des IgGI initiaux à 2048, dont le diagnostic était post opératoire. La PCR sur valve n'avait pas été demandée, la pièce opératoire ne présentant pas d'aspect d'endocardite, et l'échographie initiale ne retrouvait pas d'image compatible avec une E.I. Il avait subi une chirurgie de remplacement valvulaire de « routine » et n'était pas admis pour endocardite. Nous ne l'avons donc pas inclus dans le calcul de l'incidence.

Nous comptabilisons donc 16 patients souffrant d'endocardites confirmées originaires de l'île, ce qui nous donne une incidence de **2.4 cas /1 000 000 d'habitants/an pour les endocardites, sur l'île de la Réunion.**

Si l'endocardite se confirmait dans le futur pour les deux patients non inclus, cette incidence serait de 2.67 cas par million d'habitants par an.

10/ Qualité de vie

Ce questionnaire a pu être réalisé chez 16 patients, il n'était pas réalisable chez :

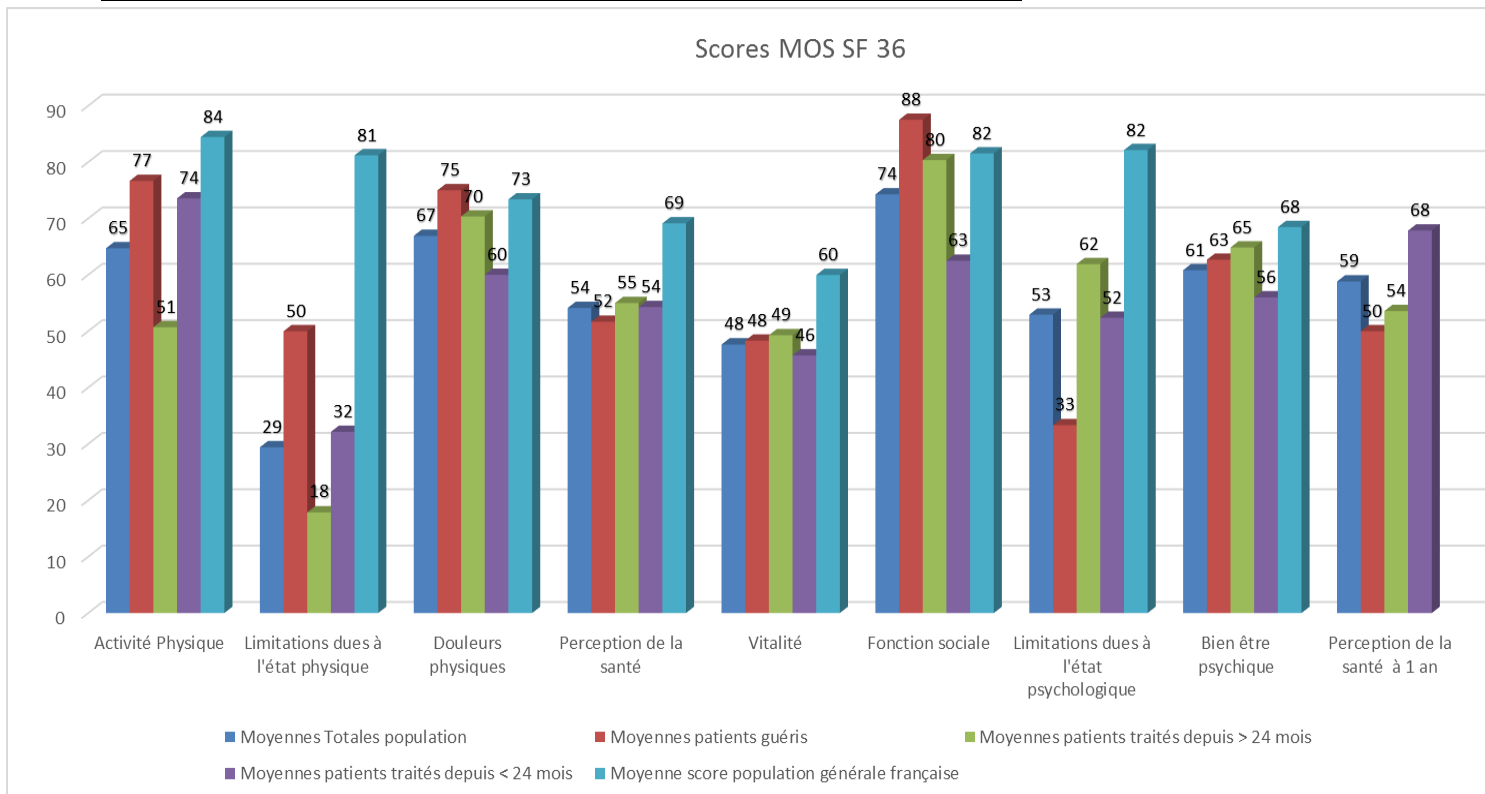
- 2 patientes mahoraises ne parlant pas français.

- 4 patients décédés.
- 2 patients perdus de vue. (1 patient vivant selon la sécurité sociale mais nous ne pouvons obtenir d'autres informations dont ses coordonnées)
- 1 patient non contacté car la pathologie ne lui a pas encore été annoncée.

Les réponses des patients au questionnaire MOS SF 36 ont ici été étudiées, et les résultats divisés en plusieurs catégories :

- Tous les patients :
La limitation dans les activités quotidiennes par l'état physique était le score le moins bon avec 29/100 points, suivie par l'impact de l'état psychique sur les activités quotidiennes (53/100). La fonction sociale était maintenue (74/100)
- Patients traités depuis moins de deux ans :
Leur perception de leur santé future était meilleure avec 68/100, la fonction sociale était diminuée (63/100). Ils ressentaient plus de douleurs que les autres groupes (60/100)
- Patients traités depuis plus de deux ans :
La fonction sociale s'améliorait (80/100). La limitation dans les activités par l'état psychologique était moindre (62/100)
- Patients guéris :
Le score d'activité physique augmentait avec 77/100, la limitation par l'état physique était moindre (50/100) alors que la limitation dans les activités quotidiennes par l'état psychologique était importante (33/100)

Histogramme V : résultats du MOS SF 36 (en score sur 100 points)



Voici un aspect qualitatif de mes entretiens téléphoniques avec les patients, alors que je leur demandais ce qu'ils avaient compris de leur maladie, les réponses sont spontanées, avec leurs propres mots, et n'ont pas été influencées par mes propos :

- « Quelque chose de méchant, infection du cœur, qui s'est fixé sur une porte ouverte »
« trop de risques à arrêter le traitement »
- « opéré du cœur » « problème de valve »
- « microbe sur le cœur », « fatigant », « ressemble au Chikungunya », « atteint aussi les articulations »
- « 3 AVC, il fallait changer la valve », « infection au cœur » « pile au cœur » « trop de risque à arrêter le traitement »
- « infection du cœur » viendrait d'un « bout de bois dans la bouche dans son enfance et qui serait la porte d'entrée. »
- « valve à remplacer », « malformation », « infection après opération »
- « infection au cœur » « Je vais mieux depuis intervention, mais le traitement ne peut jamais être arrêté car il y a un risque de rechute »
- « microbe sur le cœur, il est trop risqué d'arrêter le traitement »
- « infection par une bactérie, Coxiella, il ne faut pas être en contact avec animaux »
- « vaisseau dilaté. »
- « bactérie assez virulente »
- « ne pas arrêter le traitement tant que le taux sanguin n'est pas abaissé »
- « microbe sur valve cardiaque »
- « infection qui s'attrape avec bovins dans l'air. Je développe la maladie parce que je suis sensible »
- « traitement pour la vie, pas le droit d'arrêter »
- « germe sur prothèse, traitement à vie »

Ces réponses ne peuvent pas être interprétées en données chiffrées, mais l'on remarque que globalement les patients ont bien compris l'importance d'un traitement prolongé et le risque de rechute, ainsi que le caractère infectieux de leur pathologie et l'atteinte spécifique du cœur.

Par contre, seulement deux patients m'évoquaient spontanément la notion de contact avec les animaux.

IV/ Discussion

Ici, nous comparerons nos résultats aux études déjà réalisées, avec une préférence pour les séries métropolitaines, un des objectifs de ce travail étant de confronter l'expression de cette pathologie sur l'île, avec son expression en France.

