



**HAL**  
open science

# Données cliniques autour de la fièvre Q aiguë à La Réunion : étude de cohorte rétrospective

Alexandra Aubin

► **To cite this version:**

Alexandra Aubin. Données cliniques autour de la fièvre Q aiguë à La Réunion : étude de cohorte rétrospective. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02484044

**HAL Id: dumas-02484044**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02484044>**

Submitted on 19 Feb 2020

**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.

**UNIVERSITE DE LA REUNION  
U.F.R SANTE**

**ANNEE 2020**

**N°2020LARE002M**

**THESE POUR LE  
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Données cliniques autour de la fièvre Q aigue à La Réunion : étude  
de cohorte rétrospective.**

Présentée et soutenue publiquement le 11  
février 2020 à 20h à La Réunion

**Par Alexandra Aubin**

**JURY :**

- **Président :**  
**Monsieur le Professeur FRANCO Jean-Marc**
- **Rapporteur :**  
**Madame le Docteur ELDIN Carole**
- **Assesseurs :**  
**Monsieur le Professeur BRAUNBERGER Eric**  
**Madame le Docteur KOUMAR Yatrika**
- **Directeur :**  
**Monsieur le Docteur BERTOLOTTI Antoine**



## TABLE DES MATIERES :

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>3</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>5</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX</b>	<b>7</b>
<b>TABLE DES FIGURES</b>	<b>8</b>
<b>GLOSSAIRE</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION GENERALE.</b>	<b>10</b>
A- HISTORIQUE	10
B- COXIELLA BURNETII	10
C- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA FIEVRE Q	10
D- RESERVOIRS ET TRANSMISSION	11
E- EPIDEMIOLOGIE	12
F- LA FIEVRE Q : DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE	13
G- TRAITEMENT DE LA FIEVRE Q	17
H- CAS DE L'ILE DE LA REUNION	19
<b>CLINICAL FEATURES OF ACUTE Q FEVER IN REUNION ISLAND: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY.</b>	<b>22</b>
A-ABSTRACT	23
B-INTRODUCTION	24
C- MATERIAL AND METHODS	24
<i>Data collection</i>	24
<i>Ethical approval</i>	24
<i>Q fever diagnostic and definition</i>	24
<i>Statistical analysis</i>	25
D- RESULTS	25
E-DISCUSSION	26
F-ACKNOWLEDGMENTS AND AUTHORS' CONTRIBUTIONS	27
G- REFERENCES	28
H- SUPPLEMENT CONTENT	29
<b>DISCUSSION GENERALE</b>	<b>34</b>
A- SYNTHESE DES RESULTATS	34
B-CONFRONTATION AUX DONNEES DE LITTERATURE	35
<i>Données géographiques, de saisonnalité et démographiques</i>	35
<i>Données épidémiologiques</i>	38
<i>Données cliniques et biologiques</i>	39
<i>Sérologie à CB</i>	40
C- CAS DES EXCLUSIONS	41
D- APPROCHE ONE HEALTH	42
E-LIMITES DE L'ETUDE	43

<b>CONCLUSION</b>	<b>45</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>46</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>52</b>
ANNEXE I	52
ANNEXE II	53
ANNEXE III	54
ANNEXE IV	55
ANNEXE V	56
ANNEXE VI	57
ANNEXE VII	60
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE</b>	<b>62</b>

## **TABLE DES TABLEAUX:**

<b>Tableau 1 :</b> Méthodes diagnostiques	<b>15</b>
<b>Tableau 2 :</b> Interprétation des sérologies d'après le CNR	<b>16</b>
<b>Tableau 3 :</b> Recommandation thérapeutique du CNR	<b>18</b>
 <b>Brief report :</b>	
<b>Appendix S1.</b> Clinical symptoms, medical imaging and biological finding of the 42 patients with acute Q fever.	<b>32</b>
<b>Appendix S2.</b> Baseline characteristics of the 42 patients with acute Q fever.	<b>33</b>

## **TABLE DES FIGURES:**

<b>Figure 1 :</b> Histoire naturelle de l'infection à <i>CB</i> .	<b>17</b>
<b>Figure 2 :</b> Conduite à tenir d'après les recommandations du CNR.	<b>19</b>
 <b>Brief report :</b>	
<b>Figure 1.</b> Figure of the number of acute Q fever cases distribution on Réunion Island.	<b>31</b>
<b>Figure 3 :</b> Sérologies et PCR positives dans les fermes de l'île de La Réunion.	<b>36</b>
<b>Figure 4 :</b> Nombre de cas par années entre 2004 et 2019.	<b>37</b>

## GLOSSAIRE

- ADN : acide désoxyribonucléique
- Ag : Antigène
- Ac : Anticorps
- RNP : ribonucléoprotéine
- CB : *Coxiella burnetii*
- CHGM : Centre Hospitalier Gabriel Martin nouvellement CHOR Centre Hospitalier Ouest Réunion
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- CMV : cytomégalovirus
- CNR : Centre National des Rickettsies
- CRP : Protéine C Réactive
- CURB 65 : score de gravité comprenant Confusion/ Urée > 7mmol/L/ Rythme respiratoire/ BP tension artérielle systolique <90 mmHg ou diastolique < 60 mmHg/ Age égal ou supérieur à 65 ans)
- DAAF : Direction de l'Alimentation, de l'Agriculture et de la Forêt
- DIM : Département d'Informatique Médical
- EDTA : Acide éthylènediaminetetraacétique
- ETT : Echographie Trans Thoracique
- ETO : Echographie Trans Oesophagienne
- GHER : Groupe Hospitalier Est Réunion
- IC : Intervalle de Confiance
- IgG : Immunoglobuline G
- IgM : Immunoglobuline M
- INSEE : Institut national de la Statistique et des Etudes Economiques
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- LDH : lactate déshydrogénase
- PCR : Réaction en chaîne par Polymérase (Polymerase Chain Reaction)
- PET scan : Tomoscintigraphie par Emission de Positons (TEP), PET scan pour « Positron Emission Tomography »
- SAPL : Syndrome des anti phospholipides
- TCA : Temps de céphaline activée
- TDM : Tomodensitométrie
- VS : Vitesse de Sédimentation
- Vs. : Versus
- DS : Déviation Standard

# INTRODUCTION GENERALE

## ***A. Historique :***

La fièvre Q est pour la première fois décrite en 1935 par Derrick en Australie dans le Queensland lors d'une épidémie de cas de fièvre d'étiologie inconnue chez des employés d'un abattoir de Brisbane. L'origine inconnue de ces fièvres simultanées questionne le biologiste qui nomme alors la pathologie « Q fever », Q comme « query », la fièvre qui questionne<sup>1</sup>.

L'agent pathogène a ensuite été étudié simultanément par Burnet et Cox d'où la bactérie tire son nom : *Coxiella burnetii*<sup>2</sup>.

## ***B. Coxiella burnetii (CB)***

*Coxiella burnetii* est une bactérie intracellulaire semblable aux bactéries gram négatives mais colorable par la méthode Gimenez. Initialement décrite dans l'ordre des *Rickettsiales*, après études phylogénétiques il s'avère que *CB* appartient à la classe gamma des protéobactéries proche du genre *Legionella*<sup>3</sup>.

Comme toute bactérie gram négatif, *CB* présente un lipopolysaccharide de surface sur sa membrane externe. Les modifications du lipopolysaccharide de surface induisent une variation antigénique qui permet le diagnostic sérologique. En effet, la forme sauvage virulente appelée phase I mute lors de la mise en culture de la bactérie en une forme non virulente de phase II. C'est cet antigène de phase II qui est détectable dans la forme aiguë de la fièvre Q. Un taux important d'Ag de phase I est un marqueur de la forme persistante de la pathologie<sup>4</sup>.

## ***C. Physiopathologie de la fièvre Q***

*CB* entre par endocytose dans la cellule cible (macrophage ou monocyte) et, favorisée par le milieu acide, se multiplie au sein de la cellule. L'environnement acide protège la bactérie face aux antibiotiques. La bactérie inhibe l'apoptose de la cellule cible et reste dans son phagolysosome<sup>4</sup>.

L'infection aigüe entraîne la formation d'un granulome et implique la réponse immunitaire cellulaire avec l'action de l'interféron gamma en guise de protecteur. La réponse des lymphocytes T ne permet pas toujours l'éradication de la bactérie.

A la phase persistante, caractérisée par une réponse immunitaire inefficace, la formation du granulome est défaillante et une forte dose d'interleukine 10 est sécrétée en partie par les monocytes atteints<sup>5</sup>. La persistance de *CB* a été démontrée jusqu'à cinq ans après l'épisode aigü chez des individus asymptomatiques. L'ADN de la bactérie a été détecté par PCR dans la moelle épinière des patients étudiés<sup>6-7</sup>.

La virulence de la bactérie dépend de sa souche génétique, du mode de transmission, de la taille de l'inoculum ainsi que de l'hôte<sup>8</sup>.

La fièvre Q est une possible menace bioterroriste, classée de catégorie B, *CB* peut être facilement reproduite à grande échelle puis aisément dispersée (par la poste, dans des aérosols, par l'alimentation contaminée). Une petite quantité de l'agent pathogène suffit à provoquer la maladie. Ainsi 50kg de *CB* dans un périmètre de 2km aux alentours d'une cité de 500 000 habitants provoquerait approximativement 150 morts et 125 000 cas de fièvre Q aigüe ainsi que 9 000 cas chroniques<sup>9</sup>.

#### **D. Réservoirs et transmission**

Trois réservoirs ont été identifiés : l'animal domestiqué (ovin, bovin, chèvre et parfois chat et oiseau), les petits mammifères sauvages et la tique.

La transmission vers l'homme se fait essentiellement par voie aérienne et plus rarement en ingérant le lait non pasteurisé d'un animal infecté, par les tiques et exceptionnellement par voie sexuelle. Le pathogène est initialement excrété dans les urines, les matières fécales, le lait de l'animal infecté ou lors des mises bas : dans le placenta et liquide amniotique. Chez l'animal, l'infection se manifeste le plus souvent par des avortements spontanés<sup>10</sup>.

Le rôle des vents dans la dissémination est majeur ainsi que la proximité géographique avec les élevages animaux<sup>11</sup>. De ce fait, la fièvre Q bien que souvent décrite en zone rurale n'épargne pas les milieux urbains<sup>12</sup>.

## E. Epidémiologie

La fièvre Q a une distribution mondiale. De répartition endémique ou évoluant par épidémies, certaines zones semblent cependant épargnées telles que la Nouvelle Zélande<sup>13</sup> ou la Polynésie Française<sup>14</sup>.

Sa prévalence est très probablement sous évaluée du fait d'un manque de dépistage et d'une méconnaissance de la pathologie<sup>15</sup>.

Voici quelques exemples de pays où la fièvre Q a été particulièrement décrite :

Aux Pays-Bas, en 2007, une recrudescence des cas de pneumopathies avait été remarquée par certains médecins généralistes travaillant en zone rurale. Après investigation, ces cas de pneumopathies se sont révélés être des signes cliniques de fièvre Q aigüe. Le pays a ensuite traversé de 2007 à 2010 une épidémie importante de fièvre Q endiguée par l'abattage systématique des chèvres et agnelles gestantes. Un lien géographique avait été établi entre les fermes de chèvres laitières et l'émergence de nouveaux cas de fièvre Q notamment au moment des vagues d'avortements spontanés chez les chèvres<sup>16</sup>. Les patients hospitalisés étaient relativement jeunes avec peu de comorbidités, fumeurs pour la plupart et avec des scores CURB 65 faibles<sup>17</sup>. Une meilleure connaissance de la fièvre Q par les médecins généralistes lors de cette épidémie permettait de réduire la fréquence des hospitalisations chez les patients atteints<sup>18</sup>.

En Guyane Française, la forme d'expression de fièvre Q la plus fréquente est la pneumopathie communautaire acquise. Pour la première fois décrite en 1955, l'incidence de la fièvre Q n'a cessé de s'accroître depuis. L'épidémiologie de la fièvre Q en Guyane reste encore peu claire, il semblerait que le paresseux soit particulièrement impliqué dans la chaîne de transmission de la maladie à la différence des vecteurs retrouvés habituellement (ovins, bovins, caprins). Le génotype de *CB* (MST 17) est spécifique à la zone géographique, conférant à la bactérie une plus forte virulence et expliquant la forte prévalence de cas de pneumopathies à fièvre Q en Guyane<sup>19</sup>. Une étude menée par l'équipe de L.Epelboin retrouvait 24,40% de pneumopathies en lien avec *CB* (sur les 131 cas rassemblés). Cette étude s'est attachée à établir un score pronostic afin d'aider à la mise en place de l'antibiothérapie. Le score pronostic reposait sur le sexe, l'âge, la notion de céphalées, le taux de leucocytes bas et le taux de CRP élevé. Un score inférieur à 3 était associé à un faible risque de présenter la

fièvre Q<sup>20</sup>.

A propos de la zone océan indien, la fièvre Q a été étudiée à Mayotte, à Madagascar et dans l'archipel des Comores. A Mayotte, département d'outre-mer proche de l'île de La Réunion, un seul cas d'endocardite lié la fièvre Q a été rapporté à ce jour<sup>21</sup>. Un cas de co-infection entre fièvre Q et *Plasmodium falciparum* a été décrit chez une patiente revenant de l'archipel des Comores<sup>22</sup>. A Madagascar, les sérums des zébus ont été analysés et une séropositivité animale de 2,00% a été mise en évidence. Les échantillons humains testés étaient en revanche tous négatifs à *CB*<sup>23</sup>. Concernant les Seychelles et l'île Maurice, aucune donnée n'est disponible sur l'épidémiologie de la fièvre Q.

### **F. La fièvre Q : diagnostic clinique et biologique**

Après une période de 10 à 17 jours d'incubation, seuls 40,0% des patients présenteront des symptômes. Le tableau clinique est polymorphe allant du syndrome pseudogrippal, à l'hépatite granulomateuse ou à la pneumonie atypique<sup>10</sup>.

Si la majorité des individus reste asymptomatique, il semble que les caractéristiques présentées par l'hôte notamment âge et sexe ainsi que la souche de *CB* soient des déterminants dans la sévérité de la symptomatologie<sup>3</sup>. Par ailleurs, il semblerait que les hormones féminines jouent un rôle protecteur<sup>24</sup>.

La fièvre isolée est un signe prédominant pouvant parfois être associée à des myalgies ou à des céphalées.

Autre tableau fréquemment retrouvé : la pneumopathie atypique. L'atteinte est souvent modérée avec notamment des scores de gravité dont le CURB 65 peu élevés. Les signes cliniques sont donc peu expressifs avec une toux non productive, des anomalies auscultatoires minimales et une atteinte radiologique peu spécifique et polymorphe (opacité radiographique ou syndrome interstitiel). Les atteintes extra pulmonaires (myalgies, arthromyalgies, nausées-vomissements, frissons, diarrhée, maux de gorge) fréquemment associées rendent cette pneumopathie atypique<sup>3-17</sup>.

L'hépatite est une autre forme clinique possible à la phase aiguë de la fièvre Q. Elle se

présente par une augmentation isolée des transaminases et une hépatomégalie douloureuse plus rarement par un ictère. Les céphalées accompagnant cette hépatite la distinguent des hépatites virales<sup>3</sup>.

Les atteintes cardiaques telles que péricardite ou myocardite peuvent être des signes cliniques de fièvre Q aigüe<sup>3</sup>. Quelques cas d'endocardite associés à la fièvre Q aigüe ont été rapportés<sup>25</sup>.

D'autres signes plus rares sont parfois décrits : atteinte neurologique (méningite ou méningo-encéphalite), dermatologique (exanthème maculopapulaire ou vésiculaire purpurique, érythème noueux notamment), atteinte ganglionnaire ou de la moelle osseuse<sup>3-25</sup>.

Les principales manifestations cliniques récurrentes et rares en lien avec la fièvre Q aigüe et décrites dans la cohorte de patients suivis entre 1985 et 1998 par l'équipe de Raoult et al<sup>26</sup> sont reprises en annexe I. L'annexe II fait état des manifestations cliniques décrites dans un groupe de 2434 patients positifs à *CB* par le CNR en 2018<sup>27</sup>.

Le syndrome de fatigue chronique a été décrit en tant que séquelle post-primoinfection<sup>28</sup>. Il s'agit d'une fatigue persistante de plus de six mois ayant un retentissement dans la vie quotidienne après un épisode de fièvre Q aigüe et sans relation avec d'autres comorbidités existantes. Cette entité a été décrite chez près de 20,0% des patients ayant eu une primo-infection à *CB*<sup>29</sup>.

Une valvulopathie préexistante ou un terrain vasculaire à risque avec antécédent d'anévrysmes ou de greffe vasculaire peut conduire à l'émergence de la fièvre Q persistante. Le tableau clinique le plus fréquemment retrouvé dans la forme persistante reste l'endocardite avec hémocultures négatives. Le pronostic est sévère avec un fort taux de mortalité. *CB* peut aussi s'exprimer au niveau vasculaire sous forme d'anévrysmes ou d'infection prothétique<sup>3-4-25</sup>. Chez la femme enceinte, la primo-infection est souvent asymptomatique mais peut conduire à des avortements spontanés ou des malformations fœtales<sup>3</sup>.

