



*Infections à *Coxiella burnetii**

Actualités et horizons thérapeutiques

Vers un traitement davantage « evidence-based » ?



Déclaration de liens d'intérêt avec les industriels de santé
en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

- **Intervenant** : Delahaye Audrey
- **Titre** : Infections à *Coxiella burnetii*, actualités et horizons thérapeutiques

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

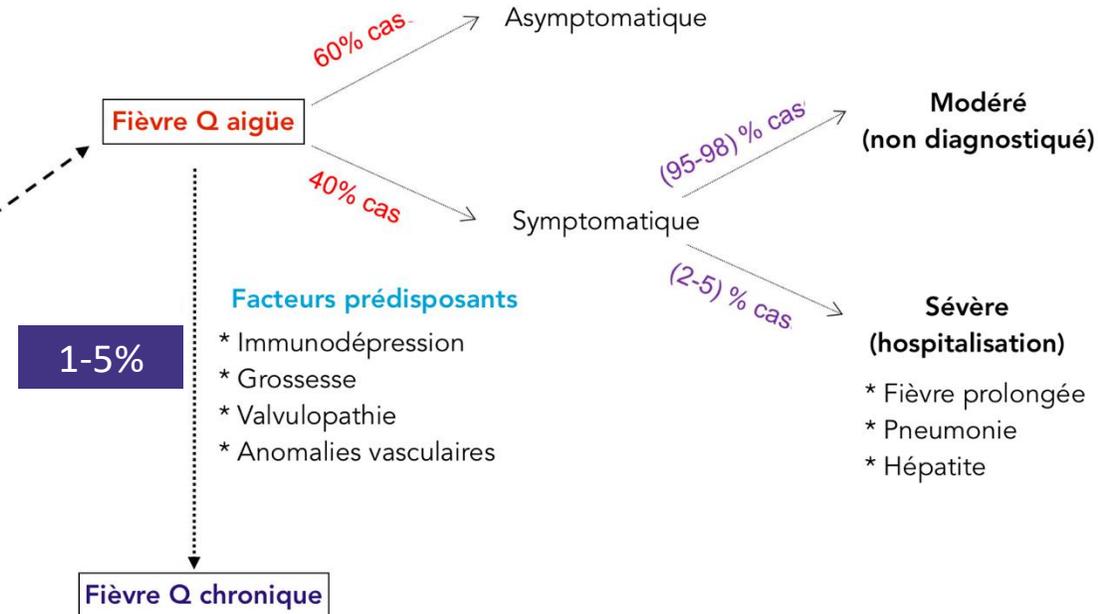
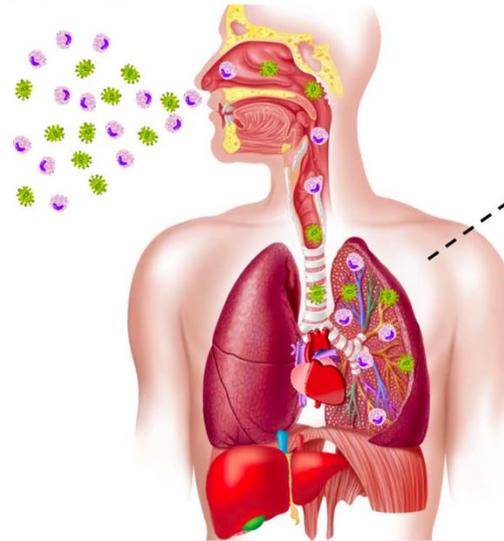
Fièvre Q

En bref

- **Zoonose cosmopolite**
- Réservoir **bovins/caprins** en Europe, bien plus vaste en Guyane ...
- Traitement
 - DOXYCYLINE +/- HYDROXYCHLOROQUINE
 - +/- Chirurgie
- Vaccin **Q-VAX®**



