

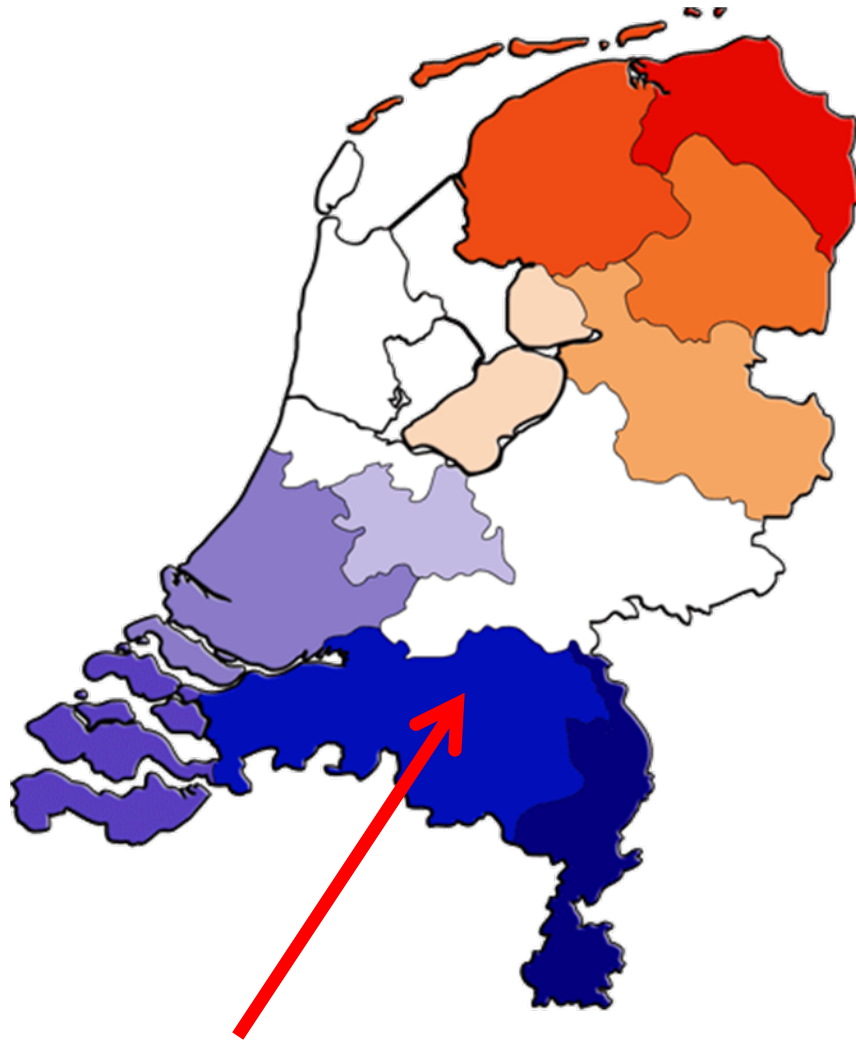
La fièvre Q aux Pays-Bas

Peter Schneeberger

Hôpital Jeroen Bosch
's-Hertogenbosch
Les Pays-Bas

Le plan de la présentation

- introduction
- une description de l'épidémie
- les mesures vétérinaires
- les dilemmes diagnostiques
- la fièvre Q chronique



Les Pays-Bas comptent
16,7 millions d'habitants

Avec une agriculture
vétérinaire intensive
dans le sud

Par exemple, aux Pays-Bas
il y a 12 millions de cochons

Bois-le-Duc



Bois-le-Duc

Hieronymus Bosch



Hôpital Jeroen Bosch Hôpital Bernhoven



les deux Hôpitaux desservent une
population de 500.000 habitants
avec un laboratoire regionale



Critères de déclaration obligatoire de Fièvre Q aiguë humaine

Diagnostic médical

Fièvre, pneumonie ou hépatite

Diagnostic du Laboratoire

Multiplication par quatre du titre IgG dans des prélèvements consécutifs

Présence d'IgM de phase II

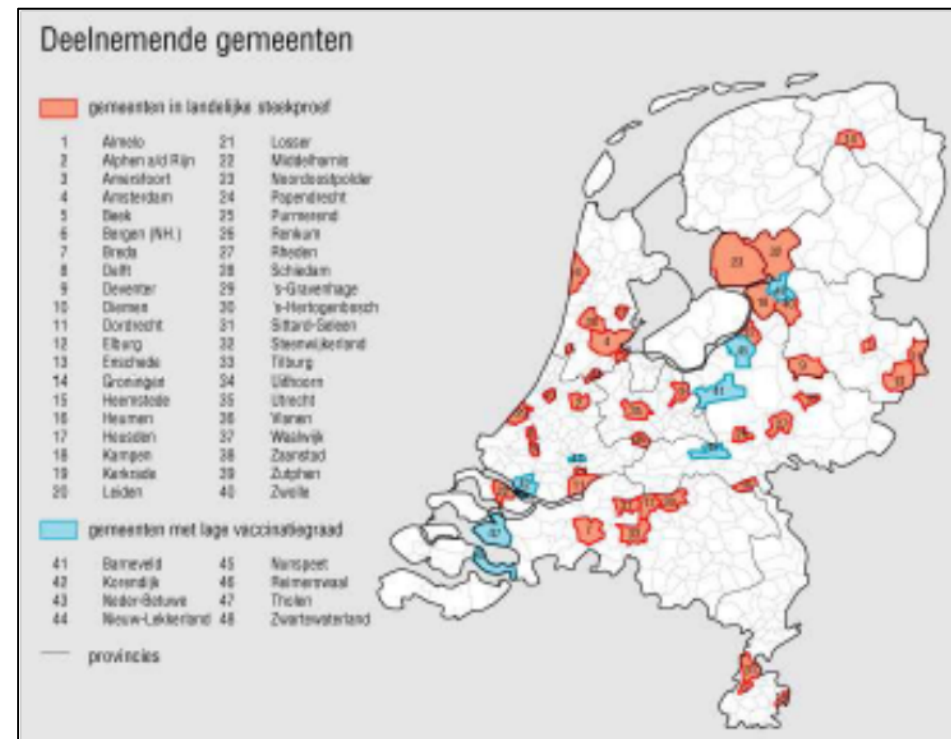
PCR positive

Enquête sérologique nationale (2007)

Collection nationale de sérum (0-79 ans)

5654 personnes entre 2006 - 2007

la prévalence globale est 2.4%



Incidence by municipality

notifications per 100,000 population

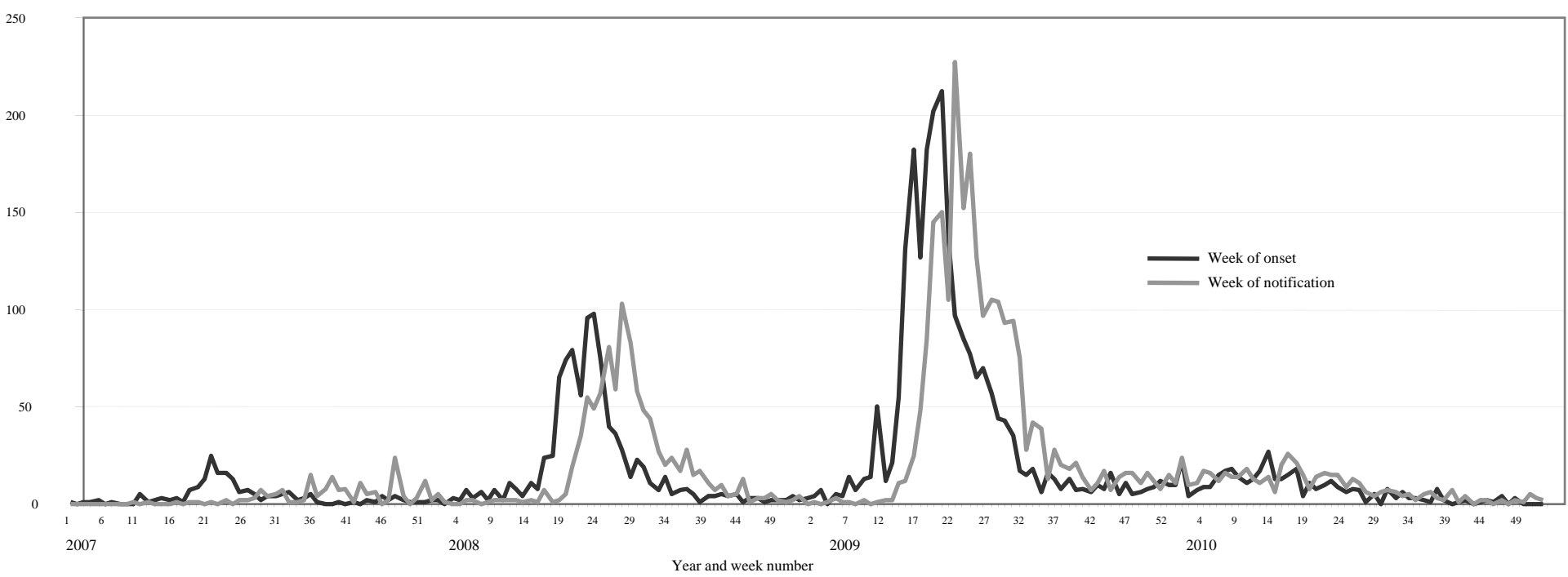
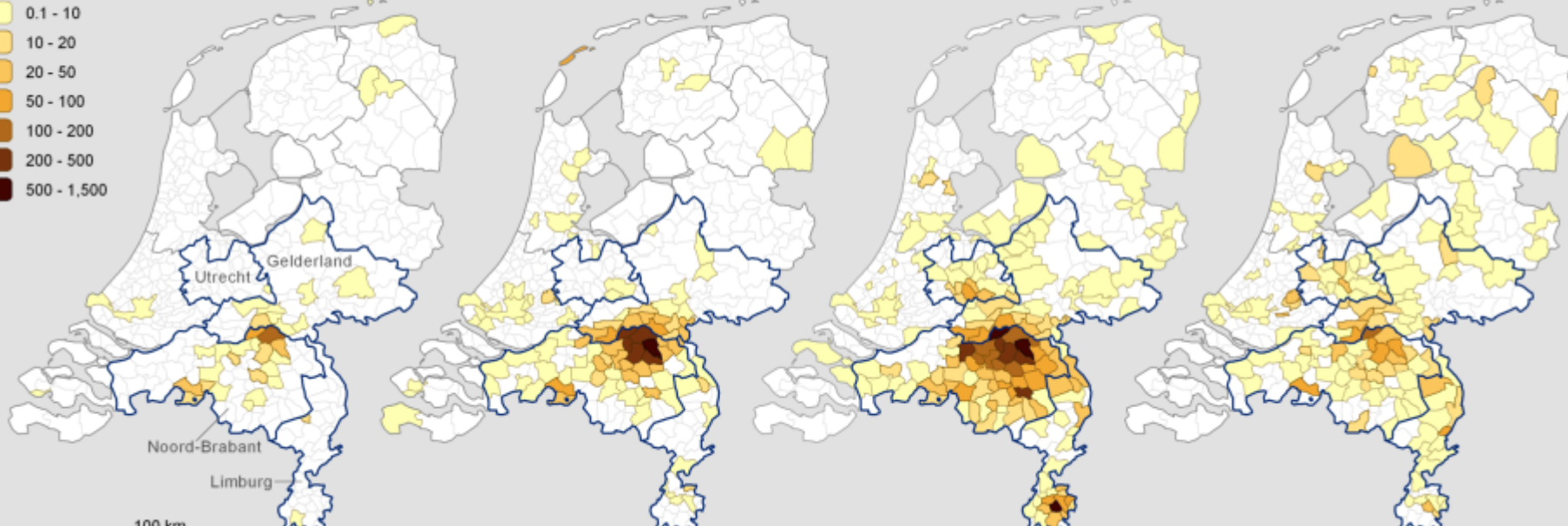