Les anomalies biologiques aspécifiques fréquemment retrouvées sont une augmentation des enzymes hépatiques, une thrombopénie, une augmentation de la VS, CRP et LDH, parfois une atteinte rénale avec augmentation de la créatinine et une hématurie

microscopique. Le taux de leucocytes peut être normal ou modifié. Des anomalies immunologiques sous forme d'auto-anticorps, par exemple présence de facteur rhumatoïde, peuvent être retrouvées dans les formes chroniques<sup>3-5</sup>.

Parmi les anomalies immunologiques durant la primo-infection, on note un taux élevé d'anticorps anti-phospholipides dont les anticorps anti-cardiolipines<sup>30</sup>. De ce fait, une nouvelle entité est apparue dans les recommandations du CNR 2018 avec le diagnostic possible de « fièvre Q aigüe avec marqueur SAPL » reposant sur la présence d'un syndrome des anti-phospholipides associé<sup>31</sup>. Les critères biologiques pour affirmer un SAPL reposent sur la présence d'IgG ou IgM anti-cardiolipines positifs, un TCA allongé (ratio > 1,5) chez un patient sans anticoagulant ou la présence d'un anticoagulant lupique<sup>32</sup>. Il existe une association forte entre le taux d'Ac anti-phospholipides et le risque de survenue de thrombose veineuse ou artérielle durant un épisode de fièvre Q aigüe<sup>31</sup>.

Les méthodes diagnostiques sont résumées dans le tableau ci dessous :

---

**1- SEROLOGIE PAR IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE :**

**Variation antigénique liée à une modification du lipopolysaccharide**

**Séroconversion 2-3 semaines après le début des symptômes cliniques**

**Distinction entre forme aigüe et persistante grâce aux taux d'IgG et IgM de phase I et II**

---

**2- BIOLOGIE MOLECULAIRE : amplification génomique d'ADN par PCR**

**Prélèvements sur sérum, sang EDTA, expectorations ou si atteinte endovasculaire sur prélèvement de valves cardiaques, prothèse... Biopsie de foie**

**3- IMMUNOHISTOCHEMIE sur des fragments de biopsie**

**4- CULTURE CELULAIRE dans certains laboratoires uniquement, cultures sur lignées de fibroblastes pulmonaires embryonnaires humains**

---

*Tableau 1 : Méthodes diagnostiques (d'après Delaloye J et al)<sup>10</sup>*

La sérologie par immunofluorescence indirecte est la méthode de référence dans la recherche de *CB*. Le dépistage s'effectue avec des anticorps antiphase II puis par dilution des sérums positifs avec recherche de la présence IgG, IgM et IgA contre les antigènes de phase I et II. La séroconversion s'effectue 7 à 14 jours après l'apparition des premiers symptômes.

<b>IgG, M et A négatifs dans les 2 phases</b>	<b>Sérologie négative à reconstrôler 7 à 14 jours plus tard sur un nouveau prelevement</b>
<b>IgM phase II <math>\geq 50</math> isolés</b>	Profil évocateur de FQ aigüe mais possible faux positif. A confirmer 7 à 14 jours plus tard par un nouveau prelevement
<b>IgG phase II <math>\geq 200</math> ET IgM phase II <math>\geq 50</math></b>	Profil sérologique en faveur d'une <b>FQ aigüe (datant de moins de 6 mois)</b> . A confirmer dans 7 à 14 jours par un nouveau prélèvement. Pratiquer une échographie cardiaque transthoracique (ETT) Contrôle sérologique à 3 et 6 mois
<b>IgG phase I <math>\geq 800</math></b>	Profil compatible avec une fièvre Q persistante (endocardite). Pratiquer ETT et si négative ETO
<b>IgG phase I <math>\leq 400</math> isolés (sans IgA/IgM)</b>	Profil en faveur d'une cicatrice sérologique. Pas de contrôle ni suivi nécessaire.

*Tableau 2 : Interprétation des sérologies d'après le CNR<sup>32</sup>*

Tout patient avec facteurs de risque (valvulopathies, prothèses valvulaires ou vasculaires, immunodépression, âge > 50 ans) et susceptible d'être exposé à la fièvre Q doit faire l'objet d'un dépistage avec réalisation d'une sérologie.

La PCR (amplification directe par réaction de polymérisation en chaîne) sur sérum, sang EDTA à la phase aigüe ou sur des prélèvements (notamment sur les valves cardiaques) à la phase persistante est un outil à la fois très spécifique et très sensible.

La confirmation diagnostique de la fièvre Q nécessite la réalisation d'une échographie cardiaque. Dans la fièvre Q aigüe il s'agit de dépister toute valvulopathie qui serait un terrain prédisposant à la chronicisation de la fièvre Q. En phase persistante, les échographies transthoracique et transoesophagienne permettent de ne pas méconnaître une endocardite. En l'absence d'atteinte cardiaque, elles seront complétées d'un scanner thoraco-abdominopelvien injecté, réalisé dans le cadre d'un dépistage d'anévrisme ou d'infections vasculaires. En cas d'examen négatif mais devant des anomalies hépatiques ou des douleurs osseuses, un complément par biopsie hépatique et IRM osseuse devra être proposé.

L'histoire naturelle de l'infection à *CB* a été résumée à l'aide de la figure suivante

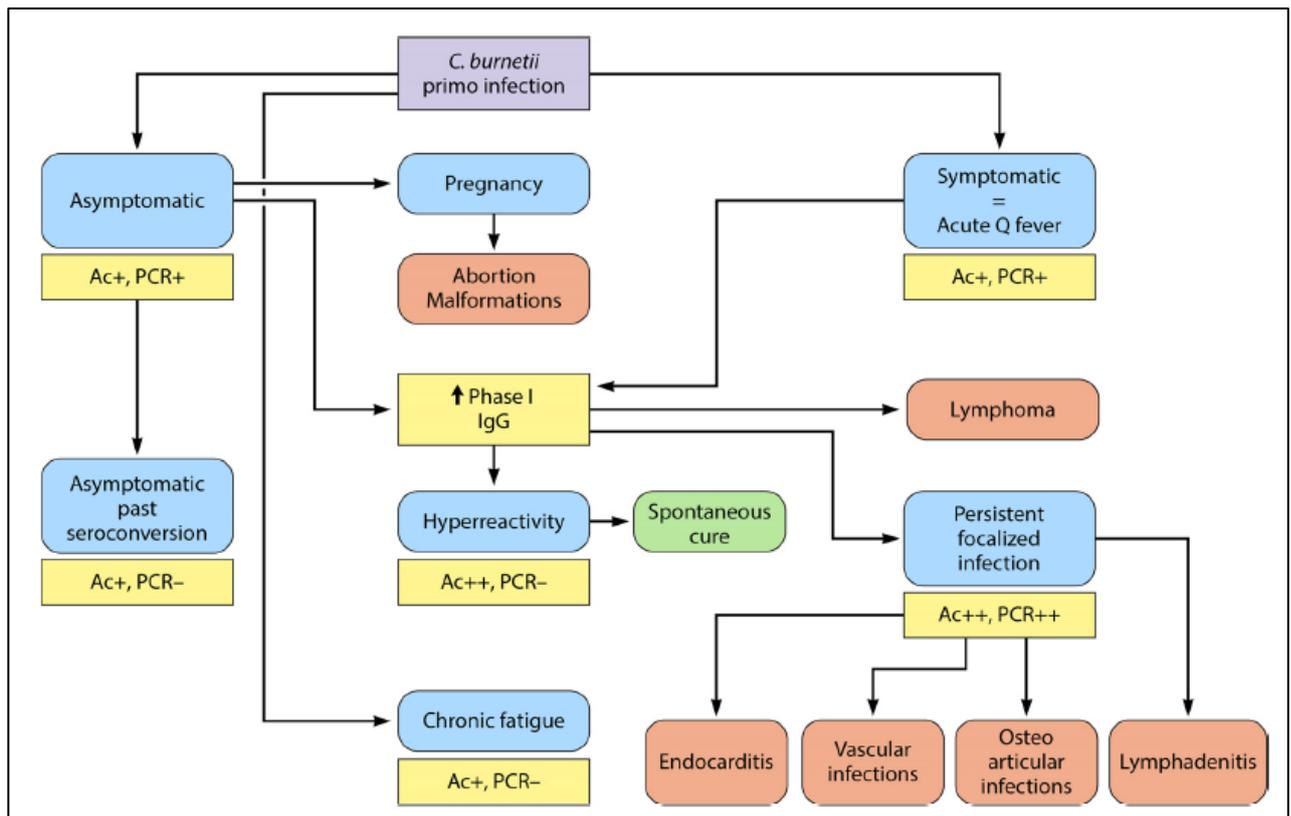


Figure 1 : Histoire naturelle de l'infection à CB (d'après C. Eldin et al<sup>3</sup>).

La primo-infection à *CB* peut être asymptomatique ou symptomatique, corrélée par une élévation des IgG de phase II. Même sans symptômes, l'infection à *CB* peut induire chez la femme enceinte des avortements ou des malformations fœtales. Un syndrome de fatigue chronique peut suivre un épisode de primo-infection à *CB*.

La primo-infection à *CB* symptomatique correspond à la fièvre Q aigue telle que décrite précédemment (avec fièvre, pneumopathie ou hépatite).

En fonction de la susceptibilité de l'hôte, de la souche génétique de *CB*, de l'absence de traitement adéquate, l'infection peut persister et s'exprimer sous forme d'endocardite, d'infections vasculaires ou ostéoarticulaires ou de lymphadénite.

### **G. Traitement de la fièvre Q**

Le traitement de la fièvre Q repose sur la doxycycline associée ou non à l'hydrochloroquine.

Pour la population générale séropositive mais asymptomatique, aucun traitement spécifique n'est recommandé.

Les recommandations du CNR préconisent<sup>32</sup> :

Diagnostic	Traitement
<b>Fièvre Q aigüe sans valvulopathie avec apyrexie spontanée</b>	Pas de traitement
<b>Fièvre Q aigüe fébrile</b>	Doxycycline 21 jours
<b>Fièvre Q aigüe avec marqueur SAPL</b>	Doxycycline et plaquenil jusqu'à disparition des marqueurs SAPL ET normalisation du TCA/absence d'anticoagulant lupique
<b>Fièvre Q aigüe avec valvulopathie significative</b>	Doxycycline et Plaquenil pendant 12 mois
<b>Fièvre Q aigüe et immunodépression sévère (greffe, chimiothérapie, HIV&lt;200 CD4, leucose, corticothérapie)</b>	Doxycycline tant que dure l'immunodépression

*Tableau 3 : Recommandations thérapeutiques du CNR (disponible sur [www.mediterranee-infection.com](http://www.mediterranee-infection.com)<sup>32</sup>)*

Les posologies à prescrire sont les suivantes :

- Doxycycline : 200 mg une fois par jour pour un taux thérapeutique de 5 à 10 mg/l
- Hydrochloroquine : 200 mg trois fois par jour pour un taux thérapeutique de 0,8 à 1,2 mg/l
- Cotrimoxazole : un comprimé deux fois par jour

Si grossesse, le traitement reposera sur le Cotrimoxazole jusqu'à la fin du 8<sup>e</sup> mois de grossesse. Toute femme enceinte fébrile et susceptible d'être exposée à la fièvre Q doit bénéficier d'une sérologie. En revanche, il n'a pas été démontré d'intérêt à dépister de manière systématique la fièvre Q en cas de grossesse asymptomatique<sup>33</sup>.

Tous ces cas de figures feront l'objet d'une sérologie mensuelle et d'une surveillance rapprochée : contrôle sérologique systématique à 3 mois et 6 mois si sérologie compatible avec une fièvre Q aigüe. La surveillance sera stoppée lorsque la sérologie se normalisera.

L'efficacité thérapeutique pourra être jugée sur l'évolution de la sérologie et notamment sur

l'absence d'IgG de phase I.

A la phase persistante, l'association Doxycycline et Hydrochloroquine sera nécessaire afin de juguler l'infection et ce pendant 18 mois à 3ans. Une décroissance des taux IgG de phase I après surveillance mensuelle pourra permettre d'envisager l'arrêt du traitement.

La conduite à tenir sur le plan thérapeutique à la suite d'une primo-infection à *CB* est résumée par la figure ci dessous :

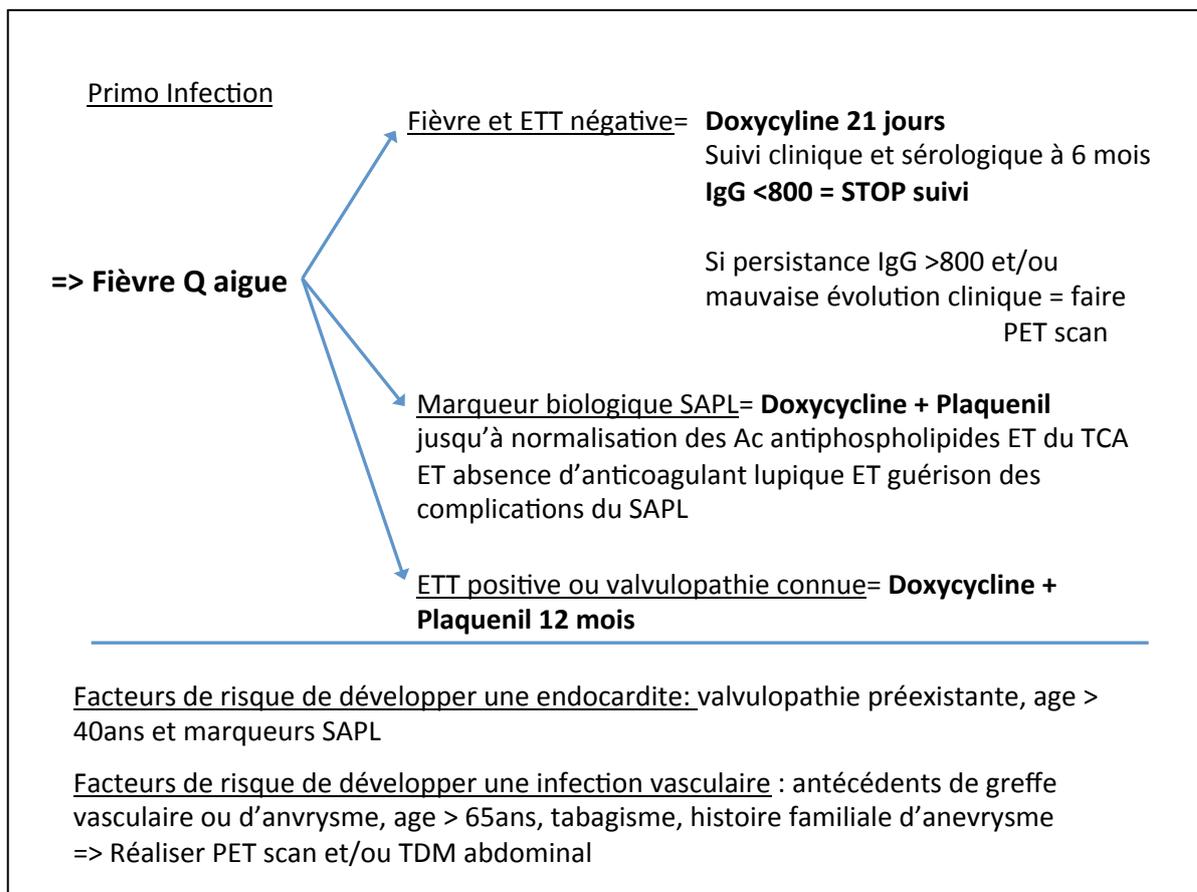


Figure 2 : Conduite à tenir d'après les recommandations du CNR<sup>32</sup>

Il existe un vaccin Q-Vax, vaccin inactivé à base de *CB* de phase I, qui n'est pas d'usage routinier en France. Il semblerait cependant que son efficacité soit limitée d'après les études australiennes<sup>34</sup>.

## **H. Cas de l'Ile de La Réunion**

Ile volcanique comptant 852 924 habitants (chiffres de l'INSEE en 2016)<sup>35</sup> avec 63 km de long, 45 km de large, La Réunion est située dans l'hémisphère sud et bénéficie d'un climat

tropical. La répartition démographique favorise l'urbanisation du littoral et des côtes sous le vent. L'île se situe au 21<sup>e</sup> parallèle sud entre la zone de convergence intertropicale et les centres des anticyclones tropicaux. L'influence des alizés (vents de secteur Est) conditionne la météorologie qui se scinde en deux saisons : saison des pluies, été austral de décembre à mars et saison fraîche, hiver austral de juin à septembre.

A La Réunion, près de 40 000 bétails, 30 000 chèvres et 2 000 moutons sont recensés. Il a été démontré que la séropositivité à *CB* chez les animaux était de 11,8% chez le bétail, 13,4% chez les chèvres et 1,4% chez les moutons. Les tiques testées étaient toutes négatives pour *CB*. Le lait de chèvre était le plus contaminé et favorisait la dissémination de la bactérie<sup>36</sup>.