Inhalation d'aérosols contaminés



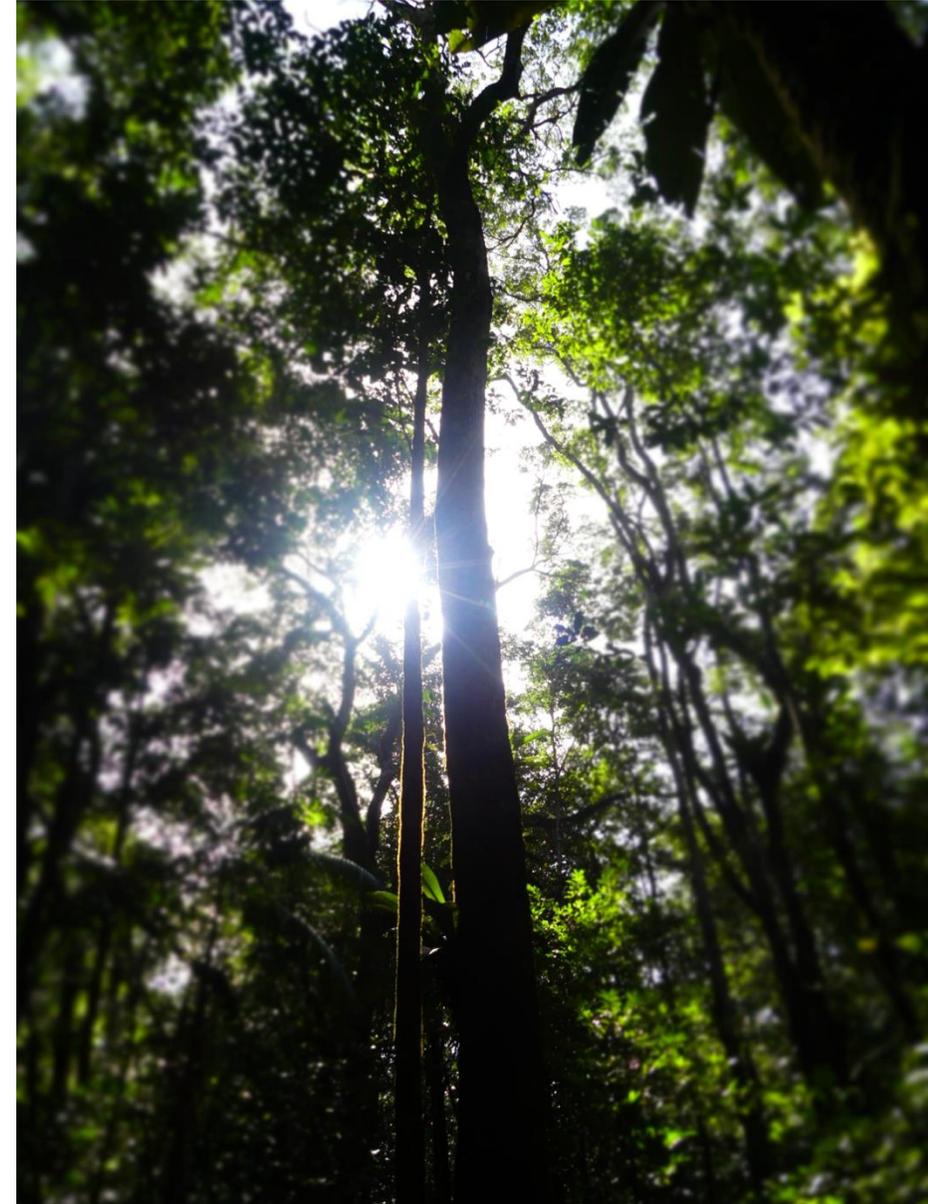
Mortalité élevée dans la fièvre Q chronique

Endocardite: 9 % Hollande, 10 % Australie, 5 % à 3 ans France

Formes vasculaires en Hollande: 18 à 26 %

3 problématiques thérapeutiques

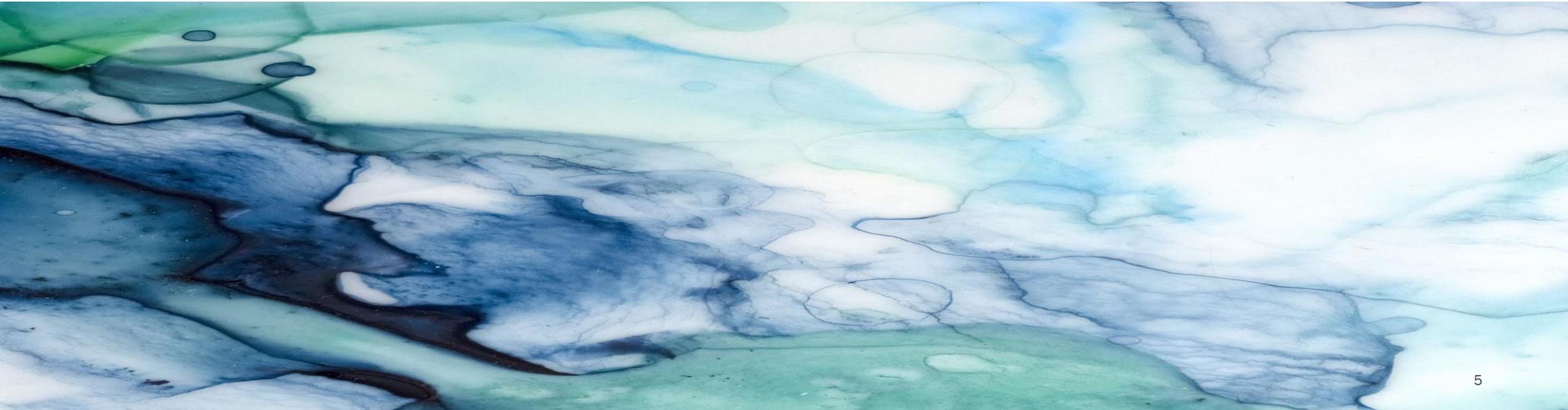
- **Fièvre Q aigüe**
- **Prophylaxie post fièvre Q aigüe**
- **Fièvre Q chronique**



ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

1

Fièvre Q aigüe



Recommandations nationales



Fièvre Q aigüe

Haut Conseil de Santé Publique – 2013

ADULTE SYMPTOMATIQUE OU FDRCV*

Doxycycline 200 mg/J **15 à 21J**
 Roxithromycine ou Clarythromycine
 ou Lévoﬂoxacine 15-21J

ENFANT < 8 ANS

Bactrim (dose/poids) **15 à 21J**
 Roxithromycine & Clarythromycine 10J
 Cyclines si forme sévère

FEMME ENCEINTE

Bactrim Forte 800/160 mg x 2/J
toute la grossesse
 Sauf les 2 dernières semaines (ictère néonatal)