2007

2008

2009

2010



Les principaux résultats sont résumés

	2007	2008	2009	
Le nombre de cas signalés	168	1.000	2.180	
L'âge (moyen d'années)	53	50	49	
Sexe (% masculin)	61%	64%	61%	
Le retard de diagnostic (jours)	77	29	20	←
Les cas Hospitalisés	50%	20%	20%	←

Aucun groupe à risque professionnel particulier n'est affecté

B Schimmer et al Euro Surveill. 2009;14(19):pii=19210

F Dijkstra et al. FEMS Immunol Med Microbiol. 2011 Oct 25.

Quelques aspects vétérinaires

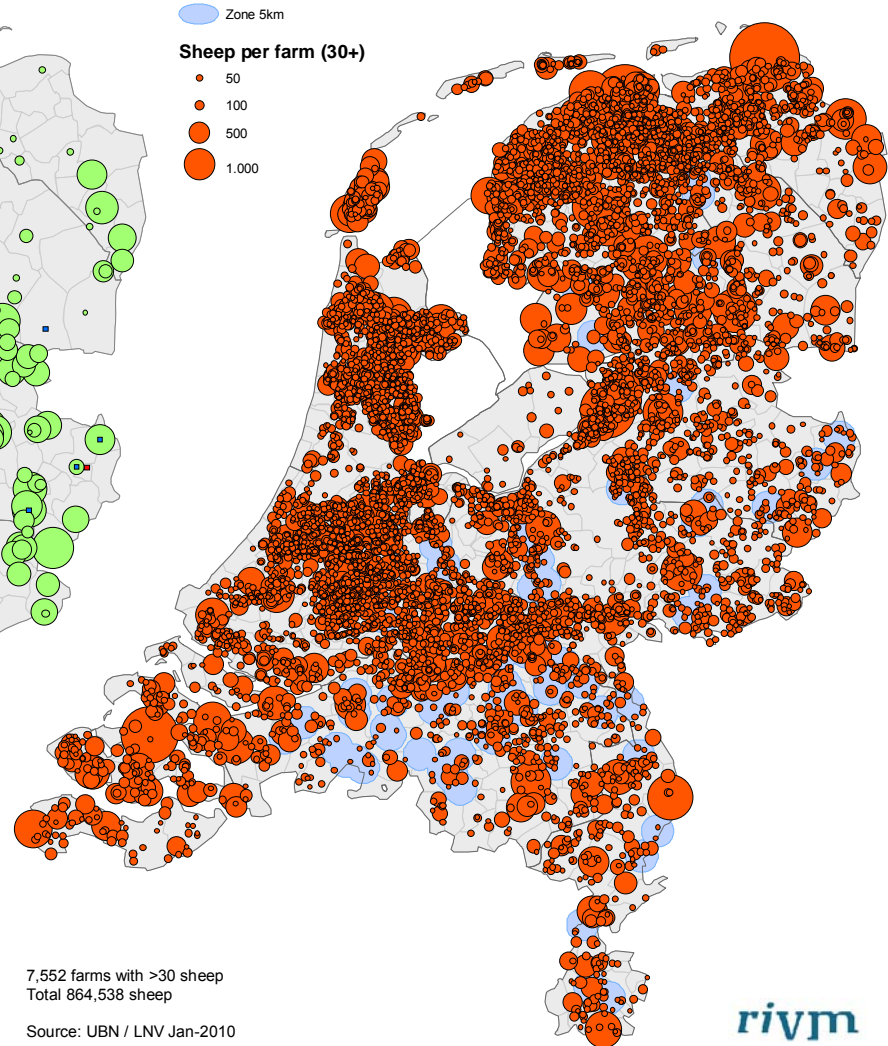
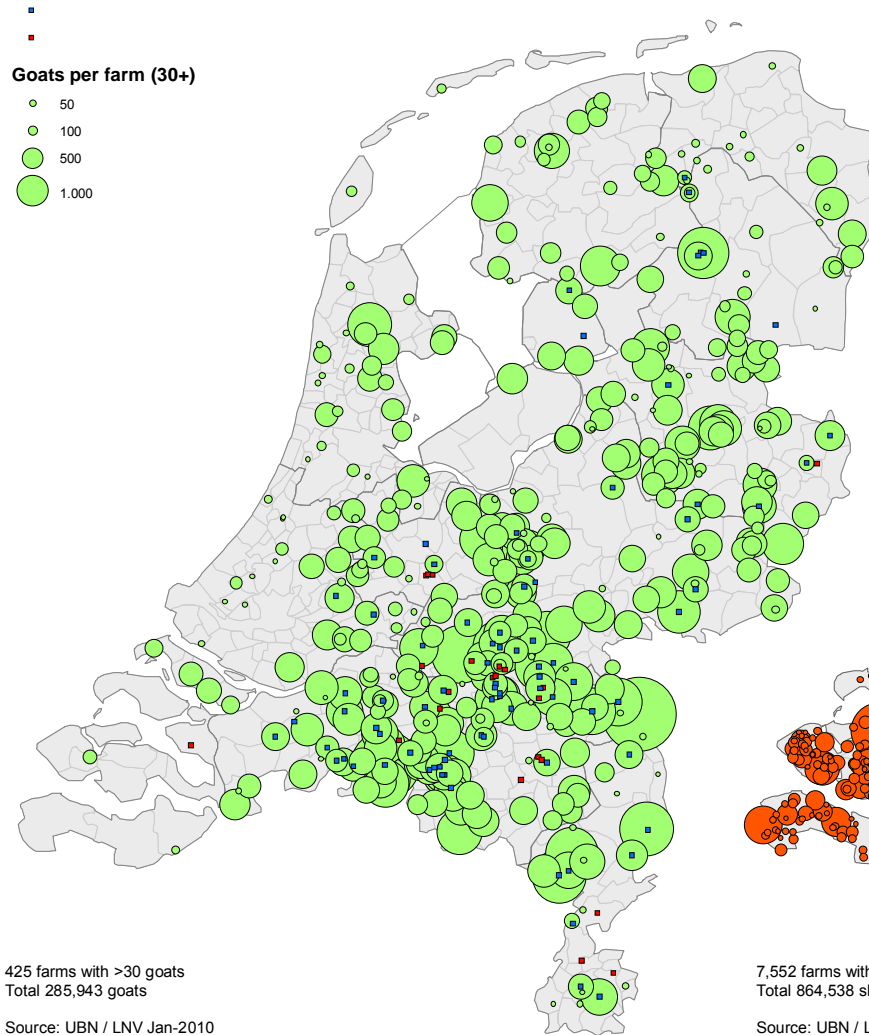
Les moutons ou bien les chèvres