Avant 2007 aucun cas de fièvre Q n'a été décrit à La Réunion. L'idée que la fièvre Q serait une pathologie émergente voire négligée avait été soulevée à la suite d'une étude sur une série de cas entre 2007 et 2008<sup>37</sup>.

Devant l'importance des comorbidités liées à cette pathologie, d'autres recherches ont été effectuées sur l'île. Une étude sur les endocardites à fièvre Q persistante a été conduite à La Réunion : l'incidence, bien que sous estimée, était plus de deux fois supérieure à l'estimation de l'incidence en métropole entre 2007 et 2015<sup>38</sup>. Des facteurs socioculturels locaux ou des atteintes valvulaires particulières chez les réunionnais avaient été évoqués afin d'expliquer cette incidence élevée<sup>39</sup>. La nécessité d'informer les professionnels de santé et les autorités face à cette pathologie avait déjà été soulignée afin de mieux prévenir, diagnostiquer et traiter la fièvre Q à La Réunion.

Les atteintes chez la femme enceinte et le fœtus étudiées par des enquêtes observationnelles dans le sud de La Réunion semblent indiquer que la fièvre Q est responsable d'issues pathologiques de grossesse (fausse couche et prématurité)<sup>33</sup>. Un lien de causalité formel ne semble pour autant pas avoir été établi entre complications obstétricales et exposition à la fièvre Q. Cependant l'exposition au pathogène *CB* est aussi fréquent que celle face au virus de l'hépatite B. Les infections à *CB* sont quant à elles plus fréquentes que les séroconversions à CMV ou à la toxoplasmose<sup>33</sup>.

La séroprévalence pondérée de la fièvre Q à La Réunion a été estimée à 6,8% (intervalle de confiance (IC) entre 4,0% et 9,6%) avec une prévalence accrue dans les zones agricoles proches des ruminants<sup>39</sup>. *CB* circule donc à La Réunion sous forme endémique mais aucune étude n'a encore été menée sur la présentation clinique des cas de fièvre Q aiguë sur l'île.

L'objectif principal de cette étude était de décrire les formes cliniques, biologiques et d'imagerie des cas de fièvre Q aigüe recensés au CHU ainsi qu'au GHER et au CHOR sur l'île de La Réunion entre 2004 et 2017.

L'objectif secondaire était le calcul de l'incidence de la fièvre Q aigüe à La Réunion.

Enfin, le but de cette thèse s'inscrit dans la lignée des travaux précédents, afin de sensibiliser les professionnels de santé sur l'existence de cette pathologie en particulier à La Réunion.

## BRIEF REPORT

### Clinical features of acute Q fever in Réunion Island: a retrospective cohort study.

A. Aubin<sup>1</sup>, C. Eldin<sup>2,3,4</sup>, N. Zemali<sup>5</sup>, J. Jaubert<sup>5</sup>, Y. Koumar<sup>1</sup>, MP Moiton<sup>6</sup>, P. Poubeau<sup>1</sup>, E. Braunberger<sup>7</sup>, D. Raoult<sup>2,4</sup>, P. Gérardin<sup>8</sup>, A. Bertolotti<sup>1,8</sup>

<sup>1</sup> Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Réunion, Service des Maladies Infectieuses - Dermatologie, Saint Pierre, La Réunion, France

<sup>2</sup> IHU Méditerranée Infection, Service des Maladies Infectieuses et tropicale, Marseille, France

<sup>3</sup> Aix Marseille Univ, IRD, AP-HM, SSA, VITROME, Marseille, France

<sup>4</sup> Aix Marseille Univ, IRD, AP-HM, MEPHI, IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France

<sup>5</sup> CHU Réunion, Laboratoire de microbiologie, Saint Pierre, La Réunion, France

<sup>6</sup> CHU Réunion, Service des Maladies Infectieuses- Médecine Interne, Saint-Denis, La Réunion, France

<sup>7</sup> CHU Réunion, Service de chirurgie thoracique, Saint Denis, La Réunion, France

<sup>8</sup> Inserm CIC1410, CHU Réunion, Saint Pierre, La Réunion, France

World count: xxxx

References: 12

Tables/ Figures: 1 figure

Supplement: 2 appendices

Funding sources: none.

Conflict of interest: none to declare.

**Running title:** Acute Q fever in Réunion Island

**Classification:** bacterial, epidemiology, clinical, Indian Ocean, Q Fever

**Keywords:** Acute Q fever, *Coxiella burnetii*, clinical features, cohort study, incidence, Réunion Island,

**Abstract (50 words)**

Between 2004-2017, 42 patients were included in our retrospective cohort study. Most common signs were pulmonary symptoms (61.9%). Fever was the main symptom (85.7%). Incidence was estimated at 9.3 for 100.000 inhabitants. Q fever is circulating at endemic rates on Réunion Island.

**Abstract: (200 words)**

**Objective.** To report the clinical features and incidence of acute Q fever in Réunion Island from 2004 to 2017.

**Methods.** Cases were retrieved from hospital databases using “Q fever” or “*Coxiella burnetii*” as search terms and enrolled in a retrospective cohort study in one of the two main hospitals of the island. Inclusion was based either on a positive *C. burnetii* serology (defined as phase IgG II  $\geq$  200 and phase IgM II  $\geq$  50), or a seroconversion or a positive PCR on blood or serum of hospitalized patients.

**Results.** One hundred and forty-five patients were screened retrospectively during the study period. Forty-two patients matched the case definition. Cumulative incidence was estimated at 9.3 per 100.000 inhabitants (95%CI: 6.4-12.1) with cases diagnosed yearly all throughout the study period except in 2006. Most common manifestations were pulmonary (n=26 with 45.24% pneumonia), digestive (n=11) and cardiac (endocarditis, n=2).

**Conclusion:** Together with seroprevalence figures, these data suggest that Q fever reaches low to moderate endemic levels on Réunion Island. As previously reported, pulmonary symptoms are on the foreground.

## INTRODUCTION:

The infection caused by *Coxiella burnetii* lead to acute or persistent manifestations.<sup>1</sup> This intracellular negative bacterium is transmitted by inhalation of infected aerosols, the most prominent source being little ruminants.<sup>1</sup> The primary infection is symptomatic in 30% of the cases and is called acute Q fever.<sup>1</sup> Clinical manifestations are polymorphous and include an influenza like illness (congestion, runny nose, cough, body aches or fatigue), pneumonia and hepatitis.<sup>2</sup> Symptomatology depends on the host factors and on *Coxiella burnetii* strain involved.<sup>1</sup> Réunion Island, in Indian ocean, is a French overseas department at a crossroad of constant migrations from Europe, Madagascar, Africa and Asia, with 850.000 inhabitants living on this island. *Coxiella burnetii* seroprevalence in ruminants on Réunion Island has already been documented<sup>3</sup>, the overall seropositivity was 11.8% in cattle, 1.4% in sheep and 13.4% in goats and *Coxiella burnetii* shedding in milk was observed only in goats.<sup>3</sup> Although endocarditis as a persistent focalized infection and pregnancy outcomes have been previously reported on Réunion Island, there was so far no data about the incidence and clinical features of acute Q fever.<sup>4-5</sup> The aim of this retrospective cohort study was to report the clinical features and incidence of acute Q fever on Réunion Island.

## MATERIAL AND METHODS

### *Data collection*

Cases observed between 2004 and 2017 were retrieved from each of the four hospitals databases using “Q fever” or “*Coxiella burnetii*” as search terms. Clinical and biological data were completed using both medical record and phone interviews. Medical history, possible exposure, clinical and biological presentation, treatment and follow-up were reported.

### *Ethical approval*

This retrospective study was conducted according to the reference methodology MR-004 from the National Commission of Informatics and Liberties (CNIL). The CHU (teaching hospital) of La Réunion Island has signed a commitment to compliance to this reference methodology. Informed consent of participants was collected and data was treated anonymously. In accordance with French regulations, this study was recorded in the register of the National Institute of Health Data under the number MR 2411210519.

### *Q fever diagnostic and definition*

Inclusion criteria were: age over 18 years, admission to one of Réunion Island hospitals between 2004 and 2017 for symptoms compatible with acute Q fever such as: fever, pneumonia, hepatitis and positive serology or PCR for acute Q fever during hospital stay or

follow up. A positive serology was defined as phase 2 IgG  $\geq$  200 and phase 2 IgM  $\geq$  50, a seroconversion or a positive PCR on blood or serum tested in the hospitals lab or sent to the National Reference Center in Marseille, France. Patients with possible acute Q fever serology but with other evident clinical diagnosis established by physicians such as leptospirosis, cytomegalovirus infection, influenza virus or lupus disease were excluded.

#### *Statistical analysis*

Categorical variables were summarized using frequencies and percentages and compared using Chi2 Fisher tests, as appropriate. Continuous variables were summarized using means and standard deviations or medians with interquartile ranges and compared using Student or Mann-Whitney tests, as appropriate. Given the retrospective nature of the study design, the regional cumulative incidence over the study period was estimated from communes where cases had been observed in order to limit underreporting. It was expressed as the sum of the observed cases divided by the average population taken from the French National Institute of Statistics and Economics Studies censuses.

## **RESULTS**

One hundred forty five patients were identified between 2004 and 2017 on Réunion Island hospitals. Thirty-one patients had persistent *C. burnetii* infection and 40 were considered as false positives or serological scars. Ten cases were excluded because of others diagnosis like leptospirosis, lupus, flue-influenza virus or cytomegalovirus infection. Forty-two patients were finally classified retrospectively as acute Q fever and included in the study. Twenty-nine (69.0%) were males. The mean age was 49.5 years (range 18-82 years). Seventeen percent were exposed to a ruminant farm area and 26.2% reported a ruminant exposure through the neighborhood. History of smoking (40.5%) and diabetes mellitus (26.2%) were the most frequent medical history features.

Demographic, clinical features and biological data are presented in Supplemental tables (Appendix S1 and S2). Cumulative incidence was estimated at 9.3 per 100,000 inhabitants (95%CI: 6.4-12.1), with cases diagnosed yearly all throughout the study period except in 2006. Ninety percent of the cases were dwelling in the south (n=38), of whom 13 cases located in Le Tampon as presented in Supplemental figure (Figure 1). A seasonal pattern was underlined in the study with an increase of cases number during austral winter (trade winds season). Fever was the main symptom (85.7%). Most commons signs were pulmonary symptoms 61.9% with dyspnea 25.0%, cough 42.9%, sputum 23.8% and including 50.0% with abnormal chest imaging, 45.2% were confirmed pneumonia followed by abdominal

symptoms (26.2%) with 2.4% of hepatitis and 33.3% of cardiac symptoms including 7.1% of cardiac damage (pericarditis, myocarditis, endocarditis). We noticed one case of possible acute Q fever endocarditis on the native tricuspid valve of a patient with ventricular septal defect as medical history. Cardiac echography featured a hyper echoic mobile image of nine millimeters that may suggest a tricuspid vegetation, serological titres were at phase I IgG 256, phase II IgG 2048 and phase I IgM negative, phase II IgM 48 at the diagnosis. Serological control was negative for phase I and at low rates for phase II Ig. However, blood cultures were also positives for *Streptococcus sanguinis*. Infectious patient's condition improved with the association Amoxicillin and Doxycycline, Hydroxychloroquine treatment. Another patient presented a co infection with *Coxiella burnetii* and associated with *Staphylococcus aureus* endocarditis and cerebral embolism. IgG titres were at 1280 with negative IgM without phase's distinction and no serological control due to patient's death. Regarding biological data, inflammatory response with elevated CRP (mean at 140.0 mg/L), leukocytosis (64.3%), neutrophils (69.4%) and no liver transaminases elevation (<5N) were reported. An elongated activated thromboplastin time was found. One patient had positive anticardiolipin antibodies. Thirty-one patients (88.6%) were treated including 51.5% with Doxycycline and 15.1% with the association Doxycycline and Hydroxychloroquine.

## DISCUSSION

Many of the studies in tropical areas are serological surveys with no information on clinical data<sup>6</sup>, so that it is the first study on acute Q fever clinical characteristics on Réunion Island. A weighted seroprevalence was estimated in 2009 at 6.8% in Réunion Island.<sup>6</sup> We estimate the incidence at 9.3 for 100.000 inhabitants confirming a *Coxiella burnetii* circulation on the island at low to moderate endemic rates. For example, the number of notifications in Europe was 0.2 cases per 100.000 inhabitants for 2017 with highest notifications in Spain (0.8 cases per 100.000 inhabitants).<sup>7</sup> The higher incidence described is in French Guiana with median value ranged from 26.3 in 2012 to 39.4 in 2011 per 100.000 inhabitants.<sup>8</sup> Our cumulative incidence is probably underestimated because of scarce notifications, asymptomatic or unspecific clinical symptoms that do not encourage serological testing and make a the diagnosis of Q fever challenging.

The geographical cases distribution was mainly in the south of the island (n=38) near livestock holdings. Infected ruminants especially goats are located in south or west farms of Réunion Island on the way of prevailing winds<sup>2</sup>, which stresses the possible windborne spread of *Coxiella burnetii* between livestock holdings and human communities estimated in order of

5 to 10km.<sup>9</sup> That emphasizes the link between animal and human's health and the evidence on using a One Health approach in Q fever.<sup>10</sup> However this study may suffer of underreporting cases especially in the west (n=4) while previous studies on seroprevalence have shown higher level of seropositivity in the west of the island.<sup>6</sup>

Pneumonia is the major presentation of Q fever in our study diagnosed on abnormal pulmonary imaging and clinical signs. It is also the major clinical presentation in Guiana, Spain or Netherlands for exemple.<sup>1</sup> Lung involvement is associated to extra-pulmonary symptoms as headaches and abdominal pain. Radiological findings have frequently shown interstitial opacities as in atypical pneumonia. Interestingly, we noticed a possible case of acute endocarditis related to *Coxiella burnetii*, with presence of IgM and coinfection with *Streptococcus sanguinis*. Usually described at the persistent phase of disease, endocarditis seems to be a new entity at early stage of Q fever, associated to high level of anticardiolipin antibodies.<sup>1-2</sup>

This study may suffer from selection bias because of the hospitals recruitment and underreporting notifications. It is a retrospective study with few patients and missing clinical and demographical settings. Antigen titers were not always re-inspected and few blood specimens (n=2) were sent for confirmatory test to the French National Reference Center. Besides, cross reactions<sup>11</sup> and co-infections especially with leptospirosis<sup>12</sup> may also interfere with Q fever serology thus we excluded in this study patients with leptospirosis diagnosis (n=2). Acute Q fever is not as a prevalent disease in Réunion Island as in French Guiana<sup>8</sup> but as a neglected disease, Q fever is probably underreported. A prospective study should be considered with extended collection of data such as anticardiolipin antibodies and more systematical sending of samples to the French National Reference Center. Identification of *Coxiella burnetii* strain circulating in Réunion Island may be interesting. An awareness among the physicians can help to prevent complications, to improve public health interventions and to collect more data on Q fever in Réunion Island.

## **Acknowledgments**

The authors thank the South Infectious Diseases department (R. Manaquin, A. Foucher, G. Camuset) and the North (S. Gazaigues, L. Bellec, G. Wartel, C. Ricaud, R. Rodet, M. Lagrange-Xelot). We also would like to thank the Medical Informatic Department (DIM) of Réunion Island hospitals (V. Aliamus, P. Rouffet, M. Cartoux, F. Simmonet) and the endocarditis team (with thanks to M.B. Gottis). Special thanks are due to our copy editor Arianne Dorval.

## Authors' contributions

A.B, C.E, P.G conceptualized and designed the study. A.A, A.B, N.Z, J.J, P.G and C.E participated in the acquisition, analysis and interpretation of data. A.A, A.B and P.G drafted the initial manuscript. Y.K, MP.M, P.P, E.B and D.R critically reviewed the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## REFERENCES

- 1- Eldin C, Melenotte C, Mediannikov O et al. From Q Fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. *Clin Microbiol Rev*, **2017**; 30: 115-190.
- 2- Melenotte C, Protopopescu C, Million et al. Clinical features and complications of *Coxiella burnetii* infections from the French National Reference Center for Q Fever. *JAMA Netw Open*, **2018**; 1(4): e181580.
- 3- Cardinale E, Esnault O, Beral M, Naze F, Michault A. Emergence of *Coxiella burnetii* in ruminants on Réunion Island? Prevalence and Risk factors. *PLoS Negl Trop Dis*, **2014**; 8(8): e3055.
- 4- Gottis MB. Épidémiologie des infections chroniques à *Coxiella Burnetii* sur l'île de la Réunion, une étude rétrospective de 2007 à 2015. *Medecine humaine et pathologie*, Université de Bordeaux 2, UFR des sciences médicales, **2016**.
- 5- Mboussou Y. Complications périnatales associées à une exposition à la fièvre Q: étude épidémiologique à l'île de la Réunion. *Medecine humaine et pathologie*, Université de Bordeaux 2, UFR des sciences médicales, **2017**.
- 6- Jaubert J, Naze F, Camuset G, et al. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* (Q fever) exposure in humans on Réunion Island. *Open Forum Infect Dis*, **2019**; 6(7) :ofz227.
- 7- European Centre for disease prevention and control. Q fever annual epidemiological report for 2017. Available at: [http://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER\\_for\\_2017-Q-fever.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-Q-fever.pdf). Accessed 2 October 2019.
- 8- Thill P, Dahuron L, Berlioz A, et al. Incidence élevée de la fièvre Q en Guyane: une étude épidémiologique entre 2009 et 2017. *Med maladies infect*, **2019**; 49: S156.
- 9- Clark NJ, Soares Magalhães RJ. Airborne geographical dispersal of Q fever from livestock holdings to human communities: a systematic review and critical appraisal of evidence. *BMC Infect Dis*, **2018**; 18: 218.