Centre National de référence (IHU Marseille) - 2019

Diagnostic	Traitement (D : doxycycline, P : plaquenil)
P1A0 : Fièvre Q aiguë sans valvulopathie avec apyrexie spontanée	Pas de traitement
P1A1 : Fièvre Q aiguë fébrile	D 21 jours IDEM
P1APL : Fièvre Q aiguë avec marqueur biologique antiphospholipide* et/ou complications liées aux anticorps antiphospholipides**	DP jusqu'à la normalisation des anticorps antiphospholipides (IgG aCL & IgM aCL négatifs) ET normalisation du TCA ET absence d'anticoagulant lupique ET guérison de toute complication liée aux anticorps antiphospholipides**
P1B : Fièvre Q aiguë avec valvulopathie significative***	DP 12 mois
P1C : Fièvre Q aiguë chez un patient avec une immunodépression sévère ****	D pendant toute la durée de l'immunodépression

*FDRCV : Facteurs de risque cardio-vasculaires

Recommandations internationales

Fièvre Q aigüe

Pays	Antibiothérapie
Allemagne	DOXYCYCLINE ≥ 2 semaines ou ampicilline, chloramphénicol, fluoroquinolones, rifampicine + doxycycline ou rifampicine + ciprofloxacin
Suisse	DOXYCYCLINE 2 à 3 semaines cotrimoxazole, fluoroquinolones
Pays-Bas	DOXYCYCLINE 2 à 3 semaines (2 si immunocompétent et 3 si l'immunodéprimé) cotrimoxazole, fluoroquinolones
USA	DOXYCYCLINE 2 semaines cotrimoxazole, moxifloxacin, clarithromycine, rifampicine
Australie	DOXYCYCLINE 2 semaines cotrimoxazole

Fièvre Q aigüe → Recommandations internationales plutôt **consensuelles**

Zones d'ombre ...

Fièvre Q aigüe



1 Indispensable de traiter ?

2 Durée optimale ?

3 Alternatives ?

→ Bénéfice **SYMPTOMATIQUE** ne réduisant **PAS** le risque de fièvre Q chronique ...

DOXYCYCLINE

Bactériostatique

↓ Durée fébrile de 2-3J si débuté < J3
Résistances = rares

MACROLIDES

Bactériostatiques

CMI variables +++

Clarithro/Roxithro → Réduction durée fébrile < DOX

~~Bêta-lactamines~~

FLUOROQUINOLONES

Lévofloxacine/Moxifloxacine

Bactériostatique

Diffusion SNC

RIFAMPICINE

Bactéricide *in vitro*

Efficace

en combinaison

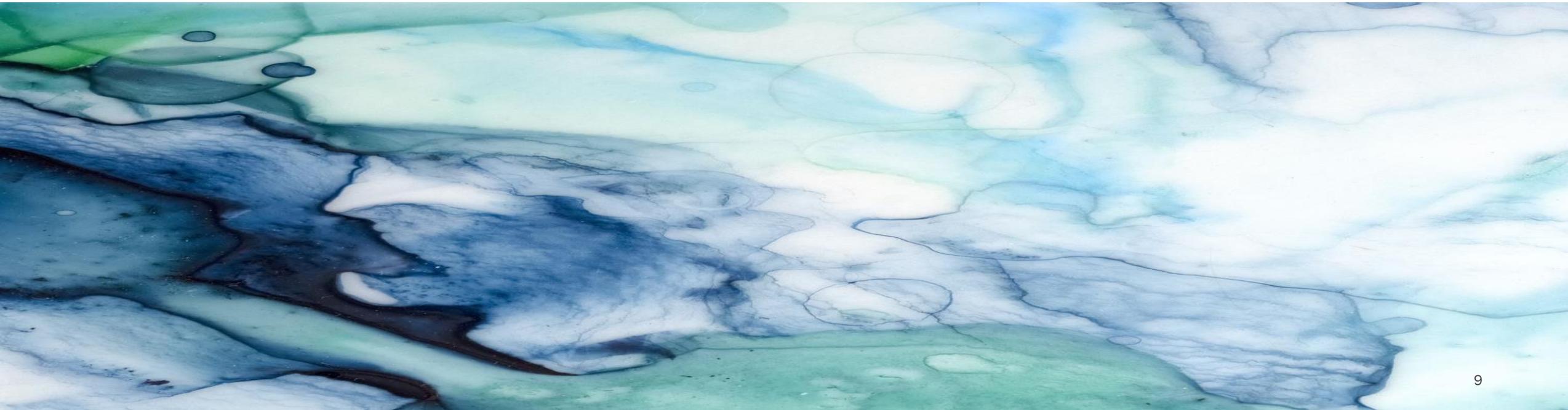
BACTRIM

↓ Complications obstétricales
↓ Profils sérologiques « chroniques »
Pas de résistances décrites