La bibliographie disponible sur les endocardites à fièvre Q et fièvres Q chroniques reste basée sur des rapports de cas et séries avec peu de patients, à l'exception des études néerlandaises qui rentrent dans le cadre d'une épidémie exceptionnelle :

- Chronic Q fever: An ongoing challenge in diagnosis and management ³⁹: 2014, **un cas**.
- Endocardites à C.B. sur prothèse, **six** observations de 1990 à 1995 : à Hôpital Bichat Paris, et Hôpital Saint-Louis Paris.⁴⁰
- Contribution of Systematic Serological Testing in Diagnosis of Infective Endocarditis⁴¹ : 1994 à 2004, Hôpital de la Timone, **26 cas** d'endocardites confirmées à *Coxiella Burnetii*.
- Cardiac Valves in Patients with Q Fever Endocarditis: Microbiological, Molecular, and Histologic Studies ⁴⁸: de 1993 à 2000, **28 cas** (patients opérés dont les valves ont été analysées par le CNR.)
- Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. ²⁸ de 1987 à 1997, **35 patients**.
- Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey²¹ : **104 patients** de 1983 à 2006
- Chronic Q Fever Diagnosis—Consensus Guideline versus Expert Opinion²² : série de **284 cas** de fièvre Q chronique prouvés, possibles et probables issue de la banque de données nationale de 2006 à 2012, après l'épidémie de fièvre Q aux Pays Bas (2007-2010)

1/ Quelle est l'incidence de la fièvre Q chronique à la Réunion ?

L'incidence de la fièvre Q chronique sur l'île de la Réunion s'élève, selon notre étude, à **3.3 cas/ 1 millions d'habitants/ an à la Réunion**, en ne considérant que les 22 patients étant susceptibles d'avoir été infectés sur le sol Réunionnais.

Si l'on ne considère que les patients diagnostiqués d'endocardite certaine (n=16) originaires de la Réunion, nous calculons alors une incidence de **2.4 cas /1 000 000 d'habitants/an**, ce qui correspond à plus du double des résultats métropolitains ¹⁹.

L'équipe du CNR de Marseille pensait, en 2009, avoir diagnostiqué 50 à 80% des cas d'endocardites en France, et estimait ainsi l'incidence annuelle de l'endocardite à fièvre Q en France à un cas pour un million d'habitant¹⁹. Dans l'article traitant ce sujet, il n'est pas précisé si ce chiffre de un cas/1 million d'hab. /an correspond à ces 50 à 80% des cas diagnostiqués, ou à une estimation de la totalité des cas français.

Il faut savoir que l'incidence de la fièvre Q peut varier largement en fonction de nombreux facteurs des régions concernées dont : les caractéristiques géographiques, l'importance de l'élevage dans ces régions, le niveau d'information des médecins pour cette pathologie, et la performance des laboratoires.

Les facteurs qui auraient pu influencer le chiffre d'incidence retrouvé par notre étude seraient :

- La géographie de l'île : de petite envergure, avec une forte présence de vent dans le sud qui pourrait favoriser la dissémination de la bactérie. Quatorze patients étaient originaires du sud de l'île.
- L'importance des petits élevages caprins, et leur proximité avec les habitations. Au moins dix-sept de nos patients avaient été en contact direct ou indirect avec des cabris.
- Pour une partie de nos patients : les rituels avec sacrifices de cabris. Cinq de nos patients avaient déjà assisté à de telles cérémonies.
- Une prévalence de certains facteurs de risques qui semble plus élevée dans la population réunionnaise : pathologies valvulaires, prothèses valvulaires.
- L'existence de plusieurs épidémies. En effet, nous retrouvions des cas groupés dans le temps : 6 cas en 2008, 4 en 2011, 5 en 2014 et 4 en 2015 (jusqu'à juillet). Une épidémie pouvant dans le cas d'une pathologie aussi rare, en augmenter fortement l'incidence.

Un faible intérêt ou faible connaissance des praticiens pourrait au contraire en avoir sous-estimé le dépistage, et le diagnostic.

Néanmoins, ces chiffres traduisent une certaine sensibilité des praticiens hospitaliers à la recherche de cette pathologie, et un succès du protocole instauré au CHU depuis 2007 pour le bilan des endocardites infectieuses à hémocultures négatives. En effet, avant cette date, aucun cas de fièvre Q chronique n'avait été diagnostiqué ³⁴.

Les chiffres disponibles sur l'incidence des endocardites toutes confondues à la Réunion par rapport à la métropole sont équivalents : 31.6 cas par million d'habitants par an à la Réunion contre 32 cas par millions d'habitant par an en métropole ⁴². Une proportion plus importante d'endocardites serait donc liée à *Coxiella Burnetii* sur l'île : 7.5% (en considérant le chiffre de 2.4/1000000 d'habitant/ an et l'incidence des E.I de 2010-2011) vs 3.125% en métropole (avec l'incidence des E.I à fièvre Q de Raoult 200EI de l'étude APEI 2008).

Une diversité plus importante des germes pathogènes sur l'île avait déjà été évoquée, avec plusieurs E.I à *Coxiella Burnetii*, ainsi que la nécessité d'une surveillance de ses dernières ⁴².

2/ La population est-elle semblable aux séries déjà étudiées ?

La moyenne d'âge de notre échantillon était de 47.8 ans (DS 14, médiane 48, 17-73), avec une prédominance masculine de 60%, ce qui correspond aux séries déjà étudiées. ^{19,21}.

Cet échantillon de patients réunionnais avait une histoire importante de chirurgie cardiaque avec 60% des patients déjà opérés, vs 15-32% dans d'autres séries ^{21,39}. Des prothèses

valvulaires ou vasculaires étaient retrouvées chez 56% de nos patients vs 30% des patients métropolitains. Ceci est probablement lié à une fréquence plus élevée des pathologies valvulaires d'origine rhumatismale dans la population réunionnaise.

Dans l'étude sur l'épidémiologie des E.I à la Réunion⁴², le pourcentage de prothèses valvulaires était plus élevé lui aussi dans la population réunionnaise 32.3% vs. 20.9% dans la population métropolitaine étudiée souffrant d'EI. Ces deux chiffres sont inférieurs aux proportions de prothèses valvulaires et vasculaires impliquées dans la fièvre Q chronique dans les deux populations. Ceci vient conforter la suspicion d'un risque supérieur d'endocardite à fièvre Q chez les patients porteurs de matériel prothétique, fait déjà évoquer dans la série de Million²¹.

Dans cette étude sur les endocardites à la Réunion en 2010-2011⁴², le Dr Bellec retrouvait une origine rhumatismale de valvulopathie dans 22.6% des cas (n=7 / 31) vs. 44% dans notre étude (n=11/25) et de pathologie dégénérative dans 48.4% des cas (n=15/31) vs 12% (n=3/25). De même dans la série française comparée, il y avait 30% d'origine rhumatismale contre 5% d'origine dégénérative²¹. Les valvulopathies d'origine rhumatismales pourraient-elles constituer un facteur de risque pour les endocardites à *Coxiella Burnetii* ? Etant donnée la proportion beaucoup plus importante de celles-ci, dans le cas d'EI à CB par rapport aux EI tous germes confondus, sur la même population réunionnaise.

Seulement une patiente avait un antécédent de fièvre Q, et sa sérologie évoquait alors une pathologie chronique. Aucun ne se souvenait d'une symptomatologie compatible avec une fièvre Q aigue dans l'année qui précédait, ou n'avait de sérologie en faveur d'une fièvre Q aigue antérieure. Dans d'autres études, les antécédents sérologiques de fièvre Q aigue existent pour au moins 15% des patients²¹.

Les fièvres Q aiguës asymptomatiques peuvent évoluer vers la forme chronique. Mais, on peut se poser la question d'un manque de dépistage par les praticiens libéraux réunionnais, qui sont peu sensibilisés à cette pathologie, ainsi que d'un manque d'information des patients souffrant de pathologie cardiaque quant aux signes nécessitant une consultation.

Plusieurs études montrent l'importance d'une information des praticiens pour permettre une meilleure évaluation de l'incidence de la maladie. Aux Etats-Unis par exemple, après que la fièvre Q ait été déclarée maladie à déclaration obligatoire en 1999, l'incidence de la forme aigue a augmenté de 250% dans les années 2000-2004.⁴³

Il est donc essentiel de majorer l'intérêt et l'information pour cette pathologie à la Réunion chez les praticiens libéraux. Non seulement pour permettre un diagnostic plus rapide en faisant réaliser une sérologie au moindre doute chez un patient avec facteurs de risques, au contact avec des animaux, présentant un syndrome grippal ou des symptômes laissant évoquer une fièvre Q ; mais aussi pour que les praticiens informe la population concernée sur les risques encourus à fréquenter un élevage d'animaux, ou des cérémonies avec sacrifices, ainsi que sur les signes cliniques nécessitant de consulter rapidement.