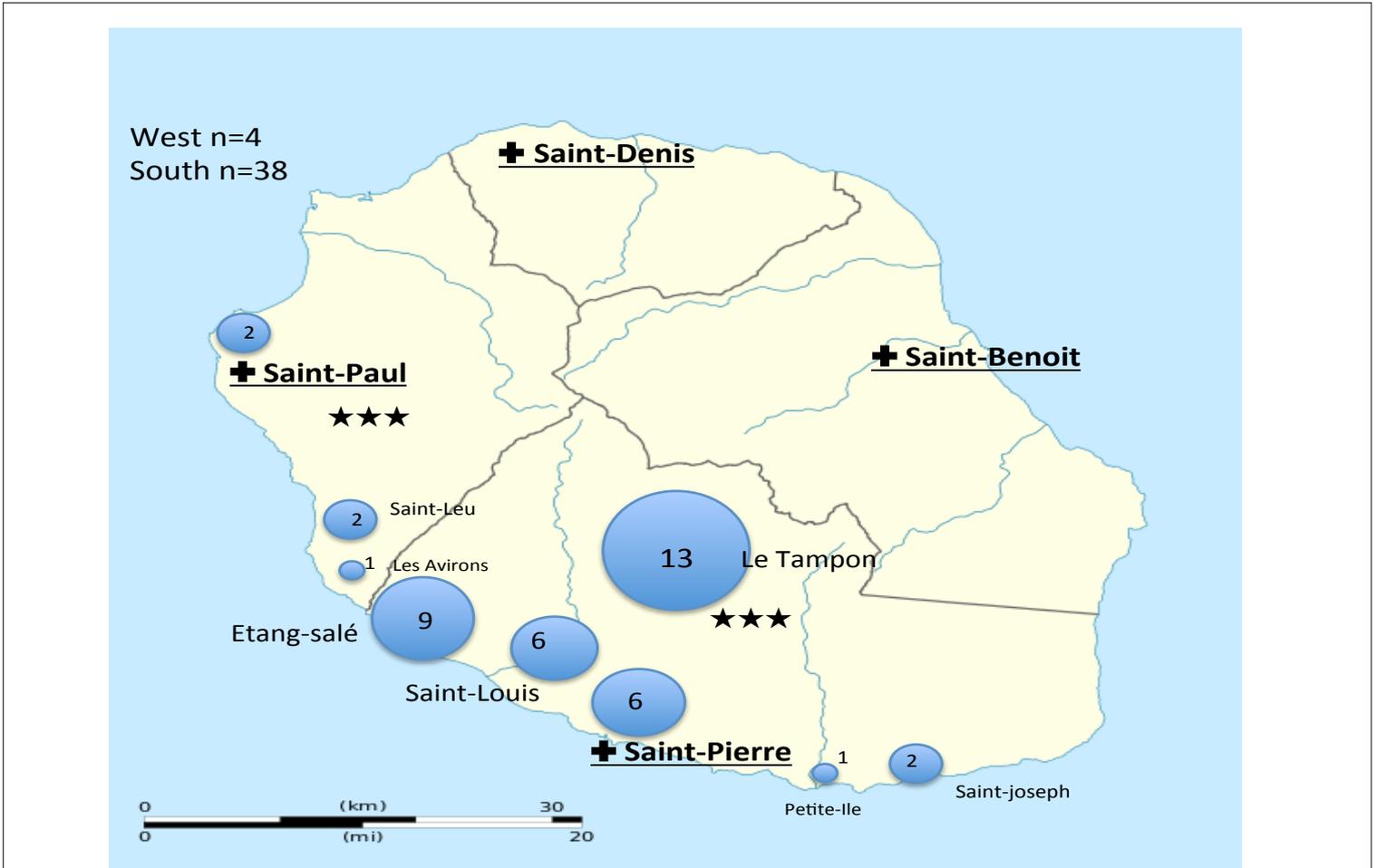
- 10- Rahaman MR, Milazzo A, Marshall H, Bi P. Is a one health approach utilized for Q fever control? A comprehensive literature review. *Int J Environ Res Public Health*, **2019**; 16(5) pii: E730.
- 11- Vardi M, Petersil N, Keysary A, Rzotkiewicz S, Laor A, Bitterman H. Immunological arousal during acute Q fever infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, **2011**; 30: 1527-1530.
- 12- Lai CH, Sun W, Lee CH, et al. The epidemiology and characteristics of Q fever and co-infections with scrub typhus, murine typhus or leptospirosis in Taiwan: A nationwide database study. *Zoonoses Public Health*, **2017**; 64: 517–526.

**Table 1. Figure of the number of acute Q fever cases distribution on Réunion Island**

**Supplement content:**

Appendix S1. **Baseline Characteristics of the 42 patients with acute Q fever**

Appendix S2. **Clinical symptoms, medical imaging and biological finding of the 42 patients with acute Q fever**



★★★ High ruminants density, + hospitals, CHU is located in both Saint-Denis and Saint-Pierre

**Figure 1: Figure of the number of acute Q fever cases distribution on Réunion Island.**

<b>Variables</b>	<b>Total (n=42)</b>
Duration of fever, days	13.2 (13.6)
Days of fever > 14	8 (33.3%)
Fever (>38.0°C)	36 (85.7%)
Fatigue	26 (61.9%)
Headache	15 (35.7%)
Arthromyalgia	16 (38.1%)
Pulmonary signs	26 (61.9%)
Dyspnea	7 (25.0%)
Normal chest auscultation	16 (38.1%)
Cough	18 (42.9%)
Sputum	10 (23.8%)
Cardiac symptoms	14 (33.3%)
Normal heart auscultation	19 (45.2%)
Endocarditis	2 (4.8%)
Abdominal symptoms	11 (26.2%)
Cutaneous symptoms	6 (14.3%)
Neurological symptoms	8 (19.0%)
Abnormal chest X ray or CT Scan	21 (50.0%)
Abnormal abdominal ultrasound or CT Scan	4 (9.5%)
CRP, mg/L	140.0 (118.6)
Leukocytosis (Leukocytes >10.0 x10 <sup>9</sup> /L)	27 (64.3%)
Leukopenia (Leukocytes < 3.5 x10 <sup>9</sup> /L)	3 (7.1%)
Neutrophilia (Neutrophils >7 x10 <sup>9</sup> /L)	25 (69.4%)
Neutropenia (Neutrophils <1.5x10 <sup>9</sup> /L)	2 (5.6%)
Thrombocytosis (Platelets >490x10 <sup>9</sup> /L)	2 (4.9%)
Thrombopenia (Platelets <100x10 <sup>9</sup> /L)	1 (2.4%)
Anemia (Hb<12 g/dL)	15 (35.7%)
Prothrombin time <70%	4 (15.4%)
Activated thromboplastin time >4	14 (53.8%)
Sodium, mmol/L	138.3 (3.9)
Potassium, mmol/L	4.1 (0.5)
Urea, mmol/L	6.1 (4.7)
Creatinine, µmol/L	84.2 (34.5)
ASAT, IU/L	72.1 (126.9)
ALAT, IU/L	53.65 (51.3)
LDH, IU/L	467.2 (154.7)

Data are means and standard deviations or numbers and percentages where specified. SD: standard deviation. CT: Scan computed tomography scan graft.

**Appendix S1. Clinical symptoms, medical imaging and biological finding of the 42 patients with acute Q fever**

1  
2  
3  
4  
5

<b>Variables</b>	<b>Total (n=42)</b>
Age, mean±SD, years	49.5 (16.5)
Age	
18 to 45 years	18 (42.9%)
46 to 82 years	24 (57.1%)
Male gender	29 (69.0%)
Area-level exposure to ruminant farm	7 (16.7%)
Individual-level exposure to ruminants	11 (26.2%)
Individual-level exposure to domestic animals	12 (28.6%)
History of smoking	17(40.5%)
Alcoholism	7 (16.7%)
Obesity	8 (19.0%)
Dyslipidemia	8 (19.0%)
High blood pressure	7 (16.7%)
Obliterative arterial disease of the lower limbs	5 (11.9%)
Stroke	3 (7.1%)
Valve disease	7 (16.7%)
Renal disease	2 (4.8%)
Diabetes mellitus	11 (26.2%)
Heart disease	5 (11.9%)
Immunodeficiency	4 (9.5%)
Bone infection	0

Data are means and standard deviations of numbers and percentages. SD standard deviation. Immunodeficiency criteria included prolonged corticosteroid treatment, chemotherapy or graft.

Appendix S2. **Baseline characteristics of the 42 patients with acute Q fever.**

## DISCUSSION

### A. Synthèse des résultats

Cette étude décrit les données cliniques, biologiques et d'imagerie des patients ayant présenté une fièvre Q aigüe au CHU sites sud et nord ainsi qu'au CHGM (hôpital ouest) et GHER (hôpital est) à La Réunion entre 2004 et 2017. Cent quarante cinq patients ont été identifiés : au total 42 patients ont été inclus. (Annexe III : Flow-Chart)

L'incidence cumulée a été estimée à 9,3 pour 100 000 habitants (95%IC: 6,4-12,1) avec des notifications de cas chaque année sauf en 2006. Les cas se localisaient majoritairement dans le sud (n=38) notamment dans la commune du Tampon (n=13) et l'ouest de l'île (n=4). Un marqueur de saisonnalité a été mis en évidence avec une recrudescence des cas durant l'hiver austral. Les années 2008, 2015 et 2016 ont été marquées par un nombre plus important de cas de fièvre Q aigüe

Soixante neuf pourcent étaient des hommes. L'âge moyen était de 49,5 ans (de 18 à 82 ans). La fièvre était présente dans 85,7% des cas. L'atteinte pulmonaire (dyspnée, toux, crachats) était prépondérante à 61,9% associée à une imagerie (TDM ou radiographie pulmonaire) anormale dans 50,0% des cas. La pneumopathie a été confirmée dans 45,2% des cas (association des signes cliniques d'atteinte pulmonaire et d'une imagerie thoracique anormale).

Les signes abdominaux (diarrhées, nausées, ictère) étaient présents dans 26,2% des cas dont 2,4% d'hépatite (confirmée sur une élévation des transaminases à plus de cinq fois la normale). Enfin dans 7,1% des cas, une atteinte cardiaque était retrouvée (péricardite, myocardite ou endocardite). Un cas d'endocardite à fièvre Q avec atteinte de la valve tricuspide chez un patient aux antécédents de communication inter ventriculaire opérée a été mentionné dans le groupe étudié et un autre patient a présenté une endocardite à *Staphylocoque aureus* sur la valve aortique accompagnée d'une pneumopathie alvéolo-interstitielle en lien avec *CB* et avec embolies cérébraux.

Les signes biologiques mettaient en évidence une réponse inflammatoire avec une élévation de la CRP (moyenne autour de 140.0 mg/L), une hyperleucocytose et une neutrophilie dans respectivement 64,3% et 69,4% des cas. Le TCA était allongé à plus de 4 secondes et un patient présentait des anticorps anti-cardiolipines positifs.

Trente et un patients (88,6%) ont été traités dont 51,5% avec doxycycline et 15,1% avec hydroxychloroquine.

## **B. Confrontation aux données de littérature**

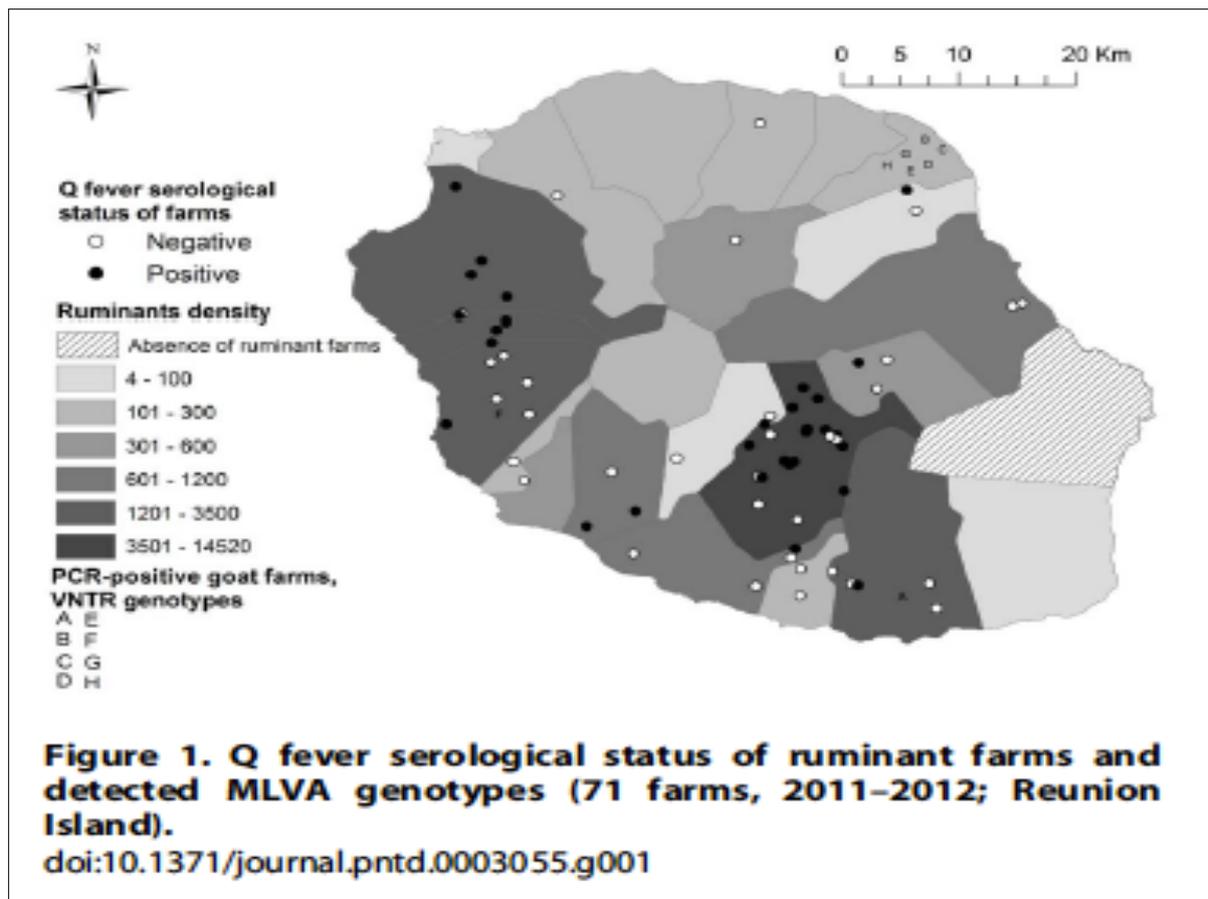
### a) Données géographiques, de saisonnalité et démographiques

1/ Au niveau géographique : les cas retrouvés se localisaient dans le sud (n=38) et l'ouest (n=4) de l'île.

Les communes du sud et de l'ouest sont dédiées en partie à l'agriculture dont l'élevage animal est à proximité des zones urbaines denses. Il existe 325 élevages de viande bovine et 44 élevages de viande caprine et ovine sur l'île, la filière laitière est regroupée sur 80 élevages (chiffres de 2015)<sup>40</sup>. L'annexe IV présente la cartographie des terres agricoles à La Réunion d'après la direction de l'alimentation, de l'agriculture et de la forêt à la Réunion. (DAAF). Par ailleurs, de par son contexte culturel et son métissage, La Réunion est confrontée à la tradition de l'élevage « d'arrière-cour » où notamment les caprins sont élevés à but religieux pour les sacrifices hindous<sup>41</sup>. Ces petits élevages privés à visée rituelle et sacrificielle persistent, bien que cette activité soit remise en cause par les règlements de sécurité sanitaire. Ces élevages « familiaux » ne sont donc pas toujours répertoriés et surveillés mais restent une source potentielle de contamination à *CB*.

La fièvre Q aigüe est associée aux activités rurales et aux présences d'ovins, bovins ou caprins dans l'environnement proche<sup>11</sup>. Nous pouvons établir un corolaire entre la distribution géographique des cas humains de fièvre Q aigüe et les cas rapportés d'infection à *CB* chez les ruminants<sup>36</sup> à La Réunion. Ainsi la transmission humaine par inhalation de la bactérie *CB* est liée au réservoir animal et donc à un environnement animalier favorable, la bactérie se répandant après accouchement ou avortement d'un animal infecté<sup>42-43</sup>.