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

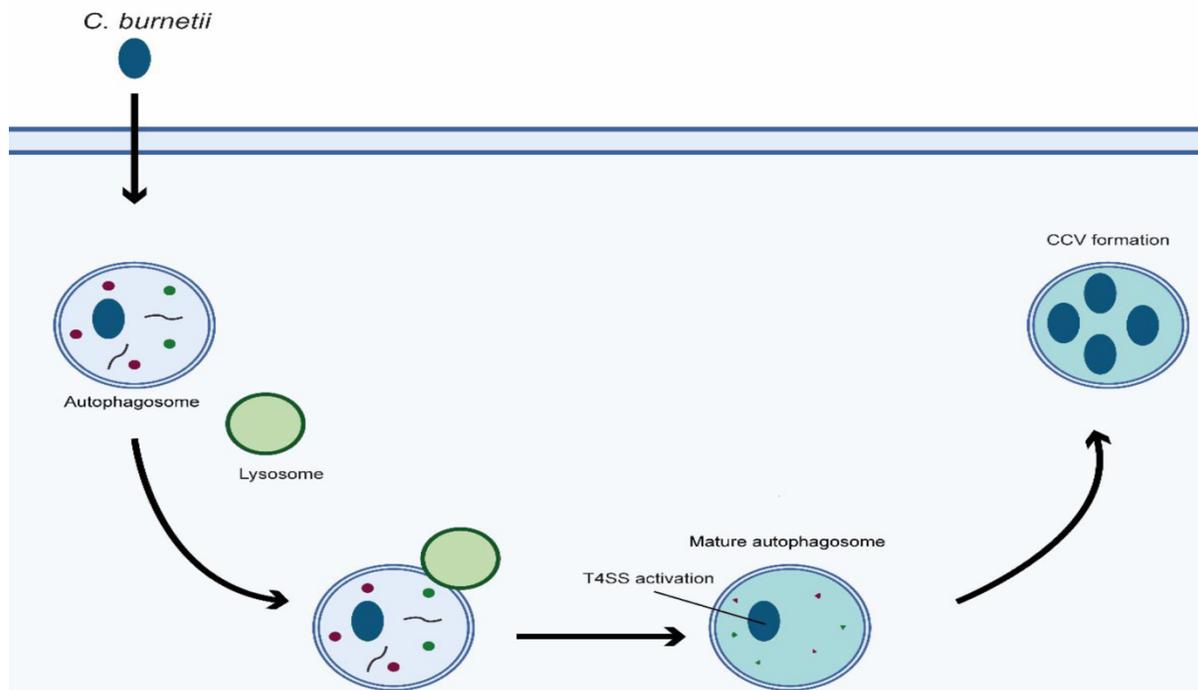
2

Prophylaxie de la « chronicisation » / persistance



Focus microbiologique (1)

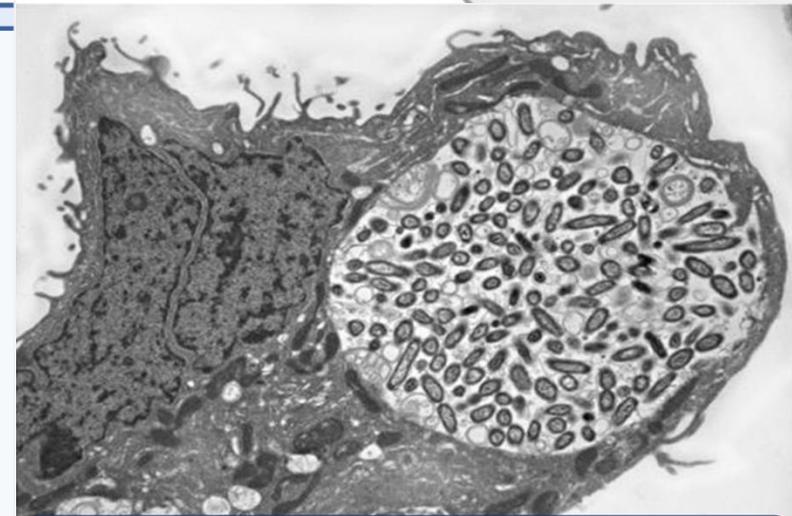
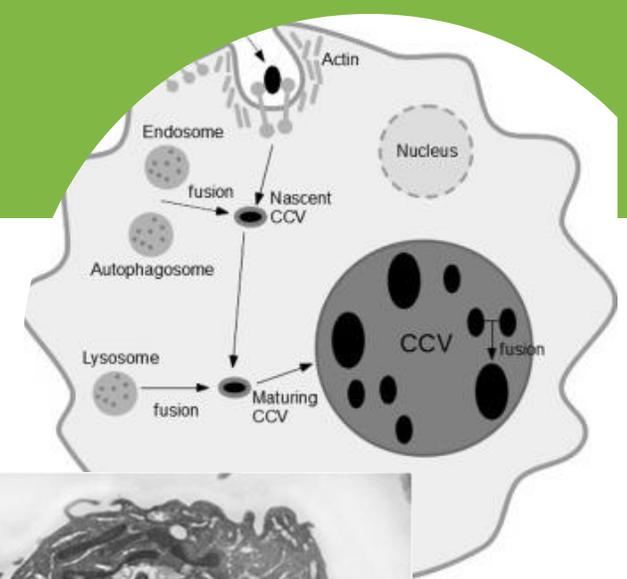
Coxiella burnetii : un métabolisme astucieux



Bacille strictement
intracellulaire

Endocytose, résistance à
l'autophagie macrophagique

Molécules à bonne diffusion INTRA-CELLULAIRE



Persistence dans vacuoles
phagolysosome-like CCV (pH 4 - 5)