Les élevages de chèvres



Les élevages de moutons

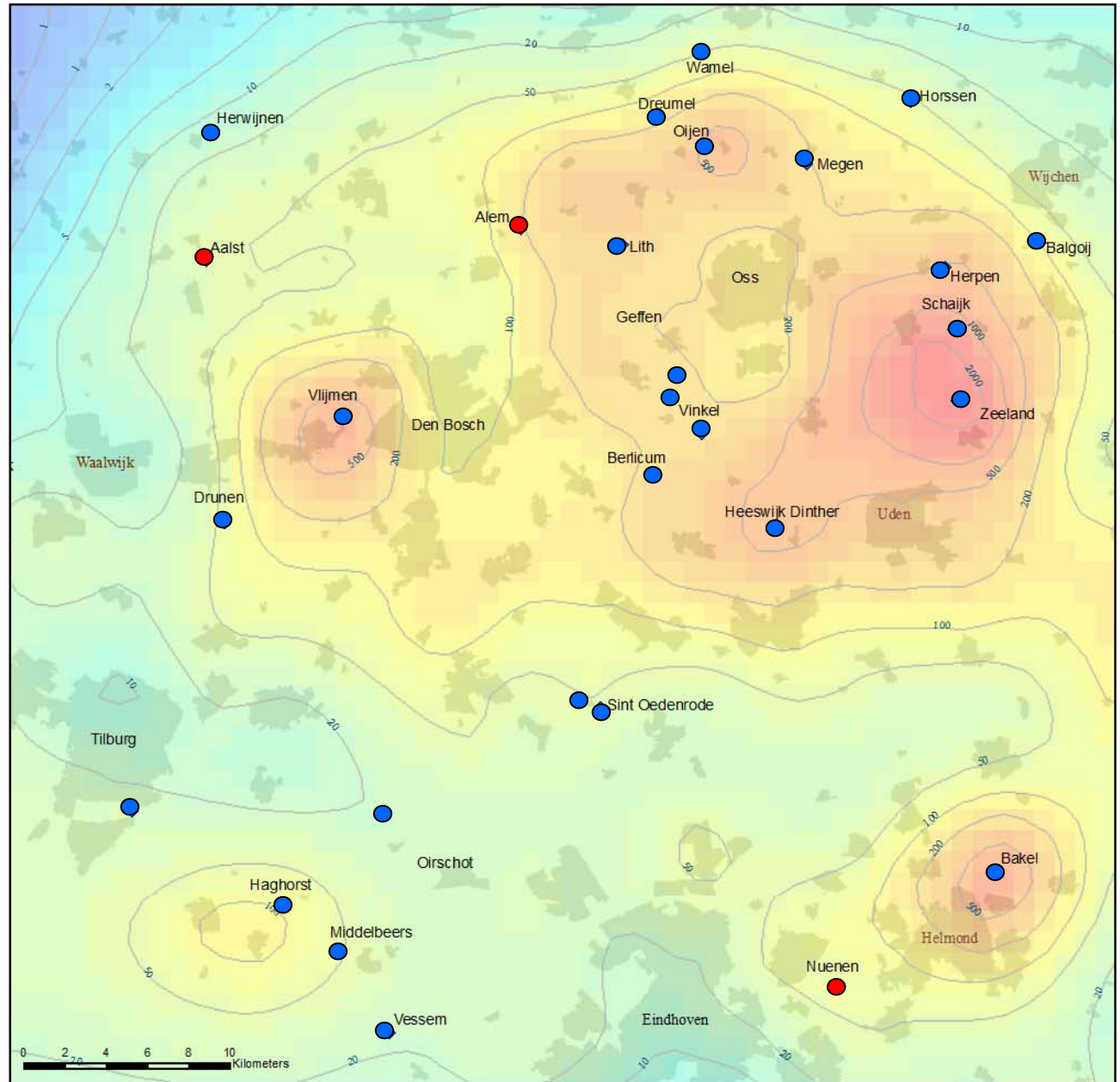


rivm

4-2-2010, BB, EMU, RIVM

Une carte avec l'incidence de la Fièvre Q aiguë ajustée sur la densité de population

Elévages
de Chèvres ●
et
de Moutons ●

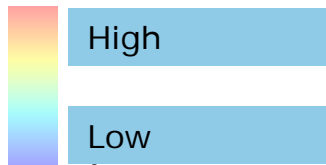


Carte en detail

Notifications by postal code area

- 1
- 5
- 10

Incidence per 100,000 people (2009)

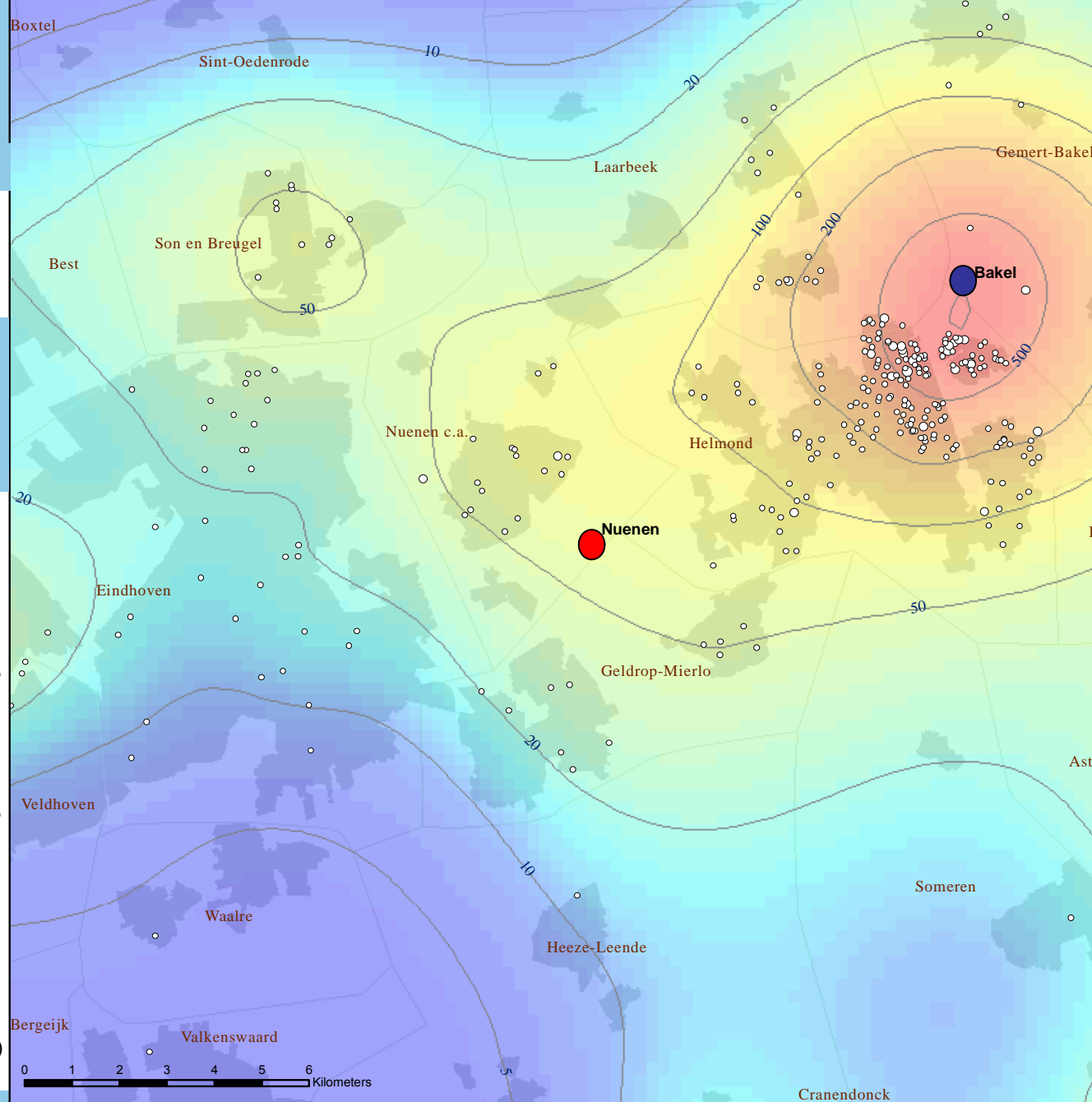


Les élevages de chèvres ●
et
Les élevages de moutons ●

rivm

8-2-2010

Bronnen:
- Meldingen: OSIRIS / RIVM / GGD's (29-1-2010)
- Bedrijven: VWA (1-2-2010) en GD (2008,2009)







Les mesures de contrôle vétérinaire

2008:

La déclaration obligatoire des vagues d'avortements

Modeste debut de vaccination volontaire



2009:

Le lait de citerne des élevages analysé par PCR

La vaccination obligatoire des chèvres et des moutons

Decembre 2009

L'abattage des chèvres et des moutons en gestation

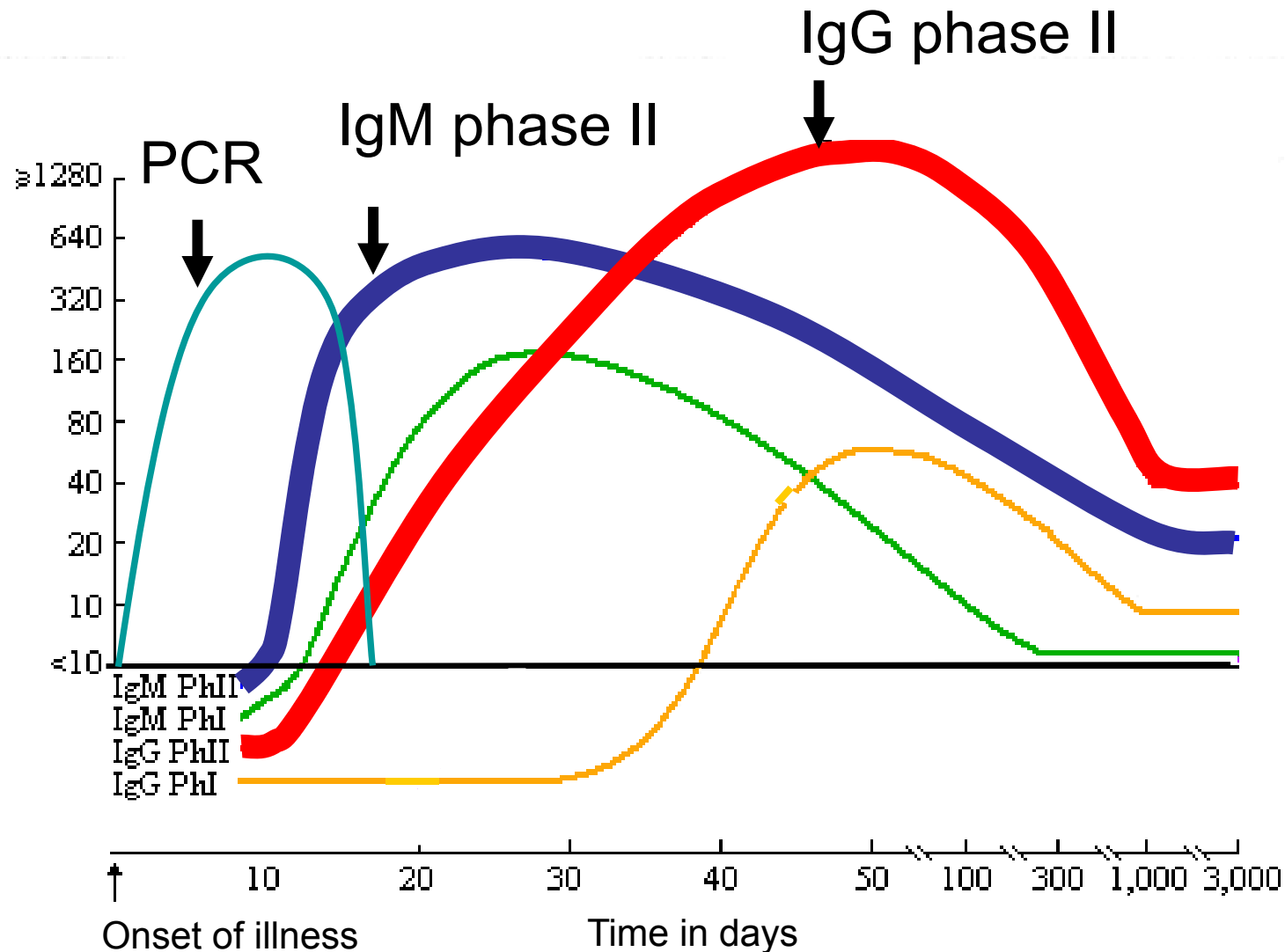
(>> 60.000 animaux sont abattus)

Le diagnostic sérologique de la fièvre Q aiguë

Les techniques utilisées

- | | |
|---------------------------------------------|-------|
| 1. L'immunofluorescence (Focus \geq 1:32) | IFA |
| 2. ELISA (Serion) IgM / IgG phase II | ELISA |
| 3. Réaction de fixation du complément | RFC |
| 4. PCR | PCR |

Sérologie de la Fièvre Q aigüe



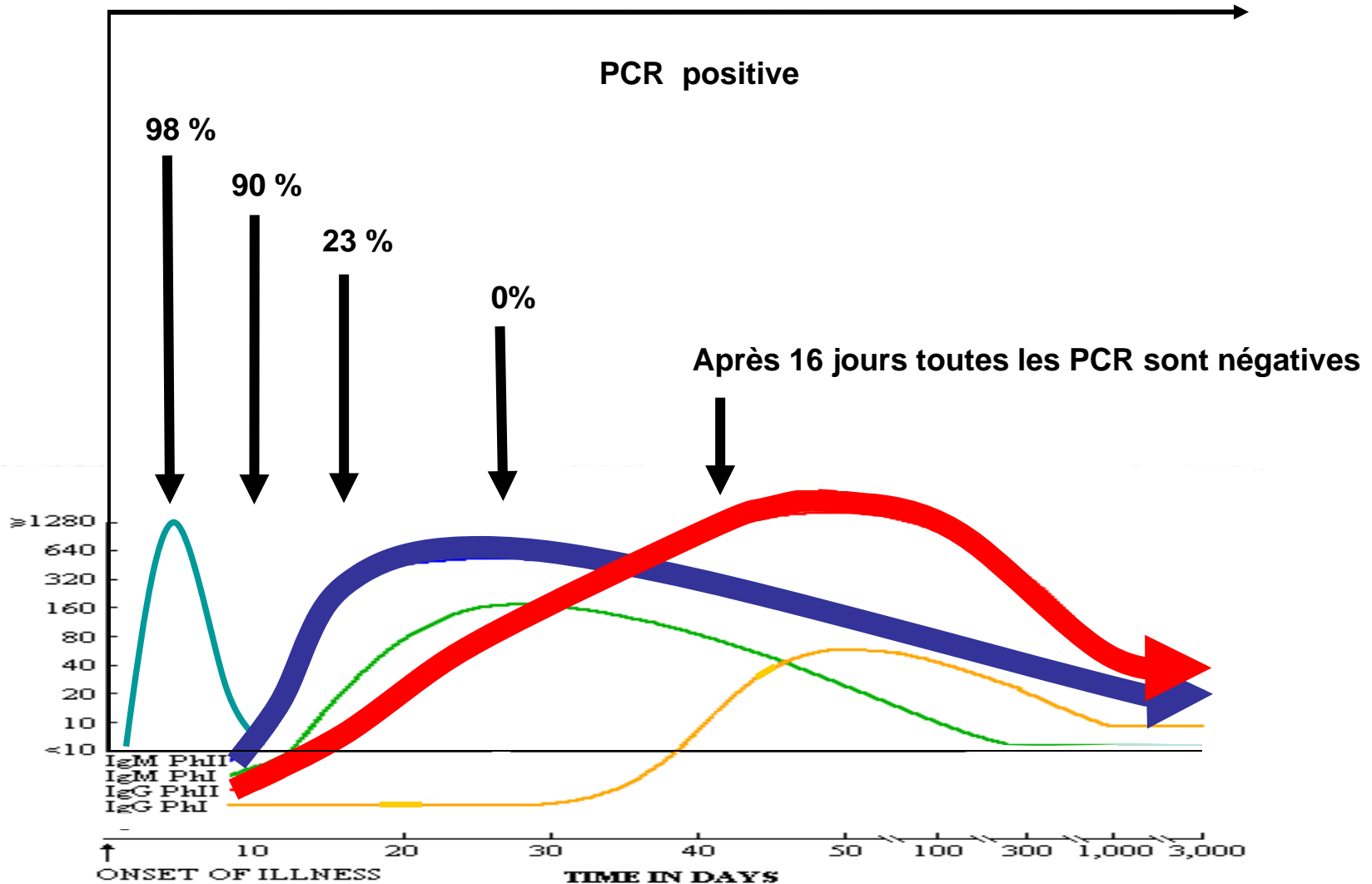
La valeur de la PCR par rapport à la sérologie

Le nombre des patients inclus dans l'étude est 65

avec fièvre Q confirmée
par deux échantillons consécutifs
avec de symptômes cliniques

Les sérums de contrôle
10 patients d' IgM phase II isolée non confirmée

Diagnostic laboratoire de PCR



Résultats

IgG/IgM négatives et positives en PCR	98%
IgM positives isolées et positives en PCR	90%

Dès que les IgG sont présentes le nombre de PCR positives diminue

Après 16 jours on ne trouve plus de PCR positives

IgM isolées sans séroconversion sont négatives dans la PCR

IgM isolées peuvent être de faux positifs

Analyse de trois méthodes sérologiques

L'immunofluorescence (Focus $\geq 1:32$) IgM/G II-I	IFA
ELISA (Serion) IgM II / IgG II-I	ELISA
Réaction de fixation du complément (fase II-I)	RFC