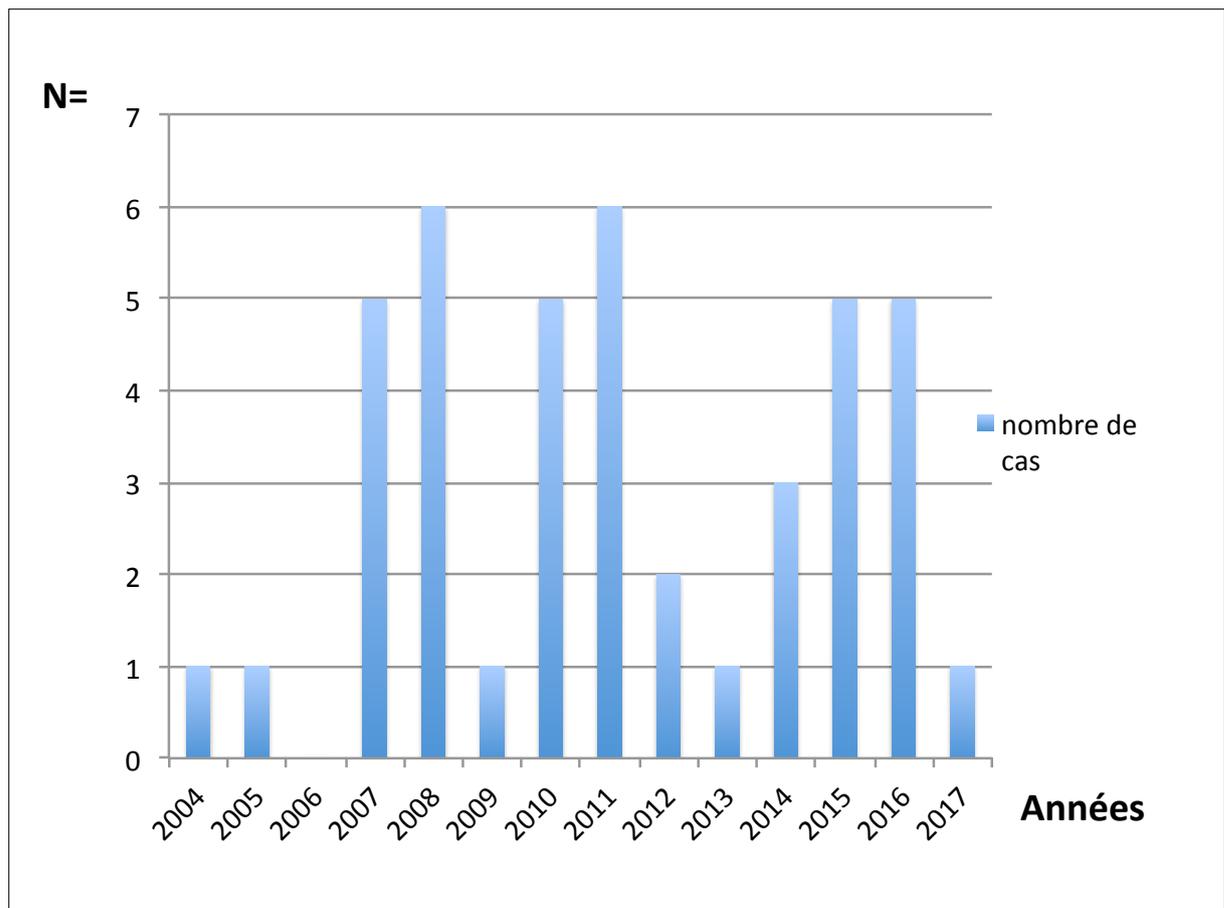
La carte suivante met en évidence les élevages avec présence d'animaux séropositifs à *CB*.



*Figure 3 rapportant les sérologies et PCR positives à CB dans les fermes de l'île de La Réunion d'après le travail de l'équipe de Cardinale E et al<sup>36</sup>.*

La distribution géographique des cas décrits dans notre étude est superposable à celle des cas de séropositivité retrouvés dans le monde animal.

2/ Concernant la répartition des cas durant l'année, on notait une fluctuation du nombre de cas en fonction de la saison. Une augmentation des cas durant la période d'hiver austral correspondant à la période des alizées a été mise en évidence. Les épisodes de primo-infection à *CB* étaient plus fréquents sur la fin de l'hiver austral notamment durant les mois de septembre, octobre et novembre. Par ailleurs, en 2008, 2015 et 2016, les cas de fièvre Q aigüe étaient plus nombreux. Ces années ont été marquées par des rafales de vent plus intenses avec en moyenne 75.93 km/h en juillet et 81.47km/h en août<sup>44</sup>. Le record de vent ayant été enregistré en 1970 avec des rafales respectivement à 90km/h et 93.6 km/h<sup>44</sup>. Ces données confortent l'idée que *CB* se disperse par les vents dominants puis se transmet par inhalation<sup>4</sup>.



*Figure 4 : Nombre de cas par années entre 2004 et 2017.*

3/ Sur le plan démographique : on notait une majorité d'hommes d'âge moyen dans l'étude sans comorbidité spécifique hormis une histoire de tabagisme chez 40,5% des patients. Le rôle protecteur des estrogènes<sup>7</sup> chez les femmes a été mis en évidence dans les réponses inflammatoires liées aux infections bactériennes et notamment dans la formation du granulome inflammatoire ce qui pourrait expliquer la prédominance de patients masculins atteints au sein du groupe étudié et plus largement dans les études autour de la fièvre Q. Par ailleurs, les pneumopathies en lien avec *CB* touchent plus fréquemment les hommes d'âge moyen sans comorbidité<sup>3</sup>.

Parmi les facteurs de risque potentiels, l'exposition aux ruminants a été rapportée soit en raison d'une proximité géographique avec un élevage de ruminants (16,7%) ou par un degré d'exposition individuel (26,2%) avec dans certains cas l'élevage de cabris au sein du voisinage ou dans la famille. Parmi les activités professionnelles à risque, aucun employé d'abattoir n'a été retrouvé dans le groupe de patients étudié. Il est avéré que les employés d'abattoir sont un groupe à risque : le taux de séropositivité pour *CB* a été estimé à 26% (95%

IC: 18-35%) dans ce groupe de travailleurs et ce indépendamment du pays ou de la saisonnalité<sup>45</sup>.

#### b) Données épidémiologiques

La circulation de *CB* est documentée à La Réunion. Les études de séroprévalence font état d'une prévalence pondérée à 6,8%<sup>39</sup>. L'incidence cumulée a été estimée à 9,3 pour 100 000 habitants dans notre étude. Ce qui confirme l'existence de foyers de fièvre Q à La Réunion avec une endémicité moyenne de la pathologie. L'incidence a été calculée par commune là où des cas avaient été rapportés, cette incidence est probablement sous-estimée, souffrant du manque de notification des cas.

A titre d'exemple, l'incidence annuelle de la fièvre Q aigüe en France avait été estimée à 2,5 pour 100 000 habitants au cours d'une étude réalisée par le CNR entre 1985 et 2009<sup>46</sup>. Le Pays Basque, entre France et Espagne, a un taux de fièvre Q aigüe important sans jamais subir d'épidémies. L'incidence annuelle a été calculée de 5,7 jusqu'à 15,8 pour 100 000 habitants entre 1990 et 2004 (région du Gipuzkoa) avec une présentation clinique surplombée par la pneumopathie<sup>47</sup>. Plus récemment, le nombre de notifications en Europe fait état de 0,2 cas pour 100 000 habitants en 2017 avec le plus important nombre de cas rapporté en Espagne (0,8 cas pour 100 000 habitants)<sup>48</sup>.

La Suisse rapporte une incidence estimée à 0,15 cas pour 100 000 habitants (10 à 12 infections par an)<sup>49</sup>.

Les USA, l'Angleterre et le Pays de Galles font état d'une incidence annuelle similaire allant de 0,28 à 2,40 cas par million de personnes. En Australie l'incidence est plus élevée : entre 15 à 49 cas par million de personnes<sup>50-51</sup>.

La Réunion ne présente pas le même modèle épidémiologique que ce qui a pu être décrit aux Pays-Bas confrontés à une épidémie à *CB* entre 2007 et 2009<sup>16-52</sup> ou même aux données disponibles en Guyane française avec une incidence accrue à partir de 1996 et calculée à 37 cas<sup>53</sup> puis 150 cas pour 100 000 habitants à partir de 2005. La Guyane française est confrontée à une présentation épidémiologique particulière de fièvre Q avec des sources d'infection et une souche génotypique différentes de celles habituellement décrites<sup>54-55</sup>. Nous ne disposons pas de données sur la souche de *CB* présente à La Réunion mais cette dernière joue un rôle déterminant dans la virulence de la bactérie et dans le profil épidémiologique de la fièvre Q<sup>3</sup>. Les particularités locales : souche bactérienne, type d'agriculture et exposition aux ruminants, données autour du patient « hôte » et de ses facteurs de risque intrinsèques

expliquent la diversité des taux d'incidence et de prévalence retrouvés de par le monde.

### c) Données cliniques et biologiques

La présentation clinique la plus fréquente dans cette série de patients était la pneumopathie atypique (association de signes cliniques tels que toux, crachats et auscultation anormale ainsi qu'une imagerie : radiographie pulmonaire ou scanner thoracique en faveur). La fièvre accompagnée d'un syndrome pseudo-grippal est une donnée constante dans l'échantillon de patients. Les signes cliniques étant peu spécifiques, le diagnostic est peu aisé pour le clinicien.

En France, le CNR rapporte 46,3% d'atteinte hépatique, 26,6% de pneumopathie, 19,4% de syndrome grippal et 5,4% de cas de lymphadénite<sup>27</sup>. Les cas d'hépatite associés à la fièvre Q sont plus fréquemment décrits dans les zones où la maladie est endémique (notamment en France métropolitaine)<sup>3</sup>. Bien que la fièvre Q soit endémique à La Réunion, la pneumopathie atypique domine le tableau clinique. La Guyane française malgré une présentation épidémiologique différente<sup>54</sup> présente aussi en majorité des pneumopathies atypiques lors des épisodes de fièvre Q aigüe<sup>20</sup>.

L'étiologie des fièvres dans les régions tropicales a longtemps été surplombée par le paludisme<sup>56</sup>, le déclin du paludisme a encouragé le clinicien à rechercher et étudier d'autres causes aux fièvres tropicales. La recherche de *CB* au retour de voyage en zone tropicale est intéressante quoique le tableau clinique diffère peu entre voyageur et non-voyageur<sup>57</sup>. Mais des céphalées, une augmentation des enzymes hépatiques ou une thrombopénie associées à une fièvre d'étiologie inconnue doivent faire évoquer le diagnostic de fièvre Q au retour de zone tropicale<sup>57</sup>.

Nous notons un patient dans l'étude dont la primo-infection à *CB* s'est exprimée par une endocardite aigüe. L'endocardite lors d'une fièvre Q à la phase aigüe est une nouvelle entité clinique. Anciennement décrite comme apparaissant à la phase « chronique », l'endocardite à fièvre Q peut apparaître précocement et a été définie comme la présence d'une nouvelle anomalie valvulaire acquise dans les trois mois suivant une primo-infection à *CB*<sup>58</sup>. L'échocardiographie détient donc une place cruciale non plus seulement pour détecter les valvulopathies préexistantes et à risque de provoquer une endocardite lors de la fièvre Q persistante mais aussi pour diagnostiquer l'endocardite aigüe à *CB*<sup>58</sup>.

Concernant les données biologiques, les anomalies retrouvées étaient non spécifiques avec

une réponse inflammatoire : majoration de la CRP, hyperleucocytose et hyperneutrophilie. Seul un patient présentait des anticorps anti-cardiolipines positifs sur les cinq prélèvements testés parmi les 42 patients inclus. Les taux d'anticorps anti-phospholipides lors de la fièvre Q aigüe sont souvent élevés<sup>3-30-59</sup> et la présence d'anticorps anti-cardiolipines a été associée à une survenue d'évènements thrombotiques artériels ou veineux et à l'apparition d'endocardites<sup>31-58</sup>. Les anticorps anti-phospholipides ont été dosés dans la syphilis, l'infection au virus de l'immunodéficience humaine, dans les rickettsioses et la fièvre Q. Seule la fièvre Q dans la phase aigüe présentait des taux élevés d'anticorps anti-phospholipides<sup>30</sup>. Le dosage de ces anticorps devrait être plus souvent effectué dès le diagnostic et dans le suivi des patients atteints de fièvre Q.

Les patients de notre étude rapportaient une fatigue persistante au décours de l'épisode. L'entité de syndrome de fatigue chronique à la suite d'une infection à *CB* a été décrite dans diverses études et impacte la qualité de vie des patients concernés<sup>29-60</sup>. Une étude qualitative reposant sur des questionnaires validés<sup>61</sup> pourrait être proposée afin d'établir avec précision le retentissement chez les patients souffrant de ce syndrome à La Réunion.

#### d) Sérologies *CB*

Les anticorps contre *CB* se développent 7 à 15 jours après les premiers symptômes. Une sérologie réalisée trop précocement sera donc négative. Les patients de cet échantillon n'ont pas toujours bénéficié d'un second contrôle sérologique. Or la cinétique sérologique est une donnée importante pour affirmer le diagnostic avec certitude<sup>62</sup>.

Une patiente de l'échantillon (née en 1994) présentait une séroconversion avérée. Le tableau clinique initial était marqué par une hépatite fébrile. Le TDM corps entier décrivait une hépato-splénomégalie associée à des adénopathies intra et rétro-péritonéales faisant suspecter une maladie hématologique. Initialement un diagnostic de lymphome avait été évoqué puis les sérologies en faveur de *CB* s'étaient positivées au contrôle à un mois (IgG II à 8192 et IgM II à 192). Du fait de la bicuspidie aortique dépistée après ETT, un traitement par doxycycline et plaquenil était introduit avec une tolérance moyenne, la patiente rapportant des vomissements sous plaquenil. L'évolution a été marquée par l'apparition au décours du traitement d'une panniculite lobulaire avec présence d'anticoagulant lupique. Les signes cutanés sont rares et peu décrits dans la fièvre Q, la panniculite lobulaire peut être une réponse

immunitaire face à un antigène<sup>63</sup>. La formation d'un granulome intervient dans la réponse inflammatoire face à l'irruption d'un organisme intracellulaire étranger. Quoique non spécifique, il est intéressant de ne pas méconnaître ces signes. Par ailleurs, il a été décrit que l'infection à *CB* pouvait être un facteur de risque pour développer un lymphome<sup>64</sup>.

Devant la difficulté de lecture des sérologies lors de la primo-infection, notamment lorsque les taux d'IgG sont bas et en absence d'IgM, un test d'avidité sur les IgG de phase I et II a été développé<sup>65</sup>. Une avidité faible est en faveur d'une infection récente de moins de trois mois. Ce test ouvre de nouvelles perspectives dans le diagnostic de *CB* et aurait pu nous être utile chez les patients classés dans le groupe « cicatrice sérologique » (n=40) et exclus de l'étude en raison de sérologies douteuses avec un faible taux d'IgG.

### ***C. Cas des exclusions***

Après analyse du recueil de données et relecture des sérologies avec le CNR, dix patients ont été exclus malgré une suspicion de fièvre Q aigüe posée par le praticien (voir le flow-chart en annexe III).

Une patiente a été exclue devant l'évocation par le clinicien dans le dossier médical d'un diagnostic de lupus. La prise en charge initiale suspectait une pleuro pneumopathie bactérienne atypique compliquée de péricardite devant des douleurs basithoraciques avec dyspnée et syndrome pseudo-grippal. L'histoire clinique retrouvait un contexte d'arthralgies diffuses anciennes ayant poussé le clinicien à rechercher une auto-immunité. Le facteur antinucléaire était revenu positif supérieur à 1280 avec positivité des anti-RNP et anti-SSA, absence d'anticorps anti-ADN et fraction C3-C4 du complément normale. Les signes cliniques se sont amendés sous Cortancyl puis secondairement sous Plaquenil. Les sérologies à *CB* comportaient des IgG sans distinction de phase à 1280 avec des IgM négatives, ce qui n'était pas évocateur d'une fièvre Q aigüe et d'autre part ces sérologies n'avaient pas été reconstrôlées. Cependant ce cas met en exergue le lien entre lupus et fièvre Q. A l'inverse, des cas de fièvre Q mimant un lupus ont été décrit dans la littérature<sup>66-67</sup>. Un lien entre auto-immunité et fièvre Q aigüe a été établi avec notamment la présence fréquente des marqueurs de l'auto-immunité tels que les anticorps anti-phospholipides, les anticorps antinucléaires lors des infections aigües<sup>3</sup>.

Deux autres patients ont présenté un diagnostic de leptospirose. Ces patients n'ont pas été considérés comme atteints de fièvre Q par le clinicien et ont donc été exclus de l'étude. Il n'existe à ce jour pas de notion de réaction croisée entre leptospirose et fièvre Q rapportée dans la littérature. Une étude taiwanaise fait état de possibles co-infections entre leptospirose et fièvre Q tout en soulignant l'absence de littérature sur les réactions croisées entre leptospirose et fièvre Q<sup>68</sup>.