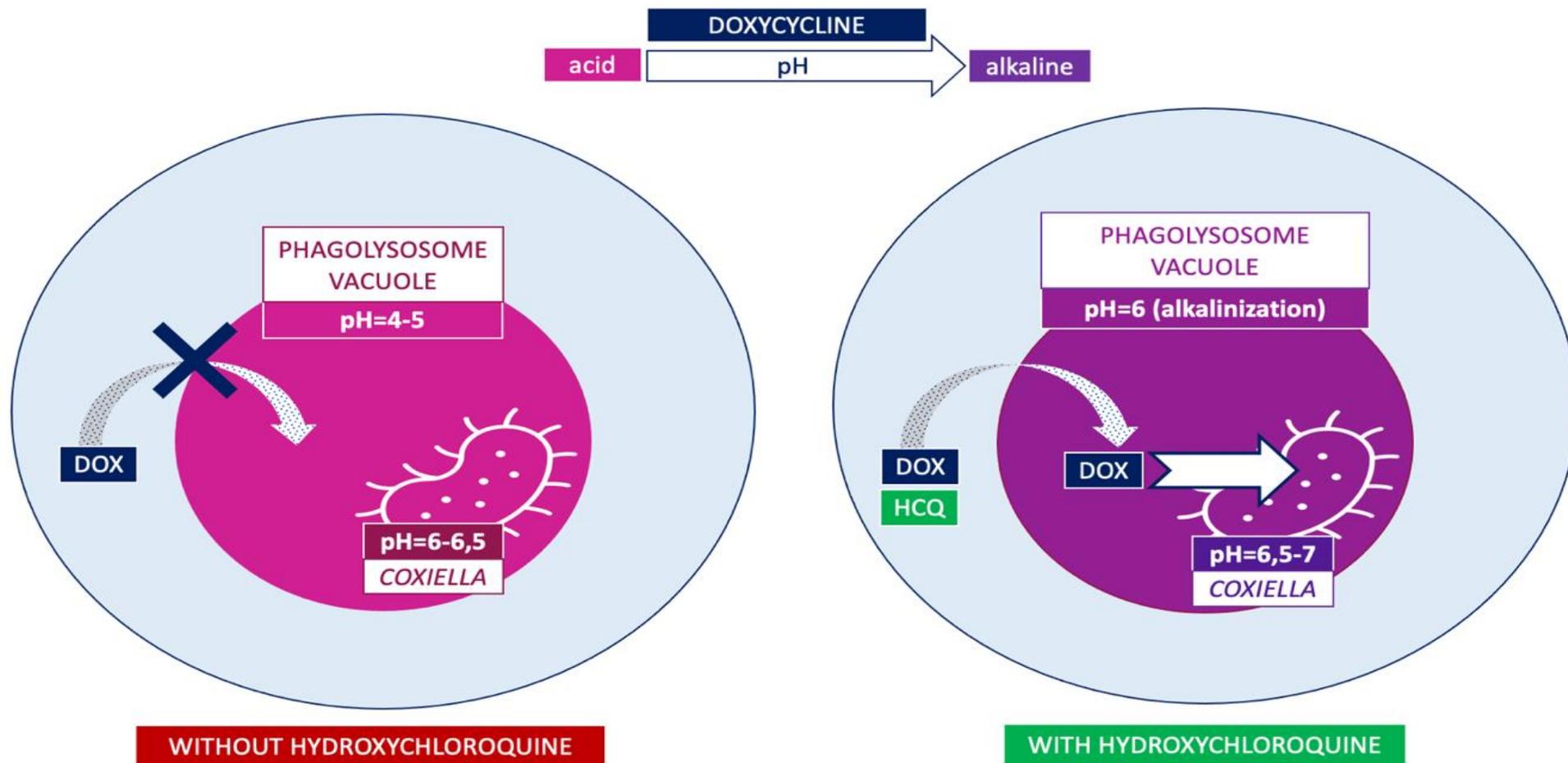
pH > 6 → *CB* ne se multiplie plus mais reste viable

Bénéfice de l'ALCALINISATION ?

Focus microbiologique (2)

Synergie DOX + HCQ

Par alcalinisation du phagolysosome, l'**HCQ** potentialise l'effet bactériostatique de la **DOX**



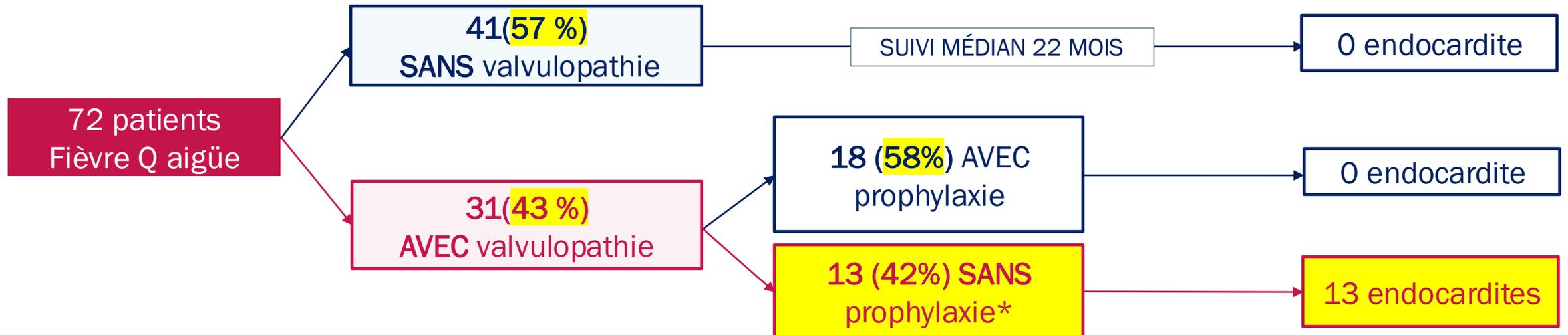
Rationnel de la prophylaxie

Evolution From Acute Q Fever to Endocarditis Is Associated With Underlying Valvulopathy and Age and Can Be Prevented by Prolonged Antibiotic Treatment