3/ La maladie s'exprime-t-elle de la même façon que dans les séries étudiées ?

Au total, 76% des patients (n=19) présentaient des endocardites confirmées, 8% pour lesquels l'atteinte endocardique n'avait pas encore été confirmée, 16% d'infections d'anévrismes aortiques et de prothèses vasculaires. Ce qui correspond aux chiffres des études françaises¹⁹ mais diffère des études néerlandaises (22% EI 39 % infection d'anévrisme aortique et 17% d'infection de prothèse aortique)⁴⁴. Un génotype différent entre la souche responsable de l'épidémie néerlandaise de 2007-2010 et les germes métropolitains avait déjà été évoqué, pouvant expliquer cette différence de tropisme de la bactérie.

En ce qui concerne les symptômes au diagnostic, quand nous comparons avec l'étude sur 26 ans du CNR de Marseille :

- La fièvre était ici aussi le symptôme prépondérant : 64% vs 77%
- Ainsi qu'une altération de l'état général : 49% vs 50%
- Par contre, un syndrome grippal n'était présent que chez 24% de nos patients, vs 47%.
- Des phénomènes emboliques étaient retrouvés chez 40% de nos patients vs 18% (en incluant les AVC emboliques) uniquement dans l'étude métropolitaine.
- Dont 28% d'AVC (7 patients sur 25) vs 15%.
- Une atteinte pulmonaire ou pleurale était comparable (12% vs 14%).
- Une dyspnée était présente chez 56% de nos patients, majoritairement d'origine cardiaque étant donné que seulement 12% des patients présentaient une atteinte pulmonaire ou pleurale. Ces chiffres sont superposables au 46% d'insuffisance cardiaque relevés dans l'étude métropolitaine.
- Une hépatosplénomégalie était relevée dans 32% ce qui semble correspondre au 22% de splénomégalie et 12% d'hépatomégalie de l'autre étude.
- Le taux de pathologie cardiaque non valvulaire (myocardite/péricardite) était semblable dans les deux études.
- Aucun cas d'hippocratisme digital n'était signalé chez nos patients, vs 7%.

La fièvre Q chronique s'exprimerait ainsi de façon similaire à la Réunion et en métropole avec cependant une proportion de phénomènes emboliques qui semble supérieure et pourrait être liée à un diagnostic plus tardif de la pathologie.

4/ Les résultats d'imagerie et biologiques au diagnostic sont-ils équivalents ?

Diagnostic échographique d'endocardite:

Dans notre étude, des végétations étaient retrouvées chez 52% (n=11) des patients souffrant d'E.I. Dans d'autres études, celles-ci n'étaient retrouvées que dans 13 à 21% des patients avec une endocardite à fièvre Q sur des ETT et ETO.^{45,46}

Cette importante proportion de végétations pourrait être liée à un biais de recrutement, le diagnostic étant réalisé dans la majorité des cas par l'équipe de chirurgie thoracique, ou au décours d'une chirurgie, chez des patients avec une pathologie cliniquement et échographiquement évoluée d'indication chirurgicale d'emblée, alors qu'en métropole, les patients seraient diagnostiqués plus précocement par les infectiologues, ou au décours d'une fièvre Q aigue surveillée au CNR.

Sérologie initiale :

Différents travaux ont essayé de déterminer une valeur seuil plus appropriée que celle de IgGI > 800 comme critère diagnostique d'endocardite :

- >1600 pour le diagnostic spécifique d'endocardite¹⁹.
- >6400 pour le diagnostic d'endocardite et d'infection vasculaire²⁶.
- >1024 dans les critères néerlandais pour le diagnostic de fièvre Q chronique²².

Dans notre étude, 91.7% des patients présentaient une sérologie initiale avec des IgGI > 800 et > 1024. Pour deux patients (diagnostiqués d'endocardite à *Coxiella Burnetii*), celle-ci était de 512. Seulement 41.7% des patients avaient une sérologie >6400 comme recherchée dans les critères diagnostiques de Raoult en 2012²⁶.

Ces résultats confortent ceux d'autres études selon lesquelles une valeur seuil supérieure à IgGI > 1024 diminuerait la sensibilité et augmenterait le risque de traiter moins de patients, dans le cadre d'une pathologie, qui non traitée, reste responsable d'une morbi-mortalité importante⁴⁷. Cela souligne une fois de plus, le fait que la sérologie ne doit pas être un critère diagnostique à elle seule mais doit être interprétée en fonction du contexte clinique.

PCR : Dans cette étude, une PCR n'est revenue positive qu'une fois sur sang (chez une patiente souffrant d'infection de prothèse), et une fois sur un liquide purulent (chez un patient avec une sternite à *Coxiella Burnetii*). Pour trois autres patients, une PCR sang était négative. Ils ont ensuite tous les trois été diagnostiqués de fièvre Q chronique. Il nous paraît ainsi difficile de considérer la PCR sang comme un critère diagnostique, comme le CNR de Marseille l'a plusieurs fois rappelé.

Histologie : Sur 16 résultats histologiques retrouvés, seulement 11 montraient des lésions compatibles avec une endocardite. Trois autres prélèvements présentaient des remaniements fibreux, et deux ne relevaient aucune pathologie particulière.

Dans une série étudiant les caractéristiques des valves réséquées chez des patients suivis pour une endocardite à fièvre Q, il a été suggéré que les caractéristiques histologiques de l'endocardite à fièvre Q pouvaient être confondues avec des lésions dégénératives, au lieu d'être identifiées comme un processus infectieux⁴⁸.

Biologiques:

Ces examens sont incomplets : ne faisant pas l'objet de bilans systématisés, ils n'ont pas été demandés chez chaque patient. Il est ainsi difficile de conclure sur ses résultats.

Néanmoins, nous pouvons remarquer que le Nt pro BNP était en faveur d'une insuffisance cardiaque chez 32% des patients.

La PCT était, elle, positive dans 56% des cas, ainsi que la CRP dans 68% des cas.

Je n'ai pas retrouvé d'étude sur la fièvre Q chronique me permettant de comparer ces résultats. Mais une étude sur les marqueurs d'infections dans le cadre d'une fièvre Q aiguë, ne retrouvait qu'une augmentation significative de la CRP, tandis que la PCT n'était que peu augmentée⁴⁹. Cela diffère de notre série de cas.

En comparant nos résultats avec la littérature ³, nous pouvons remarquer :

- Une augmentation des transaminases chez 32% de nos patients, vs. 40-83%.
- Des taux d'insuffisance rénale et de thrombopénie comparables.
- Une hyperleucocytose présente chez 16% des patients vs 25%.
- un facteur rhumatoïde dosé chez un seul de nos patients, et positif. Dans les séries étudiées, il est augmenté dans 60% des cas.

Guides diagnostics :

Nos résultats sur la comparaison des guides diagnostics Néerlandais et de celui de Raoult, ne nous permettent pas de conclure quant à la supériorité de l'un ou de l'autre.

Le diagnostic de cette pathologie étant délicat, il me paraît essentiel de considérer tous les guides lorsqu'un cas clinique difficile se présente.

5/ Le traitement, ses effets indésirables, et ses résultats sont –il similaires aux chiffres métropolitains ?

Traitement chirurgical

Un traitement chirurgical a ici été nécessaire dans 80% des cas, dont 64% avait déjà été diagnostiqués d'une endocardite infectieuse ou infection de prothèse, et 52% (n=13) de fièvre Q chronique.

Une étude menée sur 26 ans en France métropolitaine en 2010 ²¹ montre une réduction du nombre de patients nécessitant une chirurgie au cours des années 47% en 1983–92 (n=20), 42% en 1993–2000 (n=39) , et 17 % entre 2001 et 2006 (n=44), ceci dans les 3 ans suivant le diagnostic d'endocardite. Ce travail plaide en faveur d'une guérison clinique et sérologique possible sans remplacement valvulaire, même chez des patients présentant une endocardite sur valves prothétiques.

Certaines études, moins larges, sont en faveur d'un traitement systématique par remplacement valvulaire en cas d'endocardite à fièvre Q. ⁵⁰

Cet écart dans le nombre d'interventions chirurgicales pourrait être lié ici aussi, à un biais de recrutement. Car le diagnostic était effectué dans la majorité des cas par les chirurgiens thoraciques ou au décours d'une chirurgie, avec des valvulopathies évoluées. Contrairement aux cas métropolitains étudiés où les patients semblaient être diagnostiqués plus tôt, au décours d'une fièvre Q aigue dépistée, dans un contexte d'augmentation d'intérêt pour la pathologie au cours des dernières années.