Le diagnostic d'infection à *CB* repose sur la sérologie bactérienne qui possède ses limites : du fait de nombreux gènes communs entre les différentes espèces de bactéries, il existe un risque de réaction croisée<sup>69</sup>. La séroprévalence des IgM de *Mycoplasma pneumoniae* est élevée dans la fièvre Q<sup>71</sup> ainsi que les taux d'IgM pour le virus Epstein-Barr (EBV), pour le cytomégalovirus (CMV), parvovirus et *Bordetella pertussis* chez les patients présentant une fièvre à *CB*<sup>71</sup>. Dans les endocardites à la phase persistante de la fièvre Q, des réactions croisées ont aussi été mises en évidence entre *Bartonella quintana*, *Bartonella henselae* et *CB*<sup>72</sup>.

#### **D. Approche One Health**

L'approche « One Health » est décrite en santé publique comme reliant à la fois les domaines de la santé humaine, animale et l'écologie. Ce concept est intéressant en maladie infectieuse pour toutes les maladies affectant et se transmettant à la fois à l'homme et à l'animal, permettant d'explorer différentes perspectives au sein d'un thème de recherche donné afin d'améliorer la santé et de prévenir les risques liés à l'interface homme-animal<sup>73-74</sup>.

« One Health » a été encouragé par l'OMS afin d'aider les pays en voie de développement à résoudre les questions sanitaires notamment en matière de maladies infectieuses et zoonoses. Au niveau européen, l'intérêt d'une démarche « One Health » basée sur la complémentarité des savoirs a aussi été soulevé dans le champ de la santé publique et de la prévention<sup>75</sup>.

*CB* est une arme biologique de choix: sa dissémination facile par aérosols et son pouvoir pathogène à petite dose font de cette bactérie un ingrédient possible de « cocktail bio terroriste ». La culture de *CB* est de ce fait limitée à des laboratoires de catégorie B<sup>9</sup>. Par ailleurs, la possibilité d'épidémies de fièvre Q tant sur le plan humain qu'animal est une réelle menace à la fois sanitaire et économique. Ces éléments encouragent à une meilleure

connaissance de la pathologie et à une prévention accrue. Pour cela, l'approche One Health semble être intéressante sur plusieurs points en permettant tout d'abord d'identifier les populations à risque, de proposer un vaccin aux populations humaines et animales exposées, en effectuant une surveillance de ces populations et enfin en proposant une gestion environnementale avec la collaboration des différents acteurs du secteur animalier et en santé humaine<sup>50</sup>.

A La Réunion, le concept One Health est mis en pratique via le réseau SEGA One Health au sein d'un partenariat regroupant des institutions de huit pays de l'océan indien et de l'Afrique Australe. Ce dispositif appelé « dP One Health OI » (dispositif de recherche et d'enseignement en partenariat ONE HEALTH OI) développe des outils de veille sanitaire et de diagnostic en effectuant des recherches sur les zoonoses et la résistance aux antibiotiques<sup>76</sup>. La zone océan indien est un territoire encore vulnérable face aux maladies infectieuses. L'insularité de La Réunion expose tout particulièrement ce département au risque d'introduction (via les mouvements animaliers et de personnes) puis de persistance d'un germe donné d'où l'importance de ce dispositif élargi à toute la zone océan indien<sup>76</sup>.

Notre étude s'inscrit dans ce concept de One Health, reposant à la fois sur les études précédentes animales<sup>36</sup> et de séroprévalence humaine<sup>39</sup> et identifiant les éléments cliniques en santé humaine de la fièvre Q à La Réunion.

### ***E. Limites de l'étude***

Il s'agit de la première étude descriptive des cas de fièvre Q aigüe sur l'île de La Réunion. Cependant il existe un biais de sélection. En effet, notre étude repose sur l'inclusion des patients hospitalisés ou vus en consultation à l'hôpital et elle exclue donc les patients vus en ville et non adressés vers l'hôpital par les médecins traitants. Par ailleurs le recrutement des patients s'est essentiellement basé sur les données du DIM du CHU sites nord et sud. Aucun patient n'a été recensé par le DIM du GHER. Quatre dossiers parmi les 9 recensés et codés comme fièvre Q par le CHGM ont pu être analysés. Seuls deux dossiers contenaient des analyses sérologiques pour la fièvre Q. Les praticiens du CHU sont peut-être plus sensibilisés à la recherche de *CB* que dans les autres centres hospitaliers et en médecine ambulatoire.

Par ailleurs, il existe un biais de suivi : les données sérologiques n'ont pas toujours été contrôlées comme le préconisent les recommandations du CNR à savoir à 3 mois puis 6 mois.

Seulement 4 PCR ont été réalisées dans l'échantillon. Dans certains cas, nous ne pouvions pas évaluer la cinétique sérologique du patient et notamment le passage vers une forme persistante de la fièvre Q. Peu d'échantillons ont été notifiés et envoyés au CNR au moment du dépistage (n=2).

Cette étude reprend les cas survenus entre 2004 et 2017 et se confronte donc à un biais de mesure et de comparaison. Ainsi entre les échantillons sérologiques, les kits de diagnostics ont évolué avec des dilutions plus précises et les seuils de positivité ont changé entre 2004 et 2017. Sur le plan sérologique : la possibilité de réactions croisées c'est à dire la capacité d'un site anticorps donné de réagir avec plusieurs déterminants antigéniques, peut induire un biais de confusion.

## CONCLUSION

Cette étude permet pour la première fois de décrire cliniquement les cas de fièvre Q aigüe survenus à La Réunion. *CB* circule sur l'île sous forme endémique et s'exprime cliniquement le plus souvent par des pneumopathies atypiques.

Il est nécessaire de standardiser le recueil de données et d'envoyer les prélèvements au CNR afin de permettre un meilleur diagnostic et suivi des patients atteints de *CB*. La récolte des données de santé demeure un défi à mettre en œuvre en pratique notamment pour assurer l'exhaustivité du recueil initial (à la fois dans le nombre de notifications de cas et dans la description des cas répertoriés). Sur le plan éthique, cela implique aussi de pouvoir garantir la confidentialité des données de santé récoltées.

Par ailleurs, une information accrue auprès des médecins généralistes permettrait de dépister plus rapidement et plus fréquemment ces patients et de réduire le risque de comorbidités (pathologies cardiaque et vasculaire, atteinte ostéo-articulaire, fatigue post fièvre Q, avortements ou accouchements prématurés chez les femmes enceintes) en lien avec l'infection. La fièvre Q a longtemps été une pathologie négligée mais devant le fort pouvoir pathogène et le risque d'épidémie lié à la bactérie ainsi que les comorbidités et la possible persistance de *CB* dans l'organisme, il est nécessaire de mieux identifier les cas et de favoriser les études en santé publique dans ce domaine. La fièvre Q en tant que pathologie infectieuse émergente s'inscrit dans les axes de recherches prioritaires à La Réunion au même titre que les maladies chroniques.

Les recherches en infectiologie et plus spécifiquement autour de la fièvre Q devront s'appuyer aussi sur les études vétérinaires et environnementales, le lien entre santé humaine et animale et le concept « One Health » semblent déterminants afin d'endiguer les pathologies infectieuses émergentes.

## **BIBLIOGRAPHIE :**

1. Derrick. EH. Q Fever, a new fever entity : clinical features, diagnosis and laboratory investigation. Rev Infect Dis, **1983** ; 5 : 790-800.
2. Burnet FM, Freeman M. Experimental studies on the virus of “ Q ” Fever. Rev Infect Dis, **1983** ; 5 : 800-8.
3. Eldin C, Melenotte C, Mediannikov O et al. From Q Fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. Clin Microbiol Rev, **2017**; 30 : 115-190.
4. Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. Lancet Infect Dis, **2005**; 5: 219-26.
5. Million M, Lepidi H, Raoult D. Fièvre Q : actualités diagnostiques et thérapeutiques. Médecine et maladies infectieuses, **2009** ; 39 : 82-94
6. Harris RJ, Storm PA, Llyod A, Arens M, Marmion BP. Long term persistence of *Coxiella burnetii* in the host after primary Q fever. Epidemiol Infect, **2000** ; 124 : 543-549.
7. Marmion BP, Storm PA, Ayres JG. Long-term persistence of *Coxiella burnetii* after acute primary Q fever. QJM, **2005** ; 98 : 7-20.
8. Glazunova O, Roux V, Freylikman O et al. *Coxiella burnetii* genotyping. Emerg Infect Dis, **2005** ; 11 : 1211-7.
9. Madariaga MG, Rezai K, Trenholme GM, Weinstein RA. Q fever : a biological weapon in your backyard. Lancet Infect Dis, **2003** ; 3 : 709-21.
10. Delaloye J, Greub.G. Fièvre Q : une zoonose souvent méconnue. Revue médicale suisse, **2013** ; 9 : 879-84.
11. Clark NJ, Soares Magalhaes RJ. Airbone geographical dispersal of Q fever from livestock holdings to human communities : a systematic review and critical appraisal of evidence. BMC Infect Dis, **2018** ; 18 : 218.
12. Popescu C, Lobodan A, Dulama R et al. Q fever in urban area – an emerging zoonosis. BMC Infectious Diseases, **2014** ; 14 : 86.
13. Hilbink F, Penrose M, Kovacova E, Kazar J. Q fever is absent from New Zealand. Int J Epidemiol, **1993** ; 22 :945-49.
14. Musso D, Broult J, Parola P, Raoult D, Fournier PE. Absence of antibodies to *Rickettsia* spp., *Bartonella* spp., *Ehlichia* spp. And *Coxiella burnetii* in Tahiti, French Polynesia. BMC Infect Dis, **2014** ; 14 : 255.
15. Porter SR, Czaplicki G, Mainil J, Guattéo R, Saegerman C. Q fever : current state of

knowledge and perspectives of research of a neglected zoonosis. *Int J Microbiol*, **2011** ; 2011 : 248418.

16. Dijkstra F, van der Hoek W, Wijers N et al. The 2007-2010 Q fever epidemic in the Netherlands : characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. *FEMS Immunol Med Microbiol*, **2012** ; 64 : 3-12.

17. Wielders CC, Wuister AM, de Visser VL, et al. Characteristics of Hospitalized Acute Q Fever Patients during a Large Epidemic, The Netherlands. *PLoS One*, **2014** ; 9(3): e91764.

18. Fanoy E, Dijkstra F, van der Hoek W, Schneeberger P, van de Kasstele J, Rietveld A. Familiarity of general practitioners with Q fever decreases hospitalisation risk. *Neth J Med*, **2018** ; 76 : 184-189.

19. Epelboin L, Nacher M, Mahamat A et al. Q fever in French Guiana : tip of the iceberg or epidemiological exception ? *PloS Negl Trop Dis*, **2016** ; 10 : e0004598.

20. Epelboin L, Chesnais C, Boullé C, et al. Q Fever Pneumonia in French Guiana : prevalence, risk factors and prognostic score. *Clin Infect Dis*, **2012**; 55 : 67–74.

21. Ponlot E, Oliver L, Dommergues L, Bellec L, Vernier M. Q fever endocarditis : first reported case in Mayotte. *Med Mal Infect*, **2018** ; 48 : 76-78.

22. Brouqui P, Rolain JM, Foucault C, Raoult D. Short report : Q fever and *Plasmodium falciparum* malaria co-infection in a patient returning from the Comoros archipelago. *Am J Trop Med Hyg*, **2005** ; 73 : 1028-1030.

23. Boone I, Henning K, Hilbert A et al. Are brucellosis, Q fever and melioidosis potential causes of febrile illness in Madagascar ? *Acta Trop*, **2017** ; 172 : 255-262.

24. Leone M, Honstetter A, Lepidi H, et al. Effect of sex on *Coxiella burnetii* infection: protective role of 17 $\beta$ -Estradiol. *J Infect Dis*, **2004**; 189 : 339-345.

25. Million M, Raoult D. Recent advances in the study of Q fever epidemiology, diagnosis and management. *J Infect*, **2015** ; 71 : S2-9.

26. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C et al. Q fever 1985-1998 : clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medecine (Baltimore)*, **2000**; 79(2) :109-23

27. Melenotte C, Protopopescu C, Million et al. Clinical features and complications of *Coxiella burnetii* infections from the French National Reference Center for Q Fever. *JAMA Netw Open*, **2018**; 1(4): e181580.

28. Keijmel SP, Delsing CE, Sprong T et al. The Qure study: Q fever fatigue syndrome – response to treatment; a randomized placebo-controlled trial. *BMC Infect Dis*, **2013** ; 13 : 157.

29. Morroy G, Keijmel SP, Delsing CE et al. Fatigue following acute Q fever : a systematic literature review. *PloS One*, **2016** ; 11(5) : e0155884.

30. Ordi-Ros J, Selva-O'Callaghan A, Monegal-Ferran F, Monasterio-Aspiri Y, Juste-Sanchez C and Vilardell-Tarres M. Prevalence, significance and specificity of antibodies to phospholipids in Q fever. *Clin Infect Dis*, **1994** ; 18 : 213-8.
31. Million M, Bardin N, Bessis S et al. Thrombosis and antiphospholipid antibody syndrome during acute Q fever : a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*, **2017** ; 96 : e7578.
32. Méditerranée Infection. Centre National de Référence Rickettsioses. Protocoles thérapeutiques. Le traitement de la fièvre Q. (en ligne) disponible sur : <http://www.mediterranee-infection.com/diagnostic/les-centres-nationaux-de-referenc-cnr/cnr-rickettsioses/protocoles-therapeutiques/le-traitement-de-la-fievre-q/>. Consulté le 13/09/19.
33. Mboussou Y, Jaubert J, Larrieu S et al. Pregnancy outcomes of Q fever : prospective follow-up study on Reunion island. *BMC Infect Dis*, **in press**, doi: 10.21203/rs.2.13655/v1
34. Bond KA, Franklin LJ, Sutton B, Firestone SM. Q-Vax Q fever vaccine failures, Victoria, Australia 1994-2013. *Vaccine*, **2017**; 35 : 7084-7087.
35. INSEE. Institut National de la statistique et des études économiques. Statistiques et études. Comparateur de territoire-département de La Réunion 974. (en ligne) disponible sur <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1405599?geo=DEP-974>. Consulté le 3/11/19.
36. Cardinale E, Esnault O, Beral M, Naze F, Michault A. Emergence of *Coxiella burnetii* in ruminants on Reunion Island? Prevalence and Risk factors. *PLoS Negl Trop Dis*, **2014**; 8(8): e3055.
37. Artagnan M. La fièvre Q à La Réunion : une pathologie émergente ? Université de Bordeaux 2, UFR des sciences médicales, **2009**.
38. Gottis MB. Épidémiologie des infections chroniques à *Coxiella Burnetii* sur l'île de la Réunion, une étude rétrospective de 2007 à 2015. *Medecine humaine et pathologie*, Université de Bordeaux 2, UFR des sciences médicales, **2016**.
39. Jaubert J, Naze F, Camuset G, et al. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* (Q fever) exposure in humans on Reunion Island. *Open Forum Infect Dis*, **2019**; 6(7) : ofz227.
40. DAAF. Direction de l'alimentation, de l'agriculture et de la forêt de La Réunion. Production et filières, filières agricoles, filières animales. Elevage. (en ligne) disponible sur <http://daaf.reunion.agriculture.gouv.fr/Elevage>. Consulté le 3/11/19.
41. Paillat-Jarousseau H, Noujarede E et Mouchès A. Elevage caprin, rituel hindou et réglementation sanitaire française : tradition, concertation et régulation sur l'île de La Réunion. *Noirois*, **2012** ; 223 : 93-104.
42. Guatteo R, Joly A, Beaudeau F. Shedding and serological patterns of dairy cows following abortions associated with *Coxiella burnetii* DNA detection. *Vet.Microbiol*, **2012** ; 155 : 430-3.
43. Guatteo R, Seegers H, Taurel AF, Joly A, Beaudeau F: Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in domestic ruminants: a critical review. *Vet Microbiol*, **2011** ; 149 : 1–16.