Clin Infect Dis, 2013

Matthieu Million,¹ Gaëlle Walter,¹ Franck Thuny,^{1,2,3} Gilbert Habib,² and Didier Raoult¹

- Prévention de l'endocardite post-fièvre Q aigüe
- ETT **systématique** → si valvulopathie → **DOX + HCQ 12 mois**



* Retard opinion d'expert (4), ETT initiale négative (3), arrêt prématuré ou refus (3), diagnostic de fièvre Q manqué à la 1^{ère} hospitalisation (1), évolution extrêmement rapide vers une endocardite (2)

Recommandations nationales

Prophylaxie

Haut Conseil de Santé Publique – 2013

Prophylaxie

NON recommandée

AVIS D'EXPERT ...



Centre National de référence (IHU Marseille) - 2019

Diagnostic	Traitement (D : doxycycline, P : plaquenil)
P1A0 : Fièvre Q aiguë sans valvulopathie avec apyrexie spontanée	Pas de traitement
P1A1 : Fièvre Q aiguë fébrile	D 21 jours
P1APL : Fièvre Q aiguë avec marqueur biologique antiphospholipide* et/ou complications liées aux anticorps antiphospholipides**	DP jusqu'à la normalisation des anticorps antiphospholipides (IgG aCL & IgM aCL négatifs) ET normalisation du TCA ET absence d'anticoagulant lupique ET guérison de toute complication liée aux anticorps antiphospholipides**
P1B : Fièvre Q aiguë avec valvulopathie significative***	DP 12 mois
P1C : Fièvre Q aiguë chez un patient avec une immunodépression sévère ****	D pendant toute la durée de l'immunodépression

PROPHYLAXIE

PROPHYLAXIE

PROPHYLAXIE

Recommandations internationales

Prophylaxie

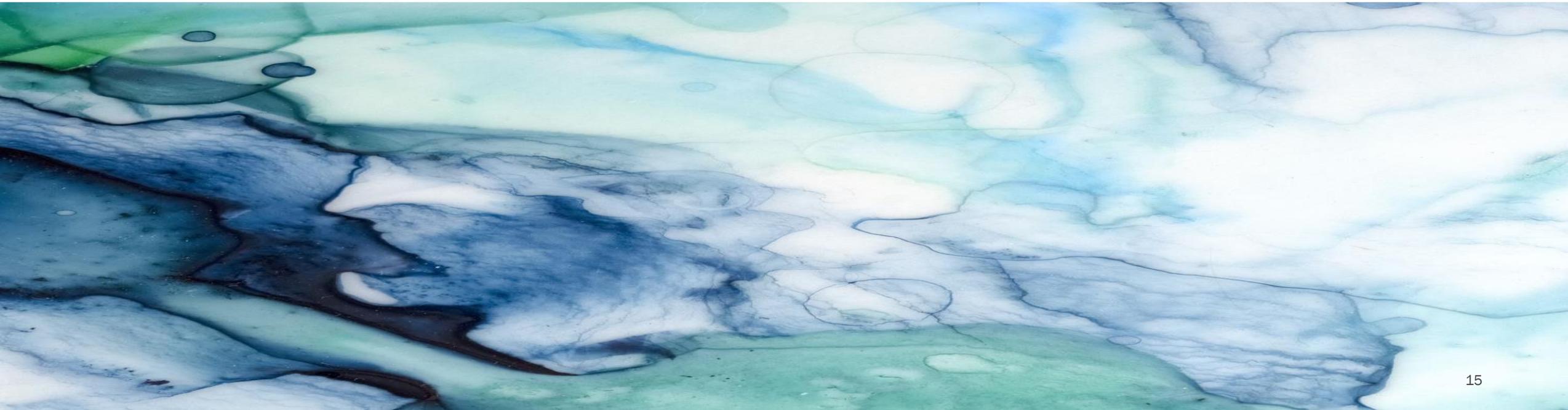
PAYS	PROPHYLAXIE	
Suisse	DOX + HCQ ≥ 12 mois si facteurs de risque*	
Portugal	DOX + HCQ ≥ 12 mois si facteurs de risque*	
Australie	DOX + HCQ 12 mois si facteurs de risque*	
Pays-Bas	Non systématique → DOX+HCQ sur avis d'expert	
USA	Non systématique → Suivi clinico-sérologique des patients à risque	
Allemagne	Non recommandée	

Prophylaxie → Recommandations internationales **NON** consensuelles

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

3

Fièvre Q chronique / focalisée persistante



Rationnel de l'antibiothérapie curative

Treatment of Q Fever Endocarditis

1999

Comparison of 2 Regimens Containing Doxycycline and Ofloxacin or Hydroxychloroquine