La question de la possibilité d'un diagnostic plus précoce de la pathologie se pose donc, pour permettre de limiter l'indication chirurgicale. Celle-ci étant à l'origine de 48% d'effets indésirables dont 20% d'infections nosocomiales. D'où l'importance d'une majoration de l'information au sujet de cette pathologie chez les praticiens réunionnais, pour un dépistage précoce de la maladie.

Dans une étude sur les endocardites à la Réunion⁴², L. Bellec retrouvait lui aussi une proportion plus importante de patients opérés : 61,2% à la Réunion contre 44,9% en métropole avec $p < 0,05$, pour une population plus jeune, avec des destructions valvulaires importantes. La question d'un probable diagnostic tardif à la Réunion, imposant une prise en charge chirurgicale rapide, se pose donc pour toutes les endocardites infectieuses confondues.

On peut aussi remarquer en comparant notre étude à la série de cas sur 26 ans²¹, des différences dans le geste chirurgical et la proportion de valves intéressées :

- Avec une atteinte supérieure des valves mitrales par rapport aux valves aortiques dans notre étude : 48% de remplacement valvulaire mitral vs 36% de remplacement valvulaire aortique. Dans l'étude du CNR, les chiffres pour les deux types de valves étaient équivalents (respectivement 60% vs 59%). Dans la série de Raoult⁴⁸, on retrouve 57.1% de chirurgie sur la valve aortique contre 42.8% sur la valve mitrale.
- et enfin une atteinte de la valve tricuspide plus importante dans la série réunionnaise : 36% de chirurgie de la valve tricuspide dans notre étude vs 9% en métropole.

Ces disparités peuvent être expliquées par la grande proportion d'atteinte valvulaires rhumatismales dans la population réunionnaise, celles-ci se déclarant préférentiellement sous la forme de valvulopathie mitro-tricuspidales.

Traitement médical

Dans notre échantillon, 100% des patients (n=24 sans prendre en compte le patient auquel le diagnostic n'avait pas encore été annoncé) ont reçu à un moment donné un traitement associant la doxycycline et l'hydroxychloroquine, ce qui est conforme aux recommandations, et aux séries françaises depuis 2000.

Dix-sept patients (71%) ont reçu un traitement initial pendant moins de 18 mois, dont six pour qui le diagnostic était plus récent que 18 mois.

En ce qui concerne les effets secondaires :

- Le pourcentage de photosensibilité était plus élevé dans notre étude 33% vs 23%²⁰, ce qui semble évident étant donné que l'indice d'ensoleillement est largement supérieur à la Réunion.
- Une prise de poids supérieure à 10 kg était observée chez 4 patients soit 16,7%, ce qui est semblable aux données françaises (13%)²¹.
- Par contre l'intolérance digestive était évoquée chez 33% des patients Réunionnais vs 7% en métropole²¹. Un facteur culturel qu'est l'alimentation pimentée réunionnaise peut être envisagé pour expliquer cette différence.
- Une toxicité oculaire était présente chez 12.5% des patients (n=3) vs. 4% en métropole²¹.

L'observance au traitement était globalement bonne avec 75% des patients (n=18) prenant correctement leur traitement. Les sous dosages médicamenteux étaient pourtant fréquents : 41,2% des patients. Ce qui pourrait expliquer les résultats sérologiques obtenus :

- En effet, sur 12 résultats disponibles à 12 mois, 8 patients avaient une sérologie inférieure à la moitié de la sérologie initiale. Seulement deux d'entre eux avaient alors une sérologie IgGI inférieure à 800.
- A 24 mois de traitement (durée normale du traitement pour patients avec infection de prothèses), seulement 3 patients avaient une sérologie <800 et 4 avaient une sérologie inférieure au quart de la sérologie initiale. Ce ratio est considéré comme favorable dans l'étude du Dr Million sur 26 ans²¹, qui ne considère plus la diminution des IgGI en dessous de 800 comme le seul critère de guérison.

Dans la série française, une médiane de 26 mois de traitement était nécessaire pour tous patients confondus (valves natives et prothétiques). L'étude concluait à une durée de 18 mois de traitement optimale pour les valves natives et 24 mois pour les valves prothétiques. Dans notre série, ces durées semblent insuffisantes, pour les patients dont les résultats sont disponibles. Presque la moitié des patients (48%) avaient un diagnostic de fièvre Q chronique post-chirurgical, et n'avaient pas reçu d'antibiothérapie préopératoire. Ce qui pourrait expliquer une mauvaise ou moins bonne évolution au décours avec une nécessité de traitement médical plus long.

6/ Suivi et Mortalité

La médiane de suivi des patients était de 17.8 mois (moyenne 35.1, EC 35.5, 6 jours-98.7 mois). 24% étaient suivis depuis moins de 18 mois. Ces durées de suivi paraissent insuffisantes pour évaluer l'efficacité du traitement d'une pathologie dont la durée de traitement minimum est de 18 mois.

La mortalité dans notre étude était de 16%, dont 8% à 3 ans (n= 2) étaient possiblement lié à la fièvre Q chronique ou sa prise en charge, contre 4% à 3 ans dans l'étude métropolitaine.

Seulement 16% présentait une guérison sérologique dans notre étude, mais à nouveau, 24% des patients étaient suivis depuis moins de 18 mois. Dans l'étude métropolitaine, cette guérison était obtenue pour 60% des patients, mais la médiane de suivi des sérologies était de 29 mois, avec une moyenne de 41 mois. Nous ne pouvons donc pas conclure sur ce résultat.

Seulement 10% de leurs patients avaient présenté une rechute de la maladie contre 20% des nôtres. Ceci peut ici aussi être expliqué par un diagnostic tardif et l'absence d'antibiothérapie préopératoire chez certains de nos patients.

Les résultats de nos traitements semblent donc à première vue moins bons qu'en métropole quand l'on s'intéresse à la guérison, suivi sérologique, et rechutes. Cependant cette perte de chance dans le traitement reste largement influencée par le fait que nos patients, du moins pour la moitié, ont probablement été diagnostiqués plus tard que dans les études métropolitaines, avec une pathologie avancée (40% d'embolies dont 28% d'AVC), une indication chirurgicale d'emblée, sans traitement antibiotique préalable avec, de ce fait moins

de chance de réussite de la prise en charge. La durée moyenne des symptômes avant le diagnostic de la maladie était d'environ 16.3 semaines avec un écart-type de 33.5 semaines, ce qui est important, et va dans le sens d'un diagnostic tardif.

La durée de suivi étant insuffisante (médiane de 17 mois), il reste difficile d'en tirer des conclusions.

En ce qui concerne le suivi clinique des patients, données que nous n'avons pas pu retrouver dans d'autres études :

Les données n'étaient pas disponibles pour tous les patients (n=17). Néanmoins, à plus de 6 mois du début de traitement, une majorité (11/17) était décrite comme asymptomatique ou ayant un examen cardiovasculaire satisfaisant (5 /17).

De même, au niveau échographique l'évolution pouvait être considérée comme favorable pour une majorité de patients avec une FEVG > 50% (11/14), et une prothèse valvulaire fonctionnant correctement (12/14).

Globalement, l'évolution clinique, malgré l'absence de guérison, semblait tout de même favorable.

7/ Quel rôle l'élevage et culture réunionnais jouent-ils ?

Dix-sept patients signalaient un contact direct ou indirect avec des cabris au cours des dernières années, et douze, un contact avec d'autres animaux. Quatre patients avaient remarqué des séries d'avortements ou de maladie dans l'élevage pendant l'année qui précédait. Les caprins semblent constituer la source privilégiée d'infections humaines étant l'animal retrouvé le plus fréquemment dans l'anamnèse.

Les cas groupés dans le temps pourraient correspondre à de petites épidémies liées à la dissémination de *Coxiella Burnetii* à partir de foyers communs.