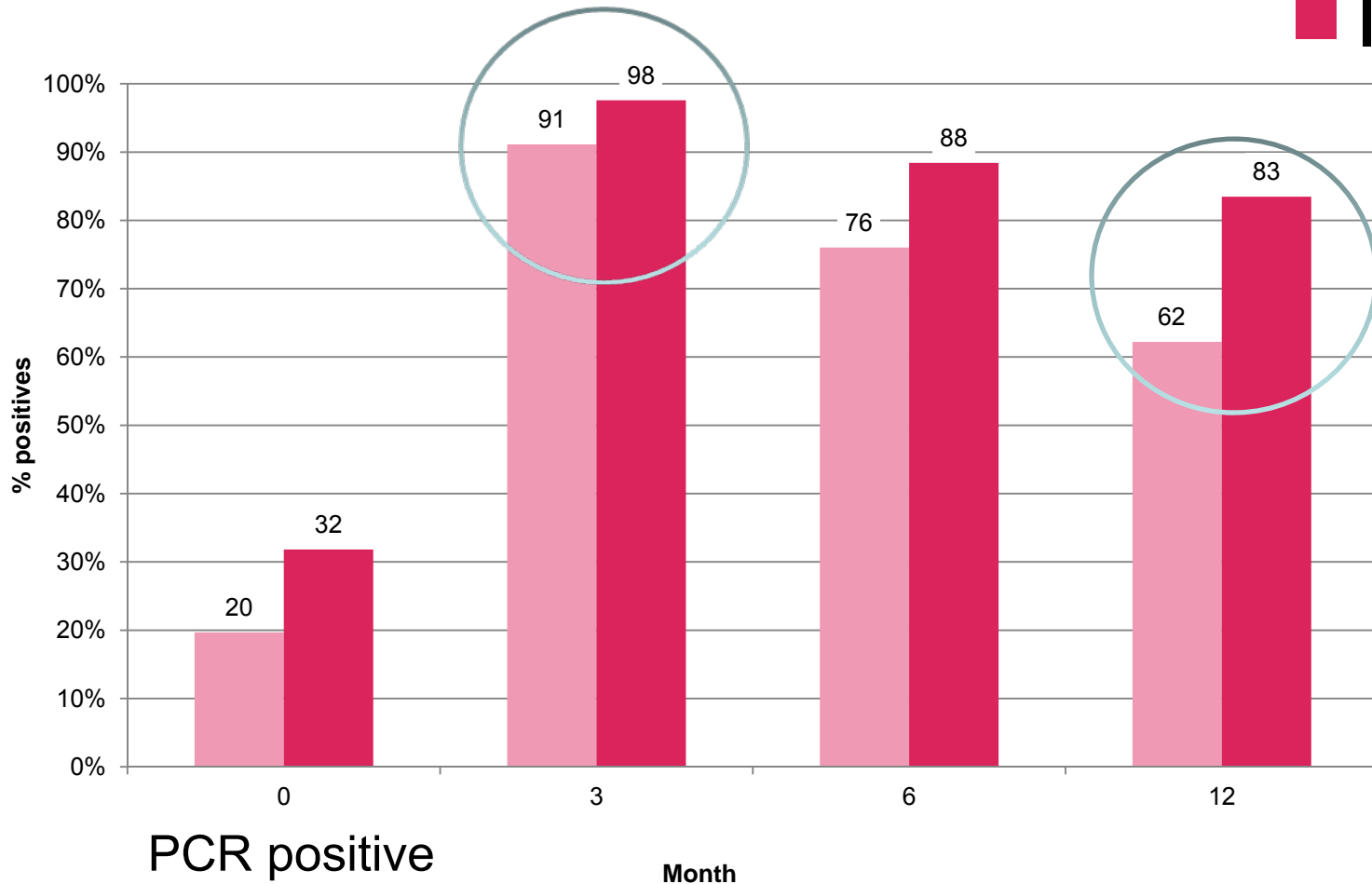
Les patients inclus n=126

La PCR positive pour le premier échantillon

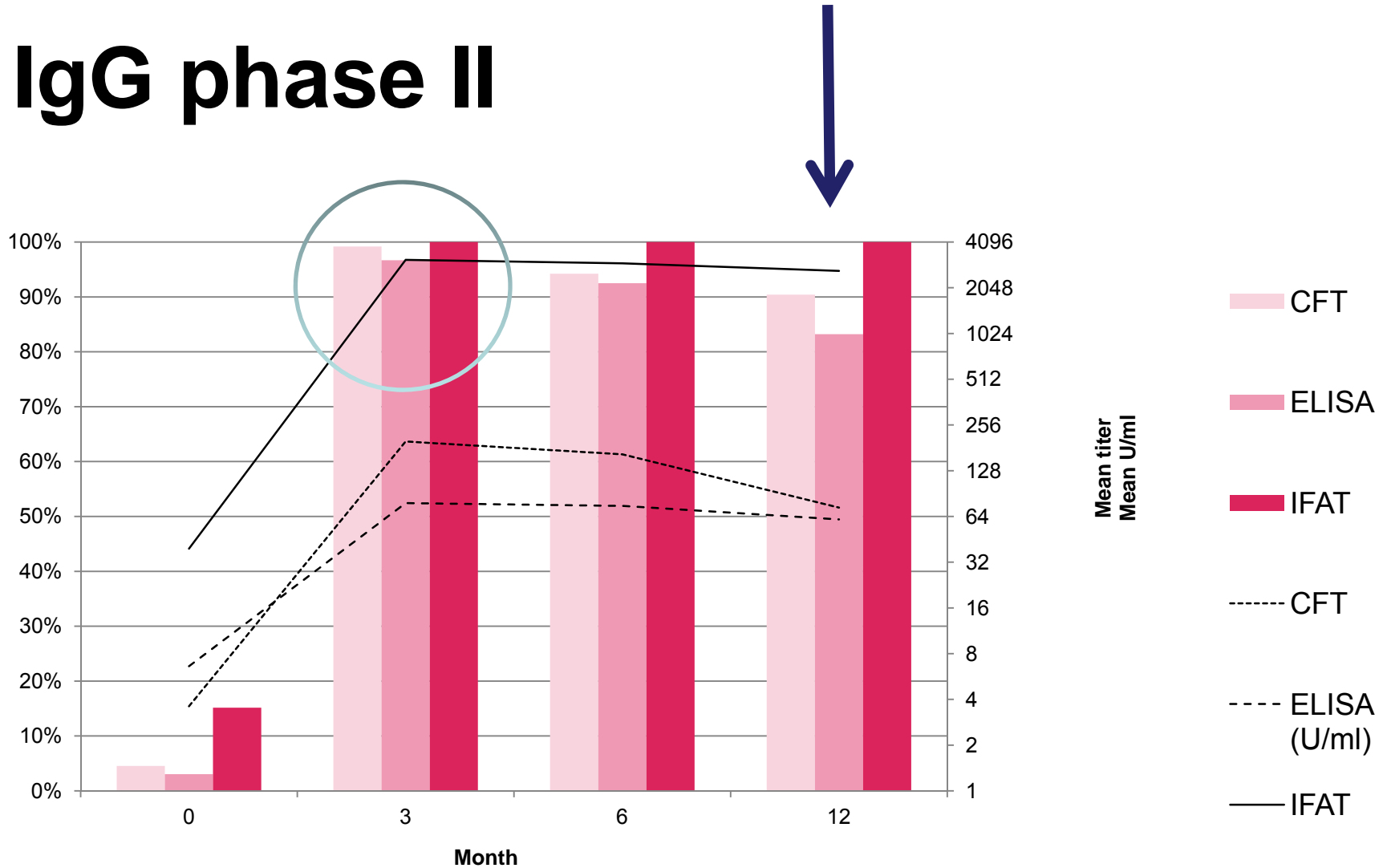
Des échantillons suivants à 3, 6 à 12 mois (433 échantillons)

IgM phase II (à 0, 3, 6, 12 mois)