- ▶ **Pas de différence significative**: mortalité (5%), recours à la chirurgie valvulaire, tolérance
- ▶ Aucune rechute sous **DOX + HCQ ≥ 18 mois**
- ▶ Diminution +++ durée médiane de traitement pour négativation de la sérologie
26 mois versus 60 mois

DOX + HCQ pendant 18-24 mois devient le traitement de RÉFÉRENCE

Recommandations (inter)nationales (1)

Fièvre Q chronique/ focalisée persistante

PAYS	ANTIBIOTHÉRAPIE CURATIVE	
France	HYDROXYCHLOROQUINE 600 mg/J + DOXYCYCLINE 200 mg/J * 18 mois si infection sur valve ou vaisseau natif * 24 mois si infection sur valve ou vaisseau prothétique	
Portugal	IDEM	
Suisse	IDEM	
USA	IDEM	

Objectifs DOX > 5 µg/ml HCQ > 1 +/- 0,2 µg/ml
 Possible majoration des posologies:
 HCQ 4 x 200 mg/J + DOX 2 x 150 mg/J

→ Durée totale de traitement conditionnée par le suivi (clinique et sérologique)

Recommandations internationales (2)

Fièvre Q chronique/ focalisée persistante

PAYS	ANTIBIOTHÉRAPIE CURATIVE	
Allemagne	DOX+HCQ ou cycline + ampicilline ou tigécycline ou clarithromycine « Jusqu'à disparition des symptômes ou pendant 3 ans ou à vie »	
Pays-Bas	<u>FQ prouvée*</u> : DOX+HCQ 18-24 mois FQ probable : évaluation rapport bénéfice-risque <u>FQ possible</u> : X	
Australie	« Traitement prolongé combiné comprenant de l'HCQ »	

*FQ prouvée : PCR positive (sang/tissus) ou IgG phase I > 1/800 ou > 1/1024 + endocardite prouvée ou anévrisme vasculaire à l'imagerie

*FQ probable : IgG phase I > 1/1024 + valvulopathie (sans critère majeur de Duke) ou anévrisme vasculaire sans signes d'infection ou ostéomyélite ou hépatite ou granulome ou grossesse ou immunodépression

*FQ possible : IFA > 1/1024 sans les critères de FQ prouvée ou probable

Fièvre Q chronique → Indication & durées de traitement **NON consensuelles**

Données hollandaises (1)



Fièvre Q chronique/ focalisée persistante

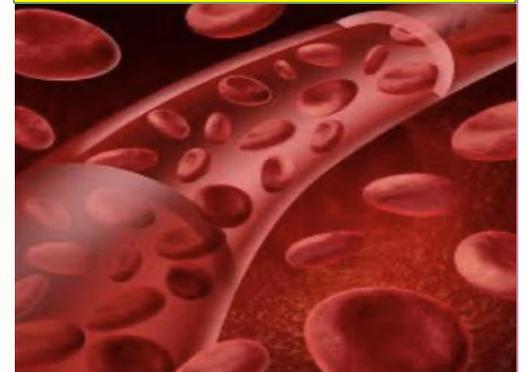
- **2007-2011:** épidémie sans précédent
- **> 4000 cas de fièvres Q aiguës symptomatiques** et **> 40 000 cas** en screening sérologique

KAMPSCHREUR ET AL, J Clin Microbiol, 2014

*Chronic Q Fever in the Netherlands 5 Years after the Start of the Q Fever Epidemic:
Results from the Dutch Chronic Q Fever Database*

- Cohorte observationnelle rétrospective
- **284 fièvres Q chroniques**
- **57 % de formes vasculaires** et **35 % d'endocardites**
- **Mortalité: 18% des formes vasculaires >>> 9%** des endocardites

SUIVI MÉDIAN 14 MOIS



Données hollandaises (2)



Fièvre Q chronique/ focalisée persistante

284 fièvres Q chroniques

151 Prouvées (54%)

64 Probables (22%)

69 Possibles (24%)

N = 215

ANTIBIOTHÉRAPIE	SURVIE n=174	DÉCÈS n=41 (19%)	p	DÉCÈS « related to Q fever » n=28 (13%)	p
Prophylactique	2 (9%)	1 (10)	0,79	0	0,47
Curative	145 (83%)*	35 (85%)	0,96	23 (82%)	0,69

Facteurs associés significativement à la mortalité

1 **Âge** 2 **Fièvre Q prouvée** 3 **Forme vasculaire** 4 **Absence de prise en charge chirurgicale**

➔ **PAS** d'association significative entre antibiothérapie curative et mortalité

Traitement « evidence-based » ?



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Clinical Microbiology and Infection

ELSEVIER

Commentary

Treatment of Coxiella burnetii

Is it evidence-based?