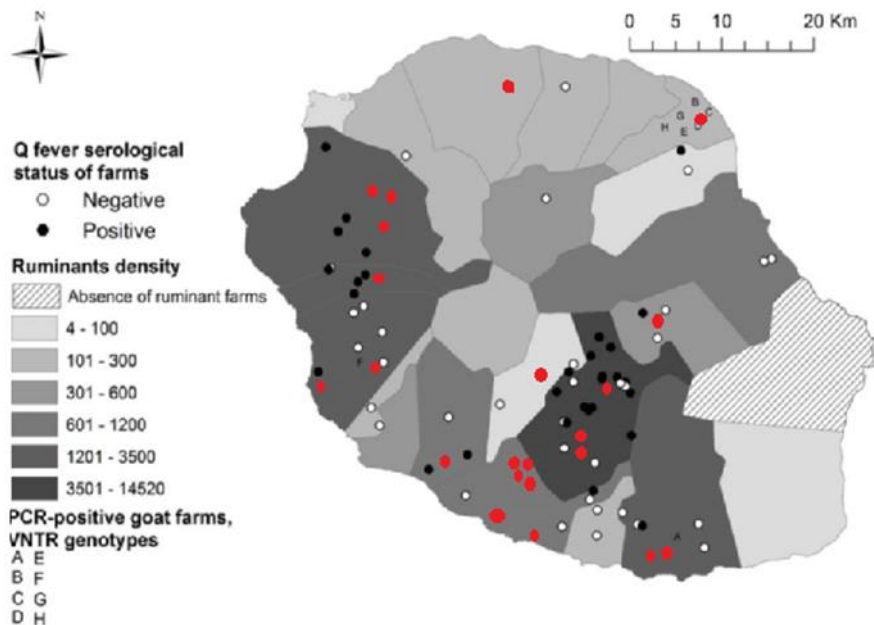
Les cas géographiquement proches du Sud de l'île, vont, à nouveau, dans le sens d'un foyer commun. L'élevage étant une activité importante dans le sud de l'île (zone qui va de Saint-Louis à Saint-Joseph et de Saint-Pierre à la Plaine des Cafres) et le climat de l'hiver austral étant sec et venté (Alizés), les conditions climatiques y sont réunies pour la dissémination de la bactérie.

Ces résultats sont corrélables à ceux de l'étude sur la prévalence de *Coxiella Burnetii* chez les ruminants de la Réunion réalisée en 2012³³, où des résultats de sérologie positive à CB étaient groupés dans l'ouest et la région du Tampon. Ainsi, les élevages et les domiciles des patients infectés se superposent. (Voir carte III)

La dissémination d'aérosols de C.B. peut s'effectuer dans un rayon qui va jusqu'à 40km¹⁰. A l'échelle de la Réunion (grand axe 70km, petit axe 45km) cela est conséquent.

Voici à nouveau la carte présentée plus haut dans les résultats, montrant en noir, les fermes avec un statut sérologique positif pour *Coxiella Burnetii*, et en rouge, les lieux d'habitation de nos patients.

Carte III Domiciliation des patients et fermes positives à *Coxiella Burnetii*



Bien entendu, les fermes testées dans cette étude correspondent à quelques élevages professionnels qui ont acceptés de faire partie de l'étude. Aucune information n'est disponible sur les élevages individuels, non officiels. Cependant, on peut en déduire que *Coxiella Burnetii* y est présente voire plus importante, étant donné l'absence de contrôles et règles sanitaires.

On retrouve 4 cas sur 8 ans à la ravine des cabris, ironiquement. Y existerait-il un élevage infecté ?

Des mesures préventives comme la mise en quarantaine systématique d'un nouvel animal, la traçabilité des avortements, l'éloignement des élevages des habitations, l'élimination des placentas et la disposition appropriée du fumier, sont difficilement réalisables en ce qui concerne l'élevage personnel de cabris et autres animaux à la Réunion. Car les petits éleveurs réunionnais n'ont souvent aucune formation professionnelle, et sont peu sensibles aux problèmes sanitaires de leurs élevages. En outre, ces mesures représentent un certain coût et la population intéressée a souvent un faible niveau de vie.

Néanmoins, des patients atteints de pathologies valvulaires pourraient être informés de la nécessité de s'éloigner des cabris ou des animaux, et dépistés régulièrement, ou même vaccinés. Dans notre étude plusieurs patients traités pour une fièvre Q chronique continuaient à élever des animaux.

Rôle de la culture Réunionnaise :

Dans cette série, 5 patients (4 hommes et 1 femme) avaient réalisé ou été témoins de sacrifices de cabris et autres animaux (coqs) dans le cadre de leur religion. Cela ne représente que 23 % des patients de l'étude, mais peut être considéré comme un des modes possible de transmission pour ces patients-là. De plus, le sang de cabris et les carcasses, parfois jetés en bord de mer ou dans des fossés près des zones d'habitation, représentent des sources potentielles de bactéries, qui peuvent être disséminées au gré du vent.

Ces manifestations culturelles échappent aux contrôles sanitaires tant par l'origine des animaux utilisés, qu'aux déchets qu'ils deviendront.

On fait face ici à un problème de confrontation de deux sociétés, l'ancienne, historiquement déterminée par les plantations sucrières et la domesticité, et une nouvelle société qui s'impose, urbanisée. Depuis plusieurs années, une politique d'organisation de la filière caprine à la Réunion essaye de se mettre en place, sans succès, freinée par le marché culturel et informel.^{51, 52}

8/ Que peut-on conclure des questionnaires de qualité de vie?

J'ai affiché dans l'histogramme V, les scores correspondant à la population générale française. En comparaison avec ceux-ci, il est possible d'affirmer que la qualité de vie globale des patients de l'étude (tout scores confondus) est largement inférieure à celle de la population générale française (57/100 versus 75/100), avec une atteinte particulière sur l'activité physique, et la limitation dans les activités quotidiennes par l'état psychique, et la sensation de fatigue (score de vitalité 47/100 vs 60/100). La fièvre Q peut donc être considérée comme une maladie grave, affectant considérablement la qualité de vie des patients.

En considérant uniquement nos patients :

- La fonction sociale semble s'altérer pendant les deux premières années de suivi, et s'améliorer avec le temps.
- L'activité physique s'améliore après guérison, ce qui pourrait correspondre à un retour vers un état de base.

Une étude néerlandaise⁵³ a évalué l'impact de la fièvre Q chronique vasculaire sur la qualité de vie, qui était inférieure au moment du diagnostic et diminuait au fur et à mesure de la prise en charge. Les hypothèses de cette différence étaient l'asthénie concomitante à l'infection, les effets secondaires sévères des traitements médicamenteux et chirurgicaux, et un effet des médias, qui en attirant l'attention sur l'épidémie de fièvre Q aurait pu influencer l'attention des patients sur leurs symptômes.

Dans le cas de nos patients réunionnais, la moyenne totale des scores restait identique pendant toute la période de la maladie, elle ne diminuait pas, mais ne s'améliorait pas pour autant. Les

média réunionnais n'ont certainement pas influé leur perception de leur maladie, celle-ci n'y ayant jamais été évoquée. Les effets secondaires des traitements ainsi que des séquelles d'AVC pourraient expliquer cette baisse de qualité de vie.

Quelles sont les forces de l'étude?

- Ce travail constitue la plus grande série sur l'île de la Réunion permettant d'estimer pour la première fois une incidence de la fièvre Q chronique sur l'île.
- La taille de notre échantillon est assez importante. En effet la plus grande étude française étant celle de Million²¹, avec 104 cas pour 26 ans de travaux, et les autres études retrouvées dans la bibliographie présentant une trentaine de cas chacune ou moins.

Quelles sont les limites de l'étude ?

- Biais de recrutement : que nous avons déjà évoqué plus haut. Les patients ont été dans la plupart des cas, diagnostiqués de leur pathologie en per opératoire. L'évolution de la pathologie était donc probablement plus poussée, avec des atteintes plus sévères que dans d'autres séries de cas métropolitaines où les patients semblent être surveillés par le CNR suite à un épisode de fièvre Q aigue ou un diagnostic précoce par des services de maladies infectieuses.
- La présence d'un effet centre avec trois patients originaires d'autres îles de l'océan indien : Un de Madagascar et deux de Mayotte. Les conditions de vie sur ces deux îles sont différentes de celles de la Réunion, et les données du suivi, pour les deux patientes étant retournées à Mayotte étaient incomplètes.
- Sur les 8 années étudiées, différents laboratoires ont été utilisés, et l'on sait que les résultats sérologiques varient en fonction des laboratoires et kit utilisés.⁵⁴
- Le recueil des données étant rétrospectif, et les bilans non systématisés, nombreuses sont celles qui manquaient (certaines histologies, sérologies), du moins pour les premières années de l'étude. Nous avons pu voir ensuite une amélioration de la qualité des dossiers informatiques, et au cours des dernières années de recueil, un faible taux de données manquantes.
- Le recueil des données a été réalisé dans deux hôpitaux de l'île sur quatre, ayant pu empêcher un recrutement de tous les patients concernés et sous-estimer l'incidence. Mais la probabilité qu'ils n'aient pas été adressés au CHU est minime, voire nulle.
- La médiane de suivi des patients était de 17.8 mois pour une pathologie pour laquelle un traitement minimum de 18 mois est indiqué. Un suivi plus long aurait été nécessaire pour permettre une meilleure évaluation du traitement.