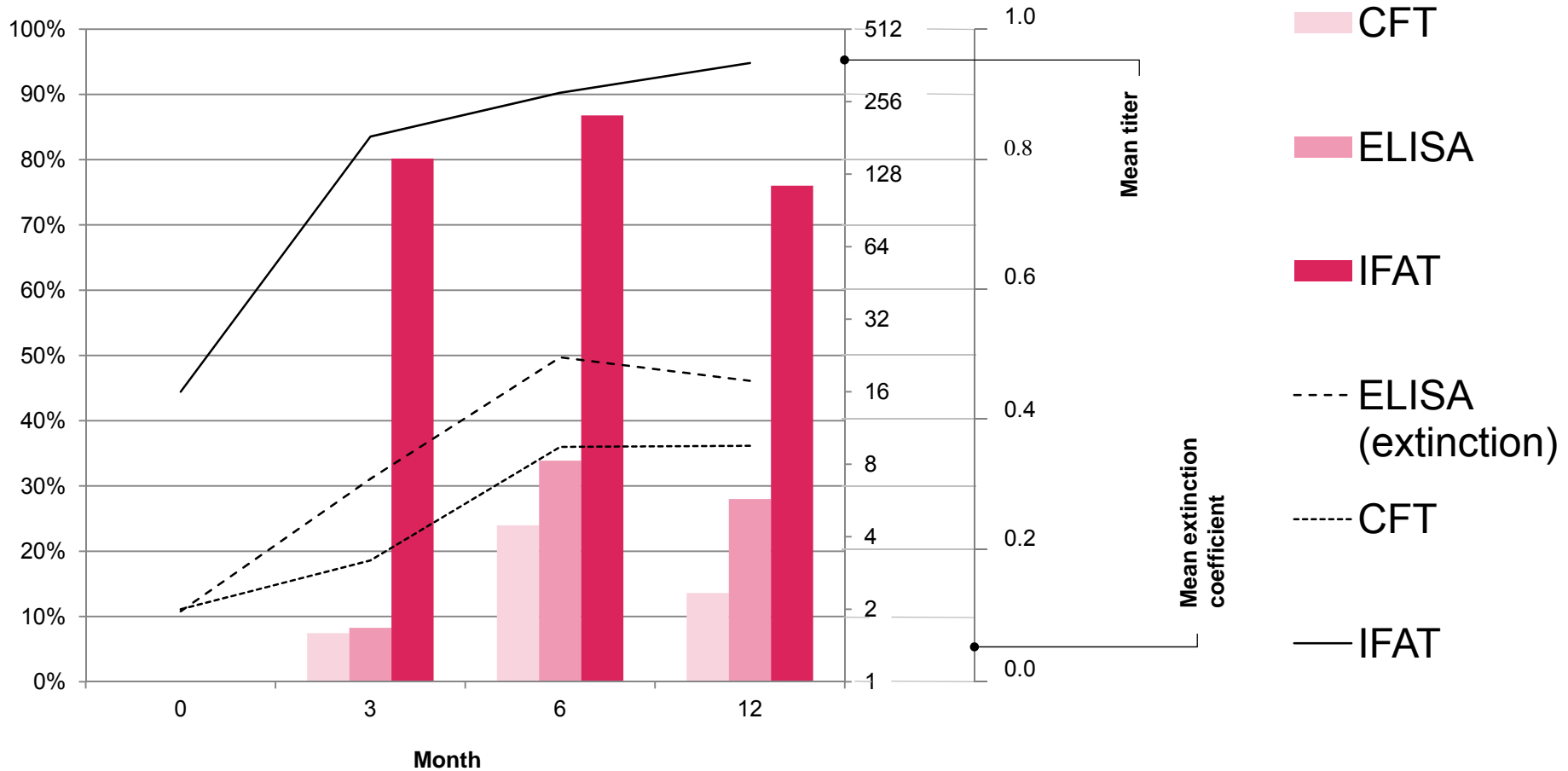
ELISA
IFAT



IgG phase II



IgG phase I



Les conclusions générales

il n'y a pas une différence significative entre les trois méthodes pour le diagnostic sérologique éprouvé de fièvre Q aiguë

Les différences notables:

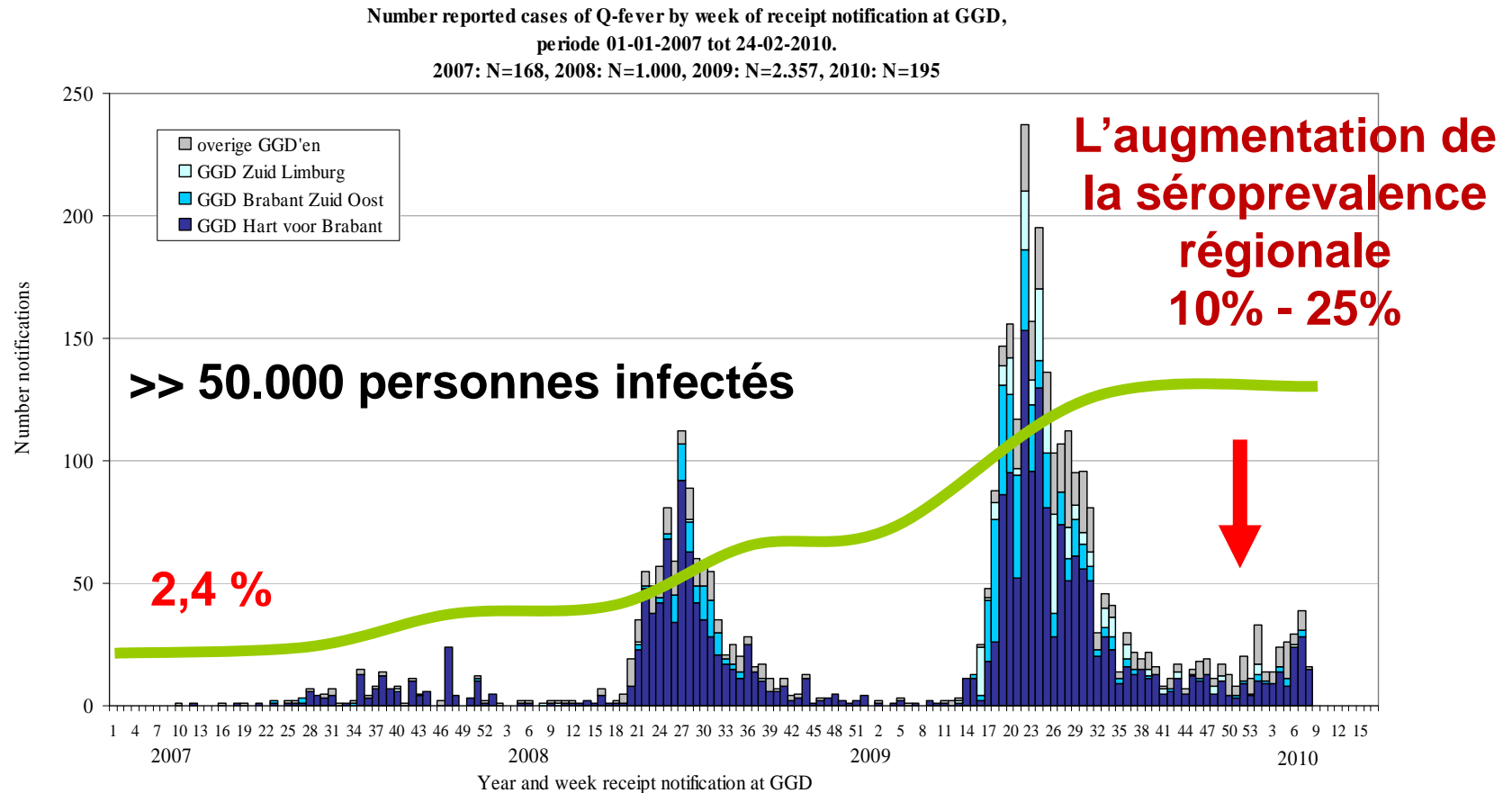
IgM phase II est plus souvent positive par IFA que ELISA

IgG phase II reste positive le plus longtemps par IFA

IgG phase I est le plus souvent positive avec IFA

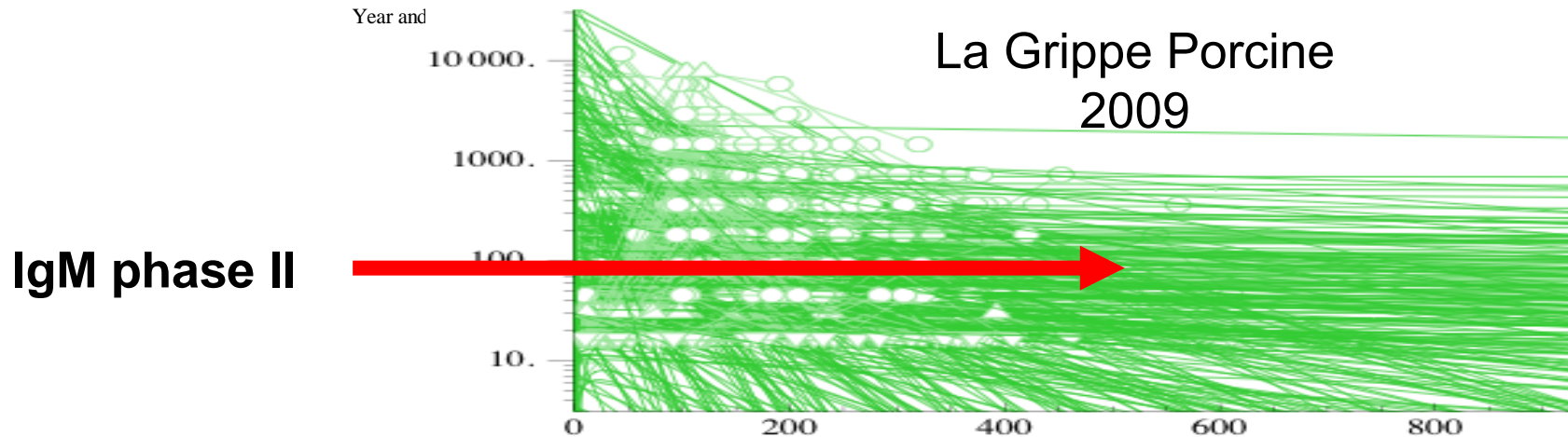
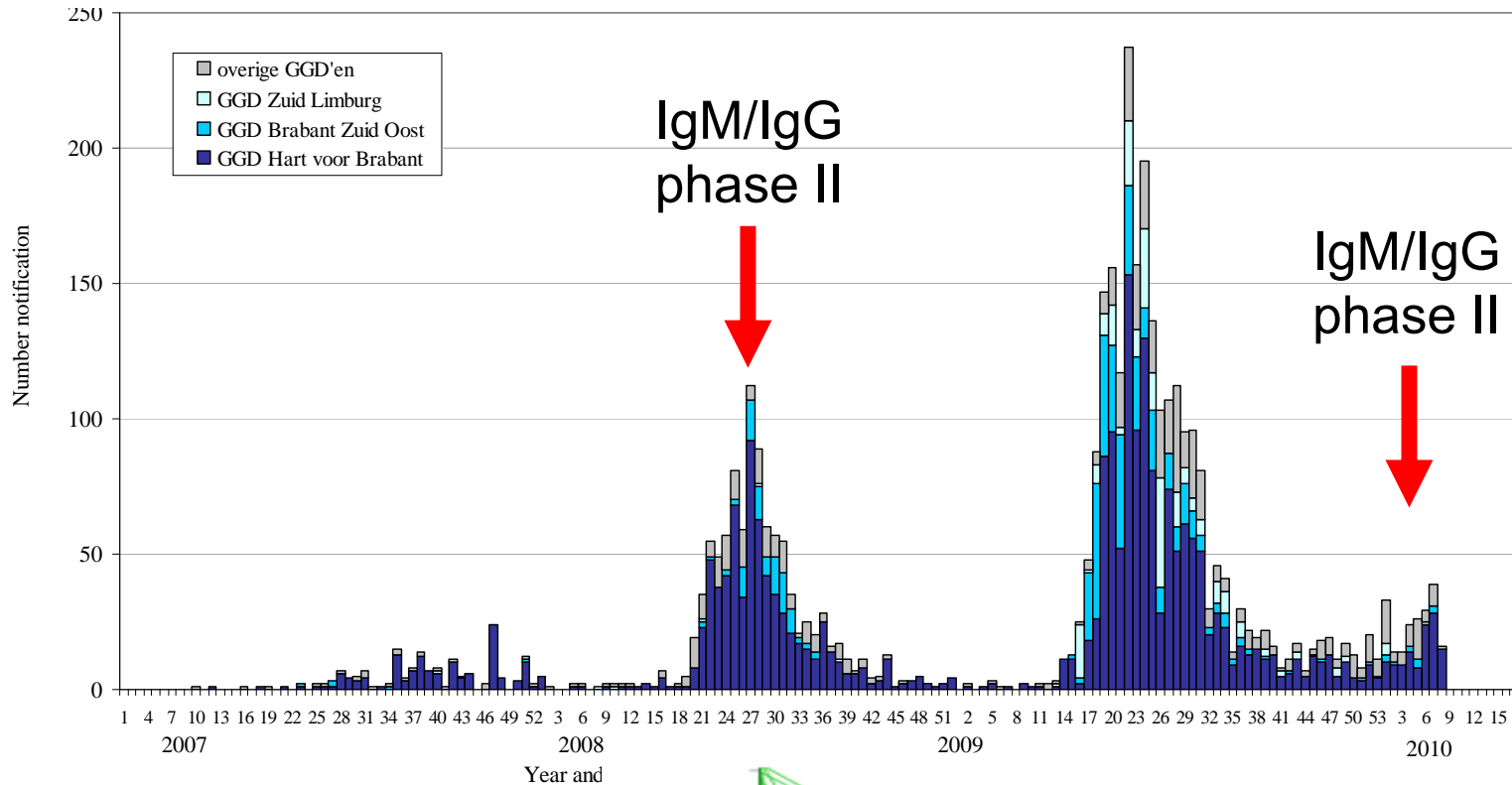
IgM reste positive >>> 12 mois surtout avec IFA