44. Climatologie mensuelle [www.infoclimat.fr](http://www.infoclimat.fr) (en ligne) France consultée le 12/07/2019 disponible sur <https://www.infoclimat.fr/climatologie-mensuelle.fr>.
45. Woldeyohannes S.M, Gilks C.F, Baker P, Perkins N.R, Reid S.A Seroprevalence of *Coxiella burnetii* among abattoir and slaughterhouse workers : a meta-analysis. *One Health*, **2018** ; 6 : 23-28.
46. Frankel, D., Richet, H., Renvoisé, A., & Raoult, D. Q Fever in France, 1985–2009. *Emerg Infect Dis*, **2011** ; 17 : 350–356.
47. Montes, M., Cilla, G., Vicente, D., Nieto, V., Ercibengoa, M., & Perez-Trallero, E. Gipuzkoa, Basque Country, Spain (1984-2004): A Hyperendemic Area of Q Fever. *Ann NY Acad Sci*, **2006** ; 1078 : 129–132.
48. European Centre for disease prevention and control. Q fever annual epidemiological report for 2017. (en ligne) disponibles sur [http://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER\\_for\\_2017-Q-fever.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2017-Q-fever.pdf). Consulté le 2/10/19.
49. Bellini C, Magouras I, Chapuis-Taillard C, et al. Q fever outbreak in the terraced vineyards of Lavaux, Switzerland. *New Microbes New Infect*, **2014** ; 2 : 93–99.
50. Rahaman MR, Milazzo A, Marshall H, Bi P. Is a One Health approach utilized for Q Fever Control? A comprehensive literature review. *Int J Environ Res Public Health*. **2019**, 16 : pii :E730.
51. Dahlgren, FS, McQuiston JH, Massung RF, Anderson AD. Q Fever in the United States: summary of case reports from two national surveillance systems, 2000–2012. *Am J Trop Med Hyg*, **2015** ; 92 : 247–255.
52. Schimmer B, Notermans DW, Harms MG, et al. Low seroprevalence of Q fever in the Netherlands prior to a series of large outbreaks. *Epidemiol Infect*, **2012** ; 140 : 27-35.
53. Gardon J, Héraud J , Laventure S, et al. Suburban Transmission of Q Fever in French Guiana: Evidence of a Wild Reservoir. *J Infect Dis*, **2001** ; 184 ; 278–284.
54. Eldin C, Mahamat A, Demar M, Abboud P, Djossou F, Raoult D. Q Fever in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg*, **2014** ; 91 : 771–776.
55. Pommier de Santi V, Briolant S, Mahamat A et al. Q fever epidemic in Cayenne, French Guiana, epidemiologically linked to three-toed sloth. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, **2018** ; 56 : 34-38.
56. Crump J.A. Time for a comprehensive approach to the syndrome of fever in the tropics *Trans R Soc Trop Med Hyg*, **2014** ; 108 : 61-62.
57. Ta TH, Jimenez B, Navarro M, Meije Y, Gonzalez FJ, Lopez-Velez R. Q fever in returned febrile travelers. *J Travel Med*, **2008** ;15 : 126-129.
58. Melenotte C, Epelboin L, Million M et al. Acute Q fever endocarditis: a paradigm shift

following the systematic use of transthoracic echocardiography during acute Q fever. Clin Infect Dis, **2019**; pii: ciz120.

59. Jansen AFM, Raijmakers RPH, Keijmel SP et al. Autoimmunity and B-cell dyscrasia in acute and chronic Q fever: a review of the literature. Eur J Intern Med, **2018**; 54: 6-12.

60. Raijmakers RPH, Keijmel SP, Breukers EMC et al. Long-term effect of cognitive behavioural therapy and doxycycline treatment for patients with Q fever fatigue syndrome : one-year follow-up of the Qure study. J Psychosom Res, **2019** ; 116 : 62-67

61. Hatchette TF, Hayes M, Merry H, Schlech WF, Marrie TJ. The effect of *C. burnetii* infection on the quality of life of patients following an outbreak of Q fever. Epidemiol Infect, **2003**; 130 : 491–495.

62. Miller HK, Binder Am, Peterson A et al. Trends in Q fever serologic testing by immunofluorescence from four large reference laboratories in the United states, 2012-2016. Sci Rep, **2018** ; 8 : 16670.

63. Soulard R, Souraud JB, Landais C, Le Hemon A, Gaillard T, Fouet B. Histopathology of a granulomatous lobular panniculitis in acute Q fever: a case report. J Cutan Pathol, **2010** ; 37 : 870-6.

64. Melenotte C, Million M, Audoly G, et al. B-cell non-Hodgkin lymphoma linked to *Coxiella Burnetii*. Blood, **2015** ; 127 : 113-121.

65. Luciani L, L'Ollivier C, Million M, Amphoux B, Edouard S, Raoult D. Introduction to measurement of avidity of anti-*Coxiella burnetii* IgG in diagnosis of Q Fever. J Clin Microbiol, **2019** ; 57 pii :e00539-19.

66. Durupt S, Puget M, Lega JC, Durieu I and Reynaud Q. *Coxiella burnetii* infection (Q fever) mimicking systemic lupus erythematosus : two cases. Lupus, **2018** ; 27 : 1027-1029.

67. Lefebvre M, Grossi O, Agard C et al. Systemic immune presentations of *Coxiella burnetii* infection (Q fever). Semin Arthritis Rheum, **2010** ; 39 : 405-409.

68. Lai CH, Sun W, Lee CH, et al. The epidemiology and characteristics of Q fever and co-infections with scrub typhus, murine typhus or leptospirosis in Taiwan: A nationwide database study. Zoonoses Public Health, **2016** ; 64 : 517–526.

69. Eldin C, Parola P, Raoult D. Limitations of diagnostic tests for bacterial infections. Med Mal Infect, **2019**; 49 : 98-101.

70. Lai C-H, Chang L-L, Lin J-N, et al. High Seroprevalence of *Mycoplasma pneumoniae* IgM in Acute Q Fever by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). PLoS ONE, **2013** ; 8(10): e77640.

71. Vardi M, Petersil N, Keysary A, et al. Immunological arousal during acute Q fever infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, **2011** ; 30: 1527-1530.

72. La Scola B, Raoult D. Serological cross-reactions between *Bartonella quintana*, *Bartonella*

henselae and *Coxiella burnetii*. J clin microbiol, **1996** ; 34 : 2270-2274.

73. Lerner H, Berg C. The concept of health in One Health and some practical implications for research and education: what is One Health?, Infect Ecol Epidemiol, **2015** ; 5: 25300.

74. Bénébi Vroh J, Seck I. La mise en œuvre du concept One Health est-elle une réalité en Afrique ? Société Française Santé publique, **2016** ; 28 : 283-285.

75. Keune H, Flandroy L, Thys S et al. The need for european Onehealth/ EcoHealth networks. Archives of Public health, **2017** ; 75 :64.

76. One Health Océan indien, disponible sur <https://www.onehealth-oi.org/a-propos-du-reseau/qui-sommes-nous>. Consulté le 17/11/19.

## ANNEXE I

<b>Manifestations cliniques fréquentes rapportées dans la fièvre Q aigue</b>	<b>Fréquence (%)</b>
<b>Fièvre</b>	91
<b>Céphalées</b>	51
<b>Myalgies</b>	37
<b>Arthralgies</b>	29
<b>Anomalies cliniques pulmonaires</b>	34
<b>Eruption cutanée</b>	11
<b>Palpitations</b>	4

*Tableau 1 : Manifestations cliniques récurrentes chez 447 patients exprimées par fréquence (d'après Raoult et al<sup>26</sup>)*

### **Manifestations cliniques rares (<5%) rapportées dans la fièvre Q aigue**

**Manifestations cardiaques :** endocardite aigue, péricardite, myocardite

**Manifestations neurologiques centrales :** céphalées, méningite, encéphalite, méningoencéphalites, encéphalomyélite, coma, convulsions, état de mal épileptique, atteinte du tronc cérébral (syndrome de Millard-Gubler) , myélite aigue transverse

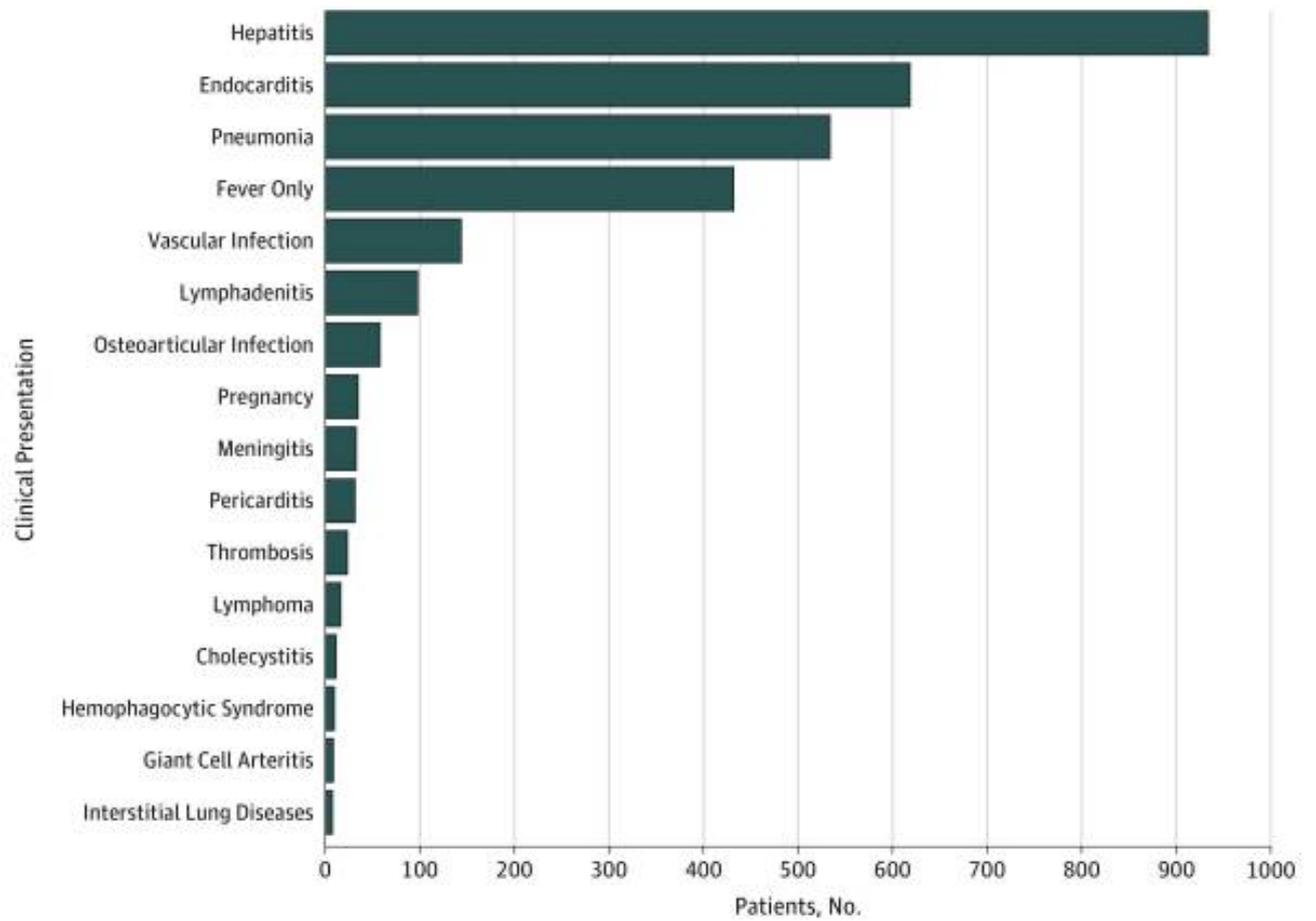
**Manifestations neurologiques périphériques :** polyradiculonévrite (syndrome de Guillain Barré, syndrome de Miller-Fischer). Neuropathie périphérique, névrite optique et autres manifestations neuro-oculaires

**Manifestations dermatologiques :** éruption purpurique ou maculopapuleuse, erythème noeux, panniculite nodulaire

**Manifestations rhumatologiques :** Arthralgies, arthrites des petites articulations (MCP, IPP), arthrite des grosses articulations (genoux, hanches), ostéoarthrite

*Tableau 2 : Manifestations cliniques rares chez 447 patients exprimées par fréquence (d'après Raoult et al<sup>26</sup>)*

## ANNEXE II



**Figure 1 :** *Présentation clinique de l'infection à Coxiella burnetii dans un groupe de 2434 patients avec une sérologie positive à C.B (d'après Melenotte et al<sup>27</sup>).*

## ANNEXE III

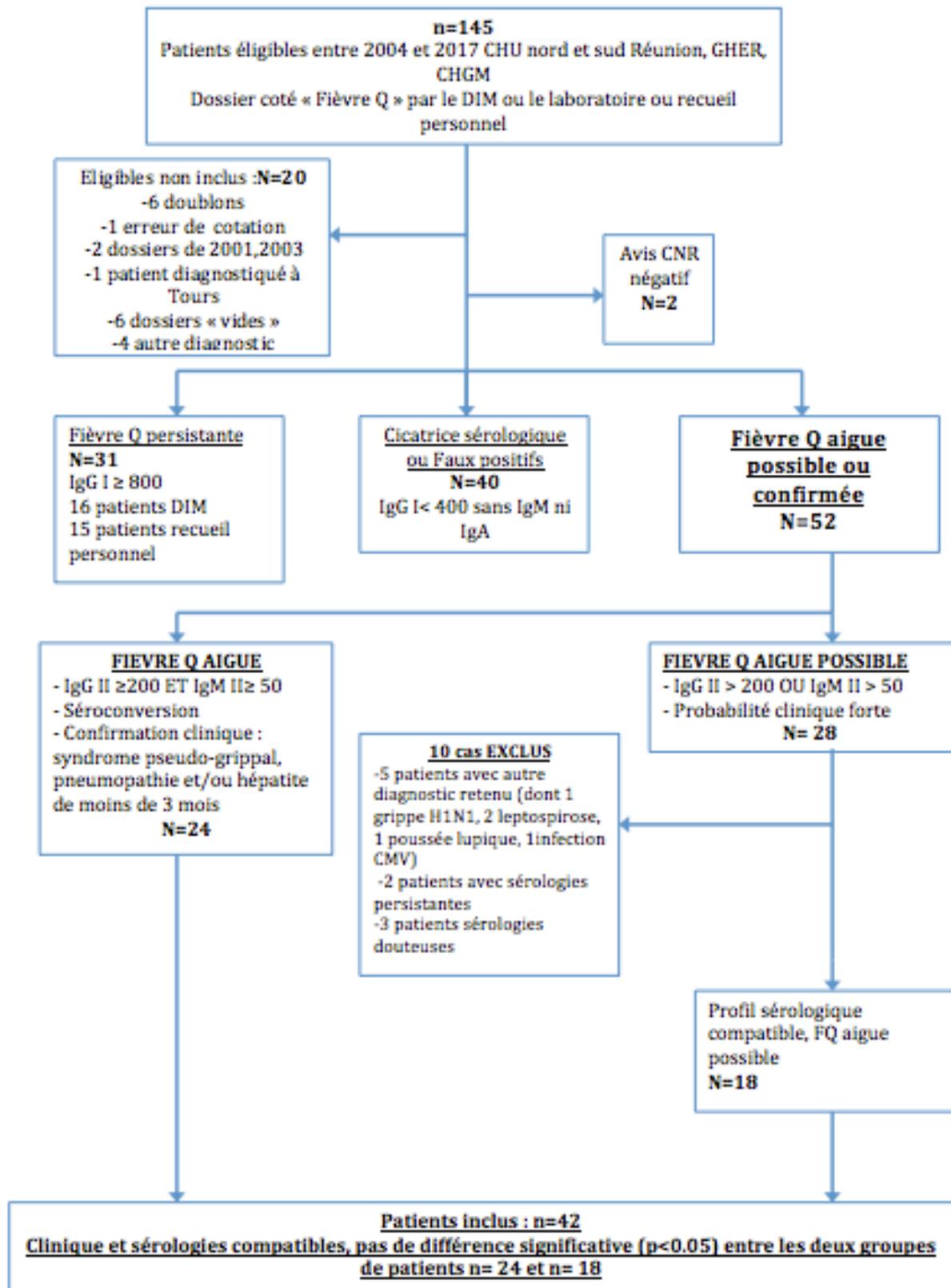
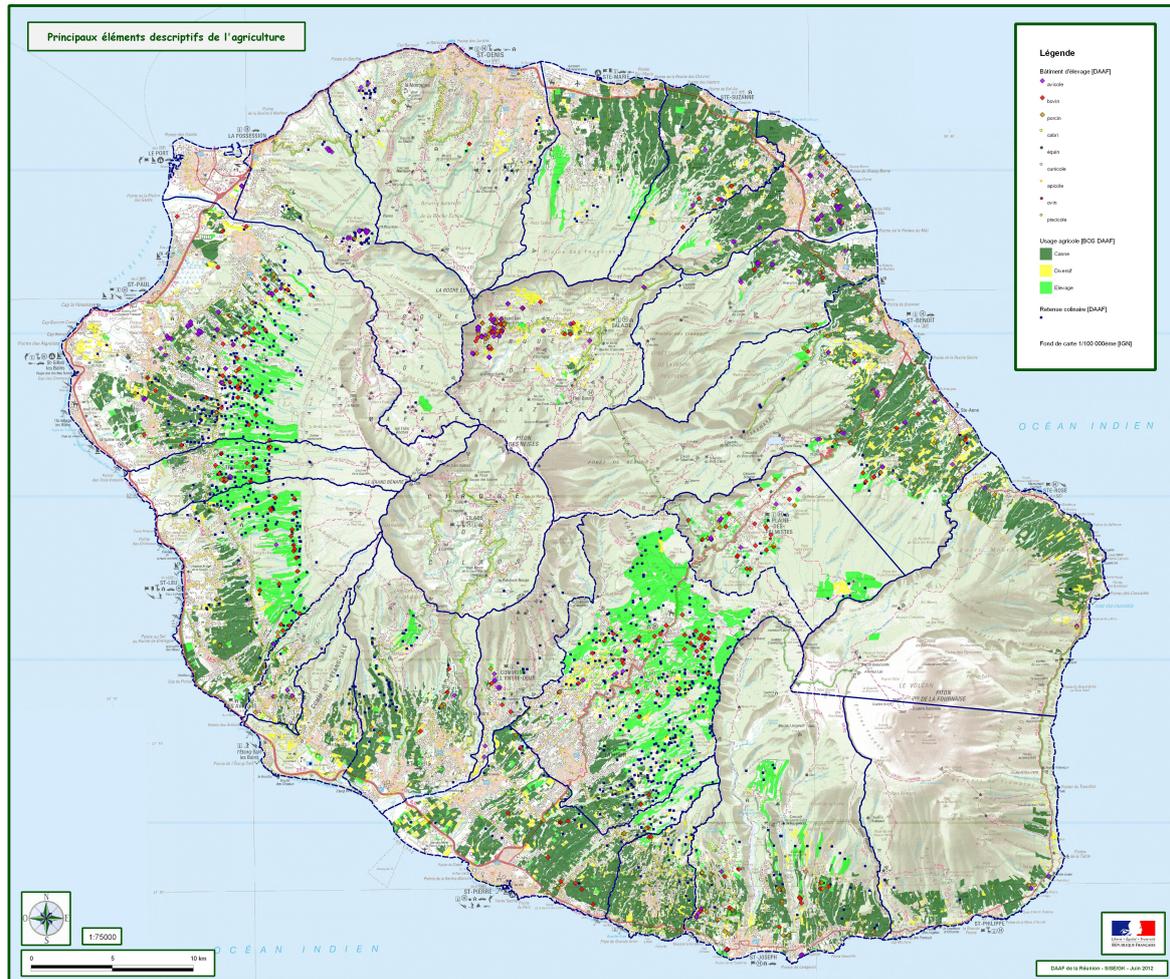


Figure 2 : Flow-Chart de l'étude avec les 42 patients inclus

## ANNEXE IV



**Figure 3 :** Cartographie des éléments descriptifs de l'agriculture à La Réunion d'après la direction de l'alimentation, de l'agriculture et de la forêt de La Réunion (DAAF). En vert clair sont mentionnées les zones d'élevage<sup>40</sup>.