V/ Conclusion

Cette étude rétrospective sur l'incidence de la fièvre Q chronique sur l'île de la Réunion depuis juillet 2007, a été réalisée sur un échantillon qui nous semble important par comparaison avec la bibliographie existante. Elle confirme sa présence sur l'île, et retrouve une incidence d'endocardites à *Coxiella Burnetii* plus de deux fois supérieure (2.4 cas/million d'hab./an) à l'estimation de l'incidence en France.

Ce chiffre important, pourrait être expliqué par plusieurs facteurs, dont :

- La géographie de l'île, où les conditions climatiques sont favorables à la dispersion d'aérosols de *Coxiella Burnetii*.
- Un contexte socio culturel où des élevages caprins et des rituels restent peu réglementés malgré quelques tentatives des autorités sanitaires. Ceci pourrait participer de façon importante à la dissémination de la bactérie.
- Une forte prévalence de pathologies valvulaires et de prothèses valvulaires dans la population réunionnaises.
- Des cas groupée dans le temps de fièvre Q chronique, ce ressemble à de petites épidémies sur quelques années. Ce qui peut majorer une estimation de l'incidence.

Il est aussi probablement sous-estimé du fait d'une non standardisation des procédures diagnostiques. De plus, un possible manque d'information des praticiens libéraux au sujet de cette pathologie, en enraye possiblement le dépistage.

Notre travail permet de comparer l'expression de cette pathologie à la Réunion avec la métropole, et retrouve :

- Un diagnostic apparemment plus tardif, avec des indications chirurgicales d'emblées, un délai dans l'instauration du traitement pour la moitié des patients.
- Des traitements avec plus d'effets secondaires qu'en métropole, probablement du fait des particularités de l'île et de sa population.
- Une atteinte préférentielle de la maladie chez des patients présentant des antécédents de pathologies valvulaires rhumatismales, en comparaison avec les autres types d'endocardites infectieuses, sur la même population réunionnaise. Ceci constituerait-il un facteur de risque ?
- Une proportion d'endocardites à *Coxiella Burnetii* par rapport à toutes endocardites infectieuses confondues à la Réunion, qui semble supérieure à la proportion retrouvée en métropole.

Cette étude souligne toute la gravité et la fréquence de cette pathologie à la Réunion. Il semble nécessaire, dans le futur, de majorer l'intérêt des professionnels de santé et des autorités à son égard. Dans un but de mieux contrôler les facteurs locaux favorisant sa transmission, de diagnostiquer la maladie plus précocement, pour pouvoir traiter plus tôt, et prévenir une évolution sévère.

VI/ Références

- ¹ Raoult D, Marrie T. Q fever Clin Inf Dis 1995 ; 10 ;489-496
- ² Musso D, Broult J, Parola P, Raoult D, Fournier P-E. Absence of antibodies to Rickettsia spp., Bartonella spp., Ehrlichia spp. and Coxiellaburnetii in Tahiti, French Polynesia. BMC Infectious Diseases. 2014;14:255. doi:10.1186/1471-2334-14-255.
- ³ Raoult D(1), Marrie T, Mege J, . Natural history and pathophysiology of Q fever, Lancet Infect Dis. 2005 Apr;5(4):219-26
- ⁴ Hackstadt T, Peacock MG, Hitchcock PJ, Cole RL. Lipopolysaccharide variation in Coxiellaburnetii: intrastain heterogeneity in structure and antigenicity. Infect Immun. 1985 May;48(2):359-65.
- ⁵ Babudieri B, Moscovici C. Research on the behavior of Coxiellaburneti in relation to various physical and chemical agents. Rend Ist Sup Sanit. 1950; 13(9-10): 739-48.
- ⁶ Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une auto-saisine concernant 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 , avis du 13 juillet 2010 <https://www.anses.fr/fr/system/files/SANT2010sa0043.pdf> (consulté pour la dernière fois le 30/11/2015)
- ⁷ 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>
- ⁸ 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.
- ⁹ Human dose response relation for airborne exposure to Coxiellaburnetii Russell John Brooke1, Mirjam EE Kretzschmar, Nico T Mutters and Peter F Teunis.
- ¹⁰ Hervé Tissot-Dupont, Marie-Antoinette Amadei, Meyer Nezri, and Didier Raoult Wind in November, Q fever in December; EID Volume 10, Number 7—July 2004
- ¹¹ Objet : Protocole de surveillance de la fièvre Q à mettre en place dans les départements pilotes en lien avec la surveillance de la brucellose N2012-8188 (11/09/2012) de la Direction générale de l'alimentation (DGAL) (<http://ext-jur.franceagrimer.fr/Juridique/note-dgal-sdspa-2012-8188-fievre-Q.pdf>) (consultée la dernière fois 20/10/2015)
- ¹² DGAL - 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. [http://www.gds38.asso.fr/web/gds.nsf/0/d413f44dbddd9ed5c1256b84003686c2/\\$FILE/DGAL20118124.pdf](http://www.gds38.asso.fr/web/gds.nsf/0/d413f44dbddd9ed5c1256b84003686c2/$FILE/DGAL20118124.pdf) (consulté pour la dernière fois 20/10/2015)
- ¹³ Bossi P, Tegnell A, Baka A, Van Loock F, Hendriks J, Werner A, Maidhof H, Gouvras G; Task Force on Biological and Chemical Agent Threats, Public Health Directorate, European Commission, Luxembourg.

-
- ¹⁴ Haut conseil de santé publique : Fièvre Q , recommandations de prise en charge. 12/2013 <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=401> (consulté pour la dernière fois le 30/11/2015)
- ¹⁵ Tissot Dupont H, Raoult D, Brouquin. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *The American Journal of Medicine*, 11/1992 , 93(4) 427-34
- ¹⁶ Quentin Leroy, Fabrice Armougom ,Barbry P. Raoult D. Genomotyping of C.B using micro arrays reveals a conserved genome for hard tick isolates. 10/2011.
- ¹⁷ Raoult D, Tissot-Dupont H ,Foucault C. Q fever 1985-1998 clinical and epidemiologic features of 1383 infections.
- ¹⁸ Fournier P-E, Thuny F, Richet H, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: A prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis* 2010;51:131-40.
- ¹⁹ Frankel D, Richet H, Renvoise A, Raoult D, Q fever in France 1985-2009. *Emerg Infect. Dis.* 2011 ; 17 :350-6.
- ²⁰ Dupont H, et al. Q fever serology: cutoff determination for microimmunofluorescence. *ClinDiagn Lab Immunol*, 1994; 1(2): 189.
- ²¹ Million M, et al. Long term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. *Lancet Inf Dis.* 2010; 10(8): 527-35.
- ²² Linda M. Kampschreur, Marjolijn C.A. Wegdam-Blans, Peter C. Wever, Nicole H.M. Renders, Corine E. Delsing, Tom Sprong, Marjo E.E. van Kasteren, Henk Bijlmer, Daan Notermans, Jan Jelrik Oosterheert, Frans S. Stals, MARRIGJE H. NABUURS-FRANSSSEN, Chantal P. Bleeker-Rovers, on behalf of the Dutch Q Fever Consensus Group | Chronic Q Fever Diagnosis— Consensus Guideline versus Expert Opinion .
- ²³ Durack, D. T., A. S. Lukes, and D. K. Bright. "New Criteria for Diagnosis of Infective Endocarditis: Utilization of Specific Echocardiographic Findings. Duke Endocarditis Service." *The American Journal of Medicine* 96, no. 3 (March 1994): 200–209.
- ²⁴ Fournier, P.E., J.P. Casalta, G. Habib, T. Messana, and D. Raoult. "Modification of the Diagnostic Criteria Proposed by the Duke Endocarditis Service to Permit Improved Diagnosis of Q Fever Endocarditis." *The American Journal of Medicine* 100, no. 6 (June 1996): 629–33. doi:10.1016/S0002-9343(96)00040-X.
- ²⁵ Li, Jennifer S., Daniel J. Sexton, Nathan Mick, Richard Nettles, Vance G. Fowler, Thomas Ryan, Thomas Bashore, and G. Ralph Corey. "Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis." *Clinical Infectious Diseases* 30, no. 4 (April 1, 2000): 633–38. doi:10.1086/313753.
- ²⁶ Didier Raoult, Chronic Q fever: Expert opinion versus literature analysis and consensus .
- ²⁷ Matthieu Million, Gaëlle Walter, Franck Thuny, Gilbert Habib, and Didier Raoult Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment.