Diagnostic de Fièvre Q aiguë (2010)

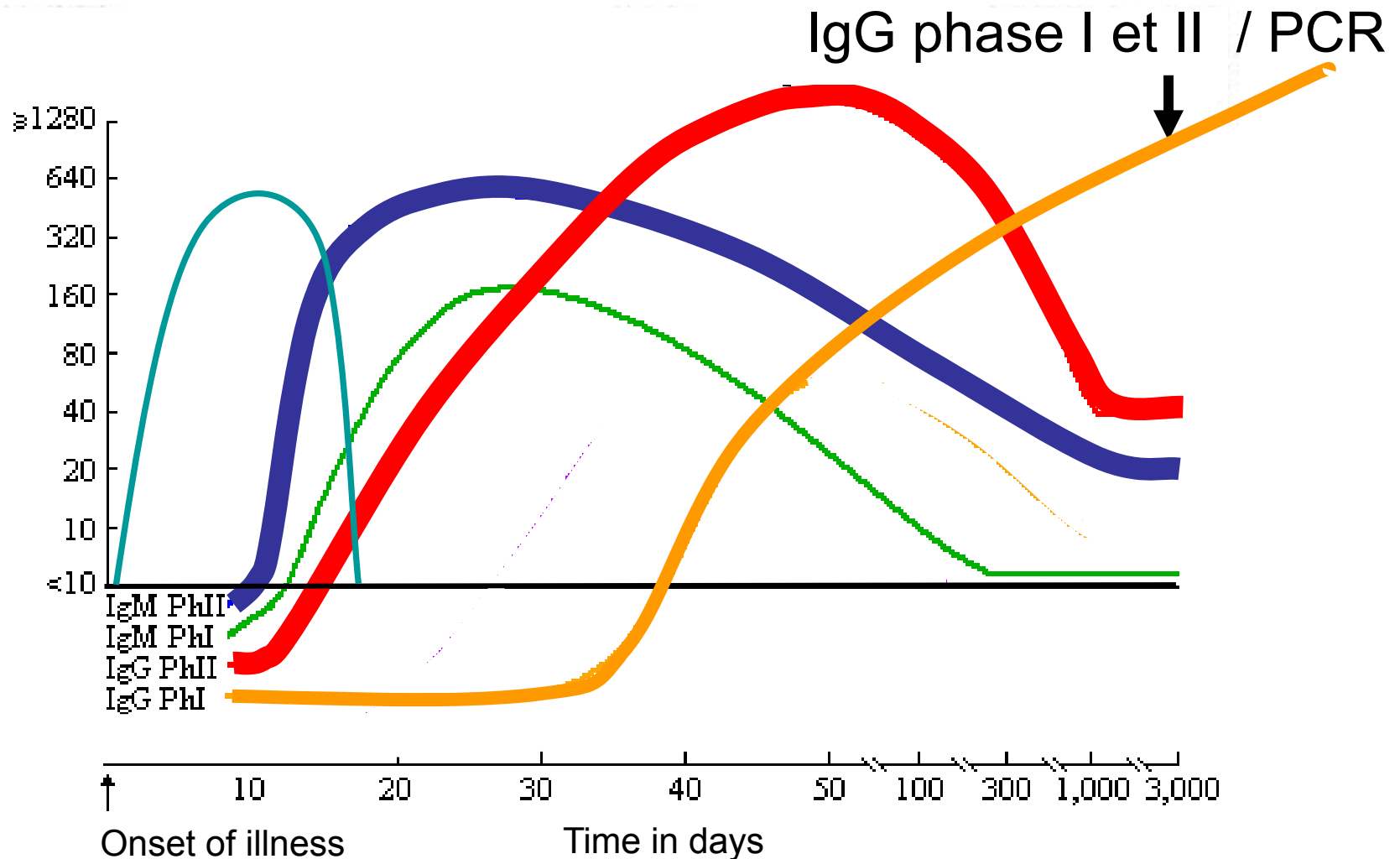


Made by Frederika Dijkstra (RIVM/Cib/EPI)

Diagnostic de Fièvre Q aiguë (2010)



Sérologie de la forme chronique



Le suivi de patients
pour déterminer le meilleur mode de détection
des cas de fièvre Q chronique

Inclusion (n = 686)
des patients déclarés avec la fièvre Q aiguë
avec trois échantillons consécutifs
à 3, 6 et 12 mois

Analyse du changement de titre des IgG phase I et II
Avec IFA (Focus)

Month 3

	<32	32	64	128	256	512	1024	2048	4096	>4096
<32		1	10	13	30	28	32	17	9	10
32		1		4	10	16	19	13	7	11
64	1			1	6	11	18	19	20	11
128				2	5	6	11	22	19	23
256					2	2	8	23	15	26
512						2	3	10	19	21
1024								4	9	37
2048									1	25
4096										3
>4096										3

IgG II

IgG I

619

Month 3

	<32	32	64	128	256	512	1024	2048	4096	>4096	IgG II
<32		1	10	13	30	28	32	17	9	10	
32		1		4	10	16	19	13	7	11	
64	1			1	6	11	18	19	20	11	
128				2	5	6	11	22	19	23	
256					2	2	8	23	15	26	
512						2	3	10	19	21	
1024								4	9	37	
2048									1	25	
4096										3	
>4096										3	

IgG I

619

Month 3

	<32	32	64	128	256	512	1024	2048	4096	>4096	IgG II
<32		1	10	13	30	28	32	17	9	10	
32		1		4	10	16	19	13	7	11	
64	1			1	6	11	18	19	20	11	
128				2	5	6	11	22	19	23	
256					2	2	8	23	15	26	
512						2	3	10	19	21	
1024							1024				
2048											
4096											
>4096											

IgG I

Month 3											
	<32	32	64	128	256	512	1024	2048	4096	>4096	IgG II
<32		1	10	13	30	28	32	17	9	10	150
32		1		4	10	16	19	13	7	11	
64	1			1	6	11	18	19	20	11	
128				2	5	6	11	22	19	23	
256					2	2	8	23	15	26	
512						2	3	10	19	21	
1024							4	9	37		
2048								1	25		
4096										3	
>4096										3	
IgG I											619

Month 6											
	<32	32	64	128	256	512	1024	2048	4096	>4096	IgG II
<32	4	12	5	27	37	29	27	8	1	4	154
32			2	3	12	27	22	7	6	8	
64			1	1	13	18	23	24	6	10	
128					2	10	19	23	12	16	
256					4	1	5	14	15	36	
512						4	1	12	10	18	
1024							1		3	19	
2048								1	2	11	
4096									1	3	
>4096								1		4	
IgG I											583