ANNEXE V



**FORMULAIRE DE NON OPPOSITION A LA COLLECTE D'INFORMATIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET D'IMAGERIE A DES FINS DE RECHERCHE**

A l'occasion de vos soins, il sera procédé dans votre intérêt, à des collectes de données cliniques, biologiques et d'imagerie à visée médicale ou de diagnostic et de suivi thérapeutique.

Votre dossier médical est archivé et au cas où vos prélèvements n'auraient pas été utilisés en totalité pour établir le diagnostic ou effectuer le suivi thérapeutique, ils seront conservés au Centre de Ressources Biologiques. L'ensemble de ces données pourra être utilisé à des finalités de recherche dans le respect de la confidentialité et de la réglementation.

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous désirez à votre interlocuteur. A tout moment, vous pouvez librement et sans conséquence pour votre traitement vous opposer à l'utilisation de vos données et des reliquats de prélèvement à but scientifique.

Dans ce cas vous pouvez compléter et signer le coupon d'opposition ci-dessous et le renvoyer par faxe/courrier/ mail ou contacter le service de maladies infectieuses CHU Sud Réunion ou le Centre de Ressources Biologiques par téléphone :

CRB du CHU de La Réunion  
Service génétique  
CHU de La Réunion – site Felix Guyon  
Allée des Topazes- CS 11021  
97400 Saint-Denis  
Téléphone 0262906408 ou 0262359417 Fax 0262906405

*Les données médicales associées au prélèvement seront réunies sur un fichier informatisé permettant leur traitement automatisé dans le cadre des recherches. Vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition conformément à la loi.*

*Conformément à la loi (art16-1 et 16-6 du Code Civil) ce prélèvement ne pourra être cédé à titre commercial ni donner lieu à une rémunération à votre bénéfice. Il pourra être utilisé pour des recherches effectuées en partenariat avec un ou plusieurs organismes publics ou privés.*

Attestation du professionnel de santé de délivrance de l'information de la conservation des échantillons biologiques à des fins de recherche:

Nom du professionnel de santé : .....

Date : ...../...../.....

Signature du professionnel de santé :



**Coupon d'opposition**

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Adresse :

**Je m'oppose à ce que mes échantillons soient utilisés à des fins de recherche**

Date :

Signature :

## ANNEXE VI

Coordonnées du responsable de l'organisme	
Nom : _____	Prénom : _____
Adresse : _____	
CP : _____	Ville : _____
Téléphone : _____	
Adresse de messagerie : _____	

Nom et coordonnées du délégué à la protection des données (si vous avez désigné un DPO)	
Nom : _____	Prénom : _____
Société (si DPO externe) : _____	
Adresse : _____	
CP : _____	Ville : _____
Téléphone : _____	
Adresse de messagerie : _____	

### Activités de l'organisme impliquant le traitement de données personnelles

*(Créer et tenir à jour une fiche de registre par activité)*

Activités	Désignation des activités
Activité 1	Etude rétrospective sur patients pris en charge dans un service de maladies infectieuses de CHU. Travail de thèse de médecine.

### FICHE DE REGISTRE DE L'ACTIVITÉ *(Nom de l'activité)*

*(Créer cette fiche pour chaque activité listée)*

Date de création de la fiche	01/01/2019
Date de dernière mise à jour de la fiche	
Nom du responsable conjoint du traitement (dans le cas où la responsabilité de ce traitement de donnée est partagée avec un autre organisme)	
Nom du logiciel ou de l'application (si pertinent)	Crossway

### Objectifs poursuivis

*Travail de thèse avec publication d'un article scientifique.*

*Etude rétrospective descriptive des patients ayant présenté la fièvre Q aigue à La Réunion au CHU.*

### Catégories de personnes concernées

1. Patients

### Catégories de données collectées

*Cochez et listez les différentes données traitées*

**État-civil, identité, données d'identification, images** : année de naissance,

téléphone et état-civil

**x Vie personnelle** : ATCD et habitus, hospitalisation et symptômes présentés

(ex. habitudes de vie, situation familiale, etc.)

**x Vie professionnelle** : exposition à des animaux

(ex. CV, situation professionnelle, scolarité, formation, distinctions, diplômes, etc.)

**Informations d'ordre économique et financier**

(ex. revenus, situation financière, données bancaires, etc.)

**Données de connexion**

(ex. adresses Ip, logs, identifiants des terminaux, identifiants de connexion, informations d'horodatage, etc.)

**X Données de localisation** : localisation géographique (commune)

(ex. déplacements, données GPS, GSM, ...)

**Internet**

(ex. cookies, traceurs, données de navigation, mesures d'audience, ...)

**x Autres catégories de données (précisez)** : \_données cliniques et biologiques ainsi que comorbidités et habitus des patients ayant présenté la fièvre Q.

**Des données sensibles sont-elles traitées ?**

*La collecte de certaines données, particulièrement sensibles, est strictement encadrée par le RGPD et requiert une vigilance particulière. Il s'agit des données révélant l'origine prétendument raciale ou ethnique, les opinions politiques, les convictions religieuses ou philosophiques ou l'appartenance syndicale des personnes, des données génétiques et biométriques, des données concernant la santé, la vie sexuelle ou l'orientation sexuelle des personnes, des données relatives aux condamnations pénales ou aux infractions, ainsi que du numéro d'identification national unique (NIR ou numéro de sécurité sociale).*

**X Oui**

**Non**

Si oui, lesquelles ? : Données autour de la santé avec présentation clinique et biologique des patients

**Durées de conservation des catégories de données**

**Combien de temps conservez-vous ces informations ?**  1  An(s),

*Si vous ne pouvez pas indiquer une durée chiffrée, précisez les critères utilisés pour déterminer le délai d'effacement (par exemple, 3 ans à compter de la fin de la relation contractuelle).*

La base originale sera conservée par les responsables un an dans le cas où des retours dans les dossiers cliniques seraient nécessaires. Durant l'ensemble des analyses et les échanges scientifiques avec les différents intervenants concernés par l'étude, les données exploitées seront anonymisées.

*Si les catégories de données ne sont pas soumises aux mêmes durées de conservation, ces différentes durées doivent apparaître dans le registre.*

**Catégories de destinataires des données**

**Destinataires internes**

(Exemples : entité ou service, catégories de personnes habilitées, direction informatique, etc.)

1. Services de maladies infectieuses du CHU de la Réunion
2. Direction informatique du CHU de la Réunion
3. Centre d'investigation Clinique du CHU de la Réunion
4. Centre National de Référence de la Fièvre Q (Marseille)

**Organismes externes**

(Exemples : filiales, partenaires, etc.)

1. Revues scientifiques médicales \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_

**Sous-traitants : 0**

(Exemples : hébergeurs, prestataires et maintenance informatiques, etc.)

**Transferts des données hors UE**

**Des données personnelles sont-elles transmises hors de l'Union européenne ?**

**Oui**

**X Non**

**Si oui, vers quel(s) pays :** \_\_\_\_\_

*Dans des situations particulières (transfert vers un pays tiers non couvert par une décision d'adéquation de la Commission*

européenne, et sans les garanties mentionnées aux articles 46 et 47 du RGPD), des garanties spécifiques devront être prévues et documentées dans le registre (article 49 du RGPD). Consultez le site de la CNIL.

### **Mesures de sécurité**

Cochez et décrivez les mesures de sécurité organisationnelles et techniques prévues pour préserver la confidentialité des données.

Le niveau de sécurité doit être adapté aux risques soulevés par le traitement. Les exemples suivants constituent des garanties de base à prévoir et peuvent devoir être complétés.

#### **Contrôle d'accès des utilisateurs**

Décrivez les mesures :

---

#### **Mesures de traçabilité**

Précisez la nature des traces (exemple : journalisation des accès des utilisateurs), les données enregistrées (exemple : identifiant, date et heure de connexion, etc.) et leur durée de conservation :

---

#### **Mesures de protection des logiciels** (antivirus, mises à jour et correctifs de sécurité, tests, etc.)

Décrivez les mesures :

---

#### **Sauvegarde des données**

Décrivez les modalités :

---

#### **Chiffrement des données**

Décrivez les mesures (exemple : site accessible en https, utilisation de TLS, etc.) :

---

#### **Contrôle des sous-traitants**

Décrivez les modalités :

---

#### **Autres mesures:**

## ANNEXE VII

Résumé des recherches n'impliquant pas la personne humaine, études ou évaluations à des fins d'enregistrement dans le répertoire public tenu par l'INDS\*

Intitulé de l'étude	Diagnostiquer la fièvre Q aigue à La Réunion. Etude rétrospective descriptive autour des cas de Fièvre Q aigue entre 2004 et 2017 au CHU Sud et Nord Réunion.
Organisme responsable de traitement**	CHU de La Réunion
Responsable de traitement	Nom, Prénom : POTHIN Manuella
	Fonction : Directrice à la Recherche, à l'Innovation, à la Coopération et au fonds européens
	E-mail : drci@chu-reunion.fr
Organisme responsable de mise en œuvre*** (si différent)	
Responsable de la mise en œuvre (si différent)	Nom, Prénom : AUBIN Alexandra / BERTOLOTTI Antoine
	Fonction : interne en médecine / Chef de Clinique
	E-mail : aub.alexandra@gmail.com / antoine.bertolotti@chu-reunion.fr
Objectifs principal et secondaires	Objectif principal : description clinique et biologique des cas de fièvre Q aigue à La Réunion Objectif secondaire : calcul épidémiologique et étude des facteurs de risque
MR utilisée	X MR-004 <input type="checkbox"/> MR-005 <input type="checkbox"/> MR-006
Sources de données utilisées (choix multiples)	X Dossiers médicaux <input type="checkbox"/> Enquête / Cohorte / Registre incluant des données du SNDS <input type="checkbox"/> Enquête / Cohorte / Registre n'incluant pas des données du SNDS <input type="checkbox"/> PMSI national: <input type="checkbox"/> MCO <input type="checkbox"/> SSR <input type="checkbox"/> HAD <input type="checkbox"/> Psy <input type="checkbox"/> RSA <input type="checkbox"/> Fichier ANO <input type="checkbox"/> FichComp <input type="checkbox"/> MED <input type="checkbox"/> Autres données
Population concernée	Patients hospitalisés au CHU Nord et Sud Réunion, GHER, CHGM entre 2004 et 2017 et dont les dossiers ont été coté « Fièvre Q » par le DIM
Historique utilisé	Données du DIM entre 2004 et 2017 (via Crossway et les dossiers papiers)
Contexte de l'étude	Etudes préexistantes sur les endocardites à fièvre Q chronique et chez la femme enceinte. Etude sur la prévalence de Coxiella Burnetii dans les élevages réunionnais. Mais absence d'étude sur la fièvre Q aigue.
Méthodologie	- Data base issue des données du DIM avec extraction des fichiers cotés « Fièvre Q ». Etude via Crossway et dossiers

	<p>papiers</p> <p>- Analyse statistique pour calcul épidémiologique et étude des facteurs de risque</p>
Justification du caractère d'intérêt public de l'étude	<p>Pathologie méconnue et donc sous diagnostiquée.</p> <p>Evoluant en forme chronique en l'absence de diagnostic et de traitement, entraînant ainsi des comorbidités lourdes et une surmortalité.</p> <p>Aucune analyse sur les formes cliniques et biologiques de la fièvre Q aigue à La Réunion</p>
Calendrier de l'étude et planning prévisionnel de communication des résultats	<p>Rendu des résultats en mars 2019 avec réalisation d'une lettre de recherche en vue d'une publication dans un journal scientifique</p> <p>FMC possible auprès des médecins généralistes afin de sensibiliser les praticiens face à cette pathologie</p>

\* Conformément à l'article 34-2 du décret n° 2005-1309 du 20 octobre 2005 modifié pris pour l'application de la loi Informatique et Libertés.

Cette obligation est également rappelée dans les méthodologies de référence.

\*\* Responsable de traitement = la personne physique ou morale qui, seule ou conjointement avec d'autres, est responsable d'une recherche, étude ou évaluation n'impliquant pas la personne humaine, en assure la gestion, vérifie que son financement est prévu et qui détermine les finalités et les moyens des traitements nécessaires à celle-ci

\*\*\* Responsable de mise en œuvre = la personne désignée par le responsable de traitement, et agissant sous sa responsabilité, veillant à la sécurité des informations et de leur traitement, ainsi qu'au respect de la finalité de celui-ci

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

---

**Données cliniques autour de la fièvre Q aigue à La Réunion : étude de cohorte rétrospective.**

**RESUME :**

---

**Introduction :** La fièvre Q est une pathologie négligée, la présence de *C.burnetii* a été démontrée à La Réunion mais peu de données cliniques sont disponibles. Le but de cette étude était de rapporter les données cliniques et épidémiologiques de la fièvre Q aigue à La Réunion entre 2004 et 2017.

**Matériels/Méthodes :** Les cas de cette étude de cohorte rétrospective ont été inclus à partir des bases de données informatiques des quatre hôpitaux de l'île à partir des termes « *Coxiella burnetii* » et « Fièvre Q ». L'inclusion s'est basée sur une sérologie *Coxiella burnetii* positive (IgG phase II  $\geq$  200 et IgM phase II  $\geq$  50) ou une séroconversion ou une PCR positive des patients hospitalisés.

**Résultats :** Quarante-deux patients ont été inclus. L'incidence cumulée a été estimée à 9,3 pour 100 000 habitants (95%IC : 6,4-12,1). La présentation clinique la plus fréquente était l'atteinte pulmonaire (n=26 avec 45,2% de pneumopathie) puis digestive (n=11) et cardiaque (endocardite n=2).

**Conclusions :** La fièvre Q est présente sous forme endémique à La Réunion, la présentation pulmonaire est la plus fréquente.

---

**Clinical features of acute Q fever in Réunion Island: a retrospective cohort study.**

**ABSTRACT:**

---

**Introduction:** Q fever is a neglected disease, *C.burnetii* is circulating in Réunion Island but acute Q fever clinical features and incidence remained unknown. The aim of this study was to report clinical and epidemiological data of acute Q fever in Réunion Island from 2004 to 2017.

**Materials/methods:** Cases were retrieved from hospital databases using "Q fever" or "*Coxiella burnetii*" as search terms and enrolled in a retrospective cohort study in one of the four hospitals of the Island. Inclusion was based either on a positive *Coxiella burnetii* serology (defined as phase IgG II  $\geq$  200 and phase IgM II  $\geq$  50), or a seroconversion or a positive PCR on blood or serum of hospitalized patients.

**Results:** Forty-two patients were included. Cumulative incidence was estimated at 9.3 per 100.000 inhabitants (95%CI: 6.4-12.1). Most common manifestations were pulmonary (n=26 with 45.2% pneumonia), digestive (n=11) and cardiac (endocarditis, n=2).

**Conclusions:** Together with seroprevalence figures, these data suggest that Q fever reaches low to moderate endemic levels on Réunion Island. As previously reported, pulmonary symptoms are on the foreground.

---

**MOTS-CLEFS** Fièvre Q aigue, *Coxiella burnetii*, Pneumopathie, Incidence, La Réunion

---

**KEYWORDS** Acute Q fever, *Coxiella burnetii*, Pneumonia, Incidence, La Réunion

---

**DISCIPLINE** médecine générale