-
- ²⁸ Raoult D, Houpijian P, TissotDupont H, Riss JM, Arditi-Djiane J, Brouqui P. 1999. Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch Intern Med* 159:167–173.
- ²⁹ Populations légales des communes en vigueur à compter du 1er janvier 2015- date de référence statistique 1 er janvier 2012, données INSEE
- ³⁰ Le mariage des cultures à l'île de la Réunion , Françoise Dumas-Champion, 2008
- ³¹ J.Benoist, HINDOUISMES CRÉOLES MASCAREIGNES, ANTILLES,1998
- ³² Elevage caprin, rituel hindou et réglementation sanitaire française : tradition, concertation et régulation sur l'île de La Réunion, parHélènePaillat-Jarousseau,EdouardNoujarede,AlainMouchès
- ³³ Eric Cardinale, Olivier Esnault, Marina Beral, Florence Naze, Alain Michault Emergence of *Coxiellaburnetii* in Ruminants on Reunion Island? Prevalence and RiskFactorsEric Cardinale
- ³⁴ Dr M.Artagnan , thèse, « la fièvre Q une pathologie émergente à la Réunion ? » 2008
- ³⁵ Perkins JJ1, Sanson-Fisher RW 51(11):969-73. An examination of self- and telephone-administered modes of administration for the Australian SF-36. *J ClinEpidemiol.* 1998 Nov
- ³⁶ García M1, Rohlfs I, Vila J, Sala J, Pena A, Masiá R, Marrugat J; REGICOR Investigators.Comparison between telephone and self-administration of Short Form Health Survey Questionnaire (SF-36).*Gac Sanit.* 2005 Nov-Dec;19(6):433-9.
- ³⁷ Ware JE Jr1, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptualframework and item selection. *Med Care.* 1992 Jun;30(6):473-83
- ³⁸ Données disponibles sur le site du collège des enseignants de MPR
- ³⁸ Ware JE Jr1, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptualframework and item selection. *Med Care.* 1992 Jun;30(6):473-83.http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/EHELLES%20ADULTES%20TOME%202_page75.pdf consulté la dernière fois le 03/11/2015.
- ³⁹ I Das, N Guest, R Steeds, P Hewins. Chronic Q fever: An ongoing challenge in diagnosis and management. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014;25(1):35-37.
- ⁴⁰ Endocardites à C.B. sur prothèse, six observations de 1990 à 1995 hopital bichat Paris, Hopital Saint louis Paris. C. Auzary 1 * , C. Pinganaud 2 , O. Launay 3 , V. Joly 3 , A.C. Cremieux 3 , J.M. Idatte 4 , C. Carbon 3 *Rev Med Int* 2001
- ⁴¹ Contribution of Systematic Serological Testing in Diagnosis of Infective Endocarditis D. Raoult,1* J. P. Casalta, H. Richet, M. Khan, E. Bernit, C. Rovey, S. Branger, F. Gouriet, G. Imbert, E. Bothello, F. Collart, and G. Habib
- ⁴² Thèse : Epidémiologie des endocardites infectieuses à la Réunion, par Bellec Laurent ; directeur de thèse, Moiton Marie-Pierre, 2012
- ⁴³McQuiston JH, Holman RC, McCall CL, Childs JE, Swerdlow DL, Thompson HA. National surveillance and the epidemiology of human Q fever in the United States, 1978–2004. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;75:36–40.

⁴⁴Dennis G Barten¹, Corine E Delsing^{1,2}, Stephan P Keijmel^{1,2}, Tom Sprong^{1,2,3,4}, Janneke Timmermans⁵ Wim JG Oyen^{2,6}, Marrigje H Nabuurs-Franssen^{4,7} and Chantal P Bleeker-Rovers^{1,2,8} Localizing chronic Q fever: a challenging query. *BMC Infectious Diseases* 2013, 13:413

⁴⁵Brouqui P, Tissot-Dupont H, Drancourt M, et al. Chronic Q fever: ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis. *Arch Intern Med* 1993; 153:642–8.

⁴⁶ 35. Salamand AC, Collart F, Caus T, et al. Q fever endocarditis: over 14 years of surgical experience in a reference center for rickettsioses. *J Heart Valve Dis* 2002; 11:84–90.

⁴⁷ Linda M. Kampschreur,^{a,b} Jan Jelrik Oosterheert,^a Annemarie M. C. Koop,^a Marjolijn C. A. Wegdam-Blans,^c Corine E. Delsing,^d Chantal P. Bleeker-Rovers,^d Monique G. L. De Jager-Leclercq,^e Cornelis A. R. Groot,^f Tom Sprong,^{d,g,h} Marrigje H. Nabuurs-Franssen,^h Nicole H. M. Renders,ⁱ Marjo E. van Kasteren,^j Yvonne Soethoudt,^k Sybrandus N. Blank,^l Marjolijn J. H. Pronk,^m Rolf H. H. Groenwold,ⁿ Andy I. M. Hoepelman,^a and Peter C. Weverⁱ. Microbiological Challenges in the Diagnosis of Chronic Q fever. *Clinical and Vaccine Immunology* p. 787–790

⁴⁸ Hubert Lepidi, Pierre Houpiqian, Zhongxing Liang and Didier Raoult Cardiac Valves in Patients with Q Fever Endocarditis: Microbiological, Molecular, and Histologic Studies. *JID* 2003:187

⁴⁹ Norbert C.J. de Wit / Cornelis P.C. de Jager / Jamie C.E. Meekelenkamp / Marianne Schoorl / Arianne B. van Gageldonk-Lafeber / Alexander C.A.P. Leenders / Ron Kusters / Peter C. Wever Markers of infection in inpatients and outpatients with acute Q-fever *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(11):1407-9.

⁵⁰ Fernández-Guerrero ML¹, Muelas JM, Aguado JM, Renedo G, Fraile J, Soriano F, De Villalobos E. Q fever endocarditis on porcine bioprosthetic valves. Clinicopathologic features and microbiologic findings in three patients treated with doxycycline, cotrimoxazole, and valve replacement. *Ann Intern Med*. 1988 Feb;108(2):209-13.

⁵¹ Office de développement de l'économie agricole d'outre-mer
http://www.odeadom.fr/wpcontent/uploads/2010/12/mission_caprine_reunion.pdf

⁵² DAAF <http://www.daaf974.agriculture.gouv.fr/Elevage>

⁵³ Hagens JC, Wever PC, Shamelian SO, Van Petersen AS, Hilbink M, Renders NH, De Jager-Leclercq GL, Moll FL, Koning OH. Vascular Chronic Q Fever Quality of Life. *Epidemiol Infect*. 2015 Oct;143(13):2903-9.

⁵⁴ Brendan Healy, Hugo van Woerden, Didier Raoult, Stephen Graves, James Pitman, Graham Lloyd, Nigel Brown, and Meirion Llewelyn Chronic Q Fever: Different Serological Results in 3 Countries—Results of a Follow-up Study 6 Years After a Point Source Outbreak. *Clin Infect Dis*. 2011 Apr 15;52(8):1013-9.

VII/ Annexes

1 Questionnaire de Suivi Patient

- 1/ Date, Nom, Prénom, Numéro de téléphone :
- 2/ Date du diagnostic :
- 3/ Durée de traitement :
- 4/ Qu'avez-vous compris de votre pathologie ?
- 5/ Métier
- 6/ Religion
- 7/ ATCD contacts
 - cabris ?
 - Vaches ?
 - autres ?
- Si oui sous quelle forme :
 - élevage ?
 - sacrifices ?
 - autres
- Si oui :
 - existence de contrôles vétérinaires dans l'élevage ?
 - série d'avortements dans les mois/années qui ont précédés ?
- 7/ Syndrome grippal dans l'année précédant l'EI ?
- 9/ Toujours sous traitement ?
- 10/ Y a-t-il une période où vous avez arrêté votre traitement, car celui-ci était trop lourd ?
Avez-vous des difficultés à suivre ce traitement ?
- 11/ Effets secondaires ?
 - photosensibilisation ?
 - intolérance digestive
 - oculaires ?
 - autre ?
- 12/ Statut NYHA /dyspnée : êtes-vous essoufflé :
 - jamais (NYHA 1),
 - pour des efforts importants (2etages) NYHA 2,
 - pour des efforts modérés ou moindre effort (NYHA 3),
 - au repos (NYHA 4)
- 13/Avez-vous eu de la fièvre depuis l'intervention/ diagnostic de la maladie, ou des syndromes grippaux?
- 14/ (Accidents emboliques) Avez-vous eu des douleurs dans les jambes, douleurs abdominales (rate, foie), ou symptômes neurologiques/AVC
- 15/ Pour les femmes : ATCD de fausse couche ?
- 16/ Questionnaire de qualité de vie SF36

2/ Questionnaire MOS SF 36

1/ **D**ans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

- 1 : excellente.
- 2 : très bonne.
- 3 : bonne.
- 4 : médiocre.
- 5 : mauvaise.