Month 12											
	<32	32	64	128	256	512	1024	2048	4096	>4096	IgG II
<32	6	13	27	55	41	34	16	10			202
32		3	2	19	37	43	22	17	5		
64			1	5	14	37	39	17	7		
128				5	3	10	24	23	12	3	
256					1	4	13	18	17	2	
512						2	8	10	15	12	
1024								5	7	6	
2048								2	2	5	
4096									1	3	
>4096								1		2	
IgG I											686

>35	
>30	
>25	
>20	
>15	
>10	
>5	

Month 3											
	<32	32	64	128	256	512	1024	2048	4096	>4096	IgG II
<32		1	10	13	30	28	32	17	9	10	
32		1		4	10	16	19	13	7	11	
64	1			1	6	11	18	19	20	11	
128				2	5	6	11	22	19	23	
256					2	2	8	23	15	26	
512						2	3	10	19	21	
1024								1	9	37	
2048									1	25	
4096										3	
>4096										3	
IgG I											619

Month 6											
	<32	32	64	128	256	512	1024	2048	4096	>4096	IgG II
<32	4	12	5	27	37	29	27	8	1	4	
32			2	3	12	27	22	7	6	8	
64			1	1	13	18	23	24	6	10	
128					2	10	19	23	12	16	
256					4	1	5	14	15	36	
512						4	1	12	10	18	
1024								1	2	19	
2048									2	11	
4096									1	3	
>4096								1		4	
IgG I											583

Month 12											
	<32	32	64	128	256	512	1024	2048	4096	>4096	IgG II
<32	6	13	27	55	41	34	16	10			
32		3	2	19	37	43	22	17	5		
64			1	5	14	37	39	17	7		
128				5	3	10	24	23	12	3	
256					1	4	13	18	17	2	
512						2	8	10	15	12	
1024								5	7	6	
2048									1	5	
4096									1	3	
>4096								1		2	
IgG I											686

Months	3	6	12
IgG Phase I positive > =1024	82	24	14
IgG phase I positive > =1024		24	4
IgG phase I positive > =1024			16
total	82	48	34

Conclusions générales de l'étude

Un nombre significatif de patients ne produit pas d'IgG de phase I

Des titres élevés après trois mois n'ont pas de valeur prédictive

Le maintien d'un taux élevé (≥ 1024) entre 6 et 12 mois est le meilleur prédicteur de la fièvre Q chronique

La fièvre Q chronique

La deuxième vague

W van der Hoek, Euro Surveill. 2012;17(3):pii=20059.

Trois catégories pour le diagnostic de fièvre Q chronique

Fièvre Q chronique démontrée

IFA Phase I IgG => 1:1024

Positive *C. burnetii* PCR dans les tissus ou le sang
avec une manifestation clinique confirmée
(PET-CT, CT / échographie)

Fièvre Q chronique probable

IFA Phase I IgG => 1:1024

avec des signes cliniques ou des facteurs de risques

Fièvre Q chronique possible

IFA IgG phase I titre => 1:1024 sans manifestation clinique

Wegdam-Blans MC, J Infect. 2012 Mar;64(3):247-59.

Les données de diagnostic jusqu'en Juin 2012

Critères de la Fièvre chronique Nr de malades n= 175

Démontré	90
Probable	35
Possible	48
Sous enquête	2

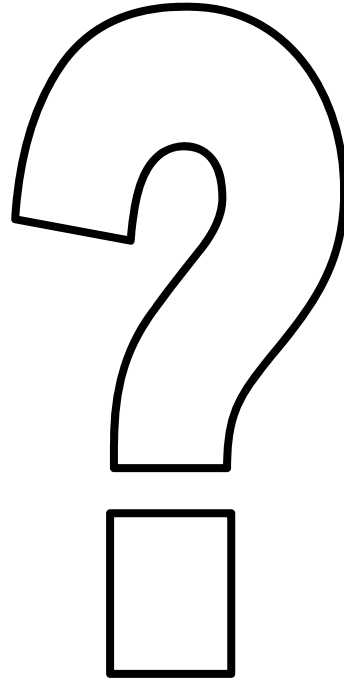
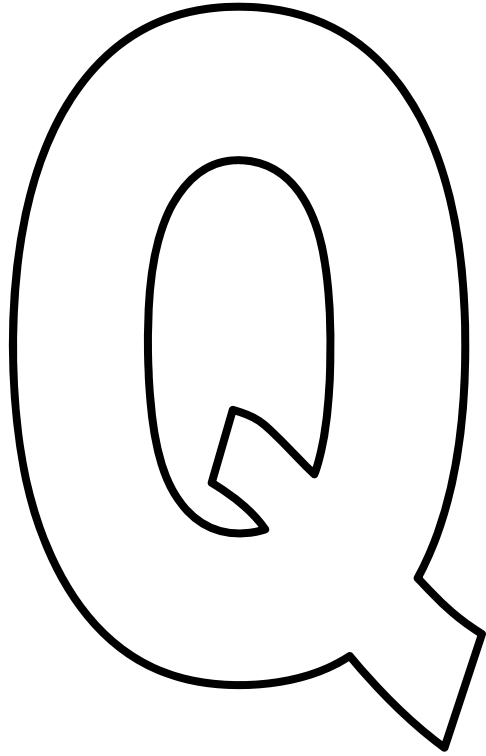
Les deux façons pour trouver les patients de Fièvre Q chronique

Le suivi des patients de la forme de fièvre Q aiguë n= 74

Les recherches parmi les patients avec des facteurs de risque n= 101

La distribution de plusieurs présentations cliniques de la forme chronique de la Fièvre Q (1-6-2012)

Les patients chroniques	Littérature	Bois-le-Duc (n=175)	
Endocardite	60-70%	32	18 %
Infection vasculaire	9%	68	39 %
Infect. Vasculaire/endocardite	-	6	3 %
Grossesse	5%	4	2 %
Immunodeprimé	-	5	3 %
Tumeur solide	-	2	1 %
Inconnu	25%	10	6 %
Seulement le profil chronique	10-20%	48	27 %



Après trois épidémies consécutives (2007-2009)
on a eu plus de 50.000 infections nouvelles dans notre région
La cause principale de cette épidémie était les élevages de chèvres

La PCR est la seule méthode pour faire un diagnostic exacte de Fièvre Q aiguë
IgM donne des résultats faux positives et reste positive très longtemps

Il y a deux façons pour détecter les patients atteints de la fièvre Q chronique
Le suivi des patients atteints de la forme aiguë (74/175)
Et les recherches spécifiques chez les personnes atteints des facteurs de risque (101/175)

On trouve trois catégories de patients atteints de fièvre Q chronique
On trouve beaucoup de patients de fièvre chronique Q de la catégorie possible (48/175)

La proportion élevé du nombre de patients atteints d'une forme vasculaire
de la fièvre Q chronique dans notre région est très remarquable

A ce moment les données de Fièvre Q chronique sont provisoires,
parce que nous ne connaissons pas la période d'incubation de la manifestation
d'autres formes de Fièvre Q chronique

Q study by Sanquin (nov. 2009 - PCR)

C.burnetii PCR on 1000 at risk donations:
'hottest' samples (period and postal code)

6 reactive samples (weak signals, high Ct values)

3/6 : **confirmed** by serology in index- and follow-up samples

3/6 : **false positive PCR**, seronegative in f.u. samples

2 of the 3 PCR+ donations have been transfused:

1 recipient has been tested by ELISA and IFA:

IgG +++, IgM borderline (10m after transfusion)

Q study by Sanquin (Serology 2009)

543/1000 : serial samples available

last sample of each series tested by IgG phase 2 Serion ELISA:

66 / 543 = reactive in last sample 12% reactive

10 / 66 = negative in first sample

→ local donor year risk of seroconversion **6%**

**2010 PCR in 6830 samples: none confirmed positive
november 1st 2010 screening blood with PCR stopped**

Screening cardiac valve surgery patients 2010-2011

Number of patients	568
Seroprevalence	20.4%
Chronic Q fever	7.8%

Vascular infections of aneurysms or grafts 2009-2011

Total	574 patients
Past infection	21%
Chronic infection	27.3%
grafts	40%
aneurysm	60%

Acute Q fever in asymptomatic pregnant women

Study I (retrospective jan – july 2007)

Epicenter epidemic (Herpen n=19)	15.8 % positive
Medium risk (Oss/veghel n= 301)	4 % positive
Low risk (outside Noordbrabant n=150)	0.7 % positive

Study II retrospective june 2007 august 2008

Medium risk area n=1851	3.6 % positive
-------------------------	----------------

Serology of 1233 pregnant women linked to perinatal registry
presence of antibodies to Q fever not associated with

- preterm delivriery (37 weeks)
- low birth weight < 2500 gram
- low 5 minute apgar score
- perinatal mortality
- congenital abenormalities

W. van der Hoek et al. BMC Infect Dis.

A Randomised Controlled Trial Screening Pregnant Women

55 midwife centres randomised

- Intervention group: 536 women; 82 Q fever positive (15.3%) □ 7 treated
- Control group: 693 women; 101 Q fever positive (14.6%)

No differences in baseline characteristics

No differences in primary outcome measure
(adverse pregnancy outcome)

Secondary outcome measures

- Separate measures, QoL and pregnancy outcome - Q fever status: no differences