2/ **P**ar rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé actuel ?

- 1 : bien meilleur que l'an dernier.
- 2 : plutôt meilleur.
- 3 : a peu près pareil.
- 4 : plutôt moins bon.
- 5 : beaucoup moins bon.

3/ **V**oici la liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours.
Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous êtes limité en raison de votre état de santé actuel :

Listes d'activités	OUI beaucoup limité(e)	OUI peu limité(e)	NON pas du tout limité(e)
A			
Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport...	1	2	3
B			
Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
C			
Soulever et porter les courses	1	2	3
D			
Monter plusieurs étages par l'escalier	1	2	3
E			
Monter un étage par l'escalier	1	2	3
F			
Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
G			
Marcher plus d'un kilomètre à pied	1	2	3
H			
Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
I			
Marcher une centaine de mètres	1	2	3
J			
Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

4/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines,
et en raison de votre état physique

	OUI	NON
A		
Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles ?	1	2
B		
Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité ?	1	2
C		
Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?	1	2
D		
Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	1	2

5/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines,
et en raison de votre état émotionnel
[comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)]

	OUI	NON
A		
Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou activités habituelles ?	1	2
B		
Avez-vous accompli moins de choses que vous ne l'auriez souhaité ?	1	2
C		
Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ?	1	2

6/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines,
dans quelle mesure votre état de santé, physique
ou émotionnel vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale
et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis
ou vos connaissances ?

- 1 : pas du tout.
- 2 : un petit peu.
- 3 : moyennement.
- 4 : beaucoup.
- 5 : énormément.

7/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?

1 : nulle. 2 : très faible. 3 : faible.
4 : moyenne. 5 : grande. 6 : très grande.

8/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?

1 : pas du tout. 2 : un petit peu. 3 : moyennement.
4 : beaucoup. 5 : énormément.

9/ **L**es questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces quatre dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces quatre dernières semaines y a-t-il eu des moments où :

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
A						
Vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6
B						
Vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5	6
C						
Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ?	1	2	3	4	5	6
D						
Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6
E						
Vous vous êtes senti(e) débordant d'énergie ?	1	2	3	4	5	6
F						
Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6
G						
Vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	6
H						
Vous vous êtes senti(e) heureux(se) ?	1	2	3	4	5	6
I						
Vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5	6

10/ **A**u cours de ces quatre dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnant vous a gêné(e) dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille et vos connaissances ?

- 1 : en permanence.
- 2 : une bonne partie du temps.
- 3 : de temps en temps.
- 4 : rarement.
- 5 : jamais.

11/ **I**ndiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

	Totalement vrai	Plutôt vrai	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
A Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
B Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
C Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
D Je suis en excellente santé	1	2	3	4	5

3/ Rand scoring rules , tableau d'interprétation des résultats

Table 1
STEP 1: RECODING ITEMS

ITEM NUMBERS	Change original response category (a)	To recoded value of:
1,2,20,22,34,36	1 ----- >	100
	2 ----- >	75
	3 ----- >	50
	4 ----- >	25
	5 ----- >	0
3,4,5,6,7,8,9,10,11,12	1 ----- >	0
	2 ----- >	50
	3 ----- >	100
13,14,15,16,17,18,19	1 ----- >	0
	2 ----- >	100
21,23,26,27,30	1 ----- >	100
	2 ----- >	80
	3 ----- >	60
	4 ----- >	40
	5 ----- >	20
	6 ----- >	0
24,25,28,29,31	1 ----- >	0
	2 ----- >	20
	3 ----- >	40
	4 ----- >	60
	5 ----- >	80
	6 ----- >	100
32,33,35	1 ----- >	0
	2 ----- >	25
	3 ----- >	50
	4 ----- >	75
	5 ----- >	100

(a) Precoded response choices as printed in the questionnaire.

Table 2
STEP 2: AVERAGING ITEMS TO FORM SCALES

Scale	Number Of Items	After Recoding Per Table 1, Average The Following Items:
Physical functioning	10	3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Role limitations due to physical health	4	13 14 15 16
Role limitations due to emotional problems	3	17 18 19
Energy/fatigue	4	23 27 29 31
Emotional well-being	5	24 25 26 28 30
Social functioning	2	20 32
Pain	2	21 22
General health	5	1 33 34 35 36

Epidémiologie des infections chroniques à *Coxiella Burnetii* sur l'île de la Réunion, une étude rétrospective de 2007 à 2015.

Introduction : L'île de la Réunion est un des départements Français d'outre-mer. Une grande partie de sa population garde des pratiques culturelles traditionnelles, avec des activités agricoles et rituelles faisant partie de la vie quotidienne. La fièvre Q, causée par la bactérie gram négatif intracellulaire *Coxiella Burnetii*, est une zoonose à distribution mondiale. L'incidence annuelle de l'endocardite à fièvre Q en France est estimée à 1 cas pour 1 million d'habitants par an. Jusqu'à présent, aucun chiffre n'était disponible pour la Réunion, mais quelques cas avaient été décrits. Les objectifs de cette étude étaient d'étudier l'incidence de la fièvre Q chronique et de l'endocardite à *Coxiella Burnetii* sur l'île de la Réunion depuis l'année 2007, ainsi que d'étudier leurs particularités sur l'île. **Méthodes** : L'étude a été réalisée dans les deux centres hospitaliers universitaires de l'île, de juillet 2007 à juillet 2015. La présence d'une endocardite, ou infection de prothèse valvulaire, ou pathologie prédisposante associée à une sérologie en faveur d'une fièvre Q chronique (IgG I > 800) permettait l'inclusion des patients dans l'étude. Les données étaient recueillies sur les dossiers de suivi des infectiologues, cardiologues et chirurgiens thoraciques qui les suivaient. Nous avons ensuite contacté les patients par téléphone pour qu'ils répondent à deux questionnaires : le premier, créé par nous, pour compléter les éléments manquants des dossiers, le second, le MOS SF-36, pour évaluer leur qualité de vie. **Résultats**: 25 patients ont été inclus dans l'étude. 56% d'entre-eux étaient porteurs de matériel prothétique, et 44% une valvulopathie sous-jacente d'origine rhumatismale. Nous avons retrouvé une incidence de 2.4 cas par million d'habitants par an pour l'endocardite à fièvre Q sur l'île de la Réunion. La durée moyenne des symptômes avant le diagnostic était de 16,3 semaines [ET 35 semaines]. 40% des patients présentaient des embolies au diagnostic, avec 28% d'embolies cérébraux, ce qui était plus élevé que dans les séries françaises. Le diagnostic était antérieur à la chirurgie dans seulement 52% des cas. Un traitement chirurgical était indiqué dans 80% des cas. Tous les patients ont reçu un traitement par Doxycycline/hydroxychloroquine, avec une médiane de traitement de 17 mois. Quatre patients ont rechuté, 20 patients étaient toujours en vie à la fin de l'étude, quatre sont décédés dont trois dans le mois qui a suivi leur diagnostic. 3 sont considérés comme guéris. Une patiente était perdue de vue dans l'année suivant le diagnostic. 77 % des patients avait des antécédents de contacts avec des cabris, directs ou indirects, et cinq de sacrifices dans l'exercice de leur religion. Nous retrouvions des années et des lieux avec plusieurs cas de fièvre Q chroniques, pouvant correspondre à de petites épidémies ou foyers. La qualité de vie de nos patients était, à tout moment, inférieure à la population générale française. **Discussion** : Cette étude a été réalisée sur un échantillon qui nous semble important par comparaison avec la bibliographie existante. Elle retrouve une incidence d'endocardites à *Coxiella Burnetii*, probablement sous-estimée, plus de deux fois supérieure (2.4 cas/million d'hab./an) à l'estimation de l'incidence en France ce qui pourrait être lié à des facteurs socioculturels locaux, ainsi qu'à des atteintes valvulaires particulières à la population réunionnaise. Le diagnostic de la pathologie y semble plus tardif, avec un traitement chirurgical et des rechutes plus fréquents. Il nous semble nécessaire, dans le futur, de majorer l'intérêt des professionnels de santé et des autorités réunionnaises à l'égard de cette pathologie pour en favoriser la prévention et en améliorer le pronostic.

MOTS-CLÉS :

Coxiella Burnetii / Fiebre Q / Ile de la Réunion / Epidemiologie