J.P. Stahl ^{1,*}, E. Varon ², J.P. Stahl ^{1,*}, E. Varon ², J.P. Stahl ^{1,*}, E. Varon ², J.P. Stahl ^{1,*}, E. Varon ²

¹⁾ Grenoble Alpes University, CHUGA, Infectious Diseases Unit, France
²⁾ Intercommunal Hospital, Laboratory of Microbiology, France
³⁾ Annecy Genevois Hospital, CHANGE, France

Letter to the Editor

Re: Treatment of Coxiella burnetii with hydroxychloroquine

Matthieu Million ¹, J.P. Stahl ^{1,*}, E. Varon ², J.P. Stahl ^{1,*}, E. Varon ², J.P. Stahl ^{1,*}, E. Varon ²

¹⁾ IHU Méditerranée Infection, Marseille, France
²⁾ Microbes Evolution Phylogeny and Systematics, Marseille, France
³⁾ Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, France

Commentary

'Treatment of Coxiella burnetii

— Author's reply

J.P. Stahl ^{1,*}, E. Varon ², J.P. Stahl ^{1,*}, E. Varon ², J.P. Stahl ^{1,*}, E. Varon ², J.P. Stahl ^{1,*}, E. Varon ²

¹⁾ Grenoble Alpes University, CHUGA, Infectious Diseases Unit, France
²⁾ Intercommunal Hospital, Laboratory of Microbiology, France
³⁾ Annecy Genevois Hospital, CHANGE, France

Commentary

Which trial do we need? Doxycycline vs. doxycycline-hydroxychloroquine and treatment duration protocol for Q fever endovascular infections

Mical Paul

Rambam Health Care Campus and The Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion — Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

CMI
CLINICAL
MICROBIOLOGY
AND INFECTION

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

CMI
CLINICAL
MICROBIOLOGY
AND INFECTION

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

CMI
CLINICAL
MICROBIOLOGY
AND INFECTION

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

CMI
CLINICAL
MICROBIOLOGY
AND INFECTION

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

CMI
CLINICAL
MICROBIOLOGY
AND INFECTION

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

ESCMID

HORIZONS THÉRAPEUTIQUES

1

Vers une cohorte internationale des cas de fièvre Q ?



Cohorte «QUERIES » (1)

Q fever, Multicenter, International, Prospective, Longitudinal, Database Study (QUERIES)

- Database exhaustive des cas de fièvre Q **aigües** et **chroniques**
- Données cliniques, biologiques, iconographiques

- Suivi prolongé



- Puis essai contrôlé randomisé « registry-based » comparant plusieurs bi-antibiothérapies

DOX + QUINOLONES

DOX + COTRIMOXAZOLE

DOX + RIFAMPICINE

...

- Renforcement niveau de preuve guidelines +/- élargissement éventail thérapeutique

Cohorte «QUERIES » (2)

Objectif n°1

Affiner nos connaissances sur la fièvre Q

1. Couverture multi-souches/multi-écosystèmes

- Tropisme clinique
- Modes de contamination/saisonnalité

2. Exhaustivité du report des cas

- Formes atypiques
- Populations spécifiques

3. Exploration de thérapeutiques innovantes

- Tigécycline, Linézolide, Pentamidine ...
- Interférons γ , lovastatine, oméprazole ...

Objectif n°2

Harmoniser nos prises en soins

Prophylaxie

Antibiothérapie curative

**PCR/Sérologie
(critères diagnostiques et de suivi)**

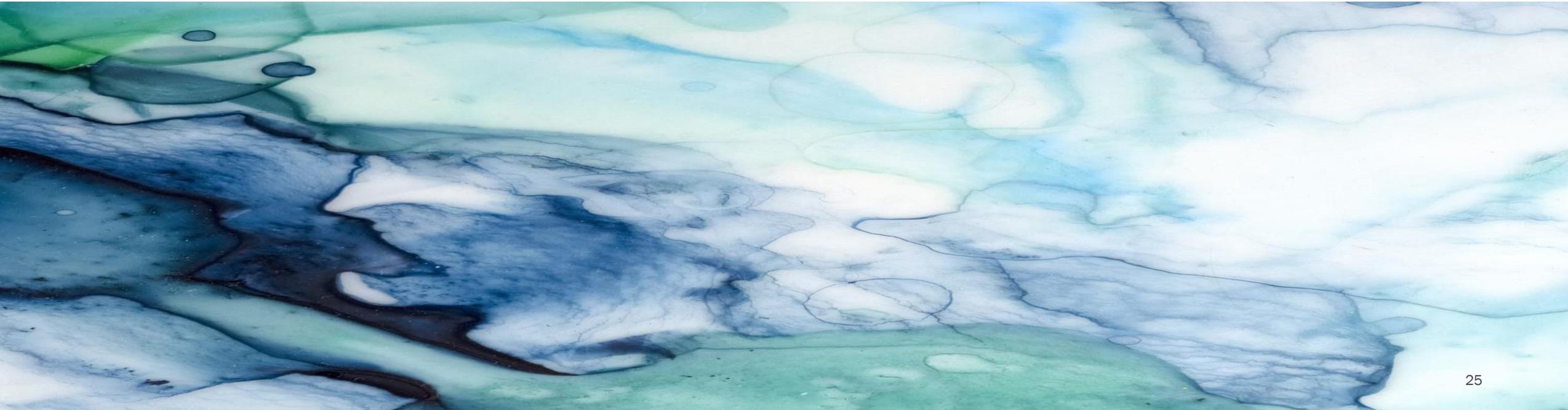
Place de l'imagerie (ETT, PET-CT)

Place et timing chirurgical

HORIZONS THÉRAPEUTIQUES

2

Perspectives vaccinales



Horizon prévention Q-VAX[®] (1)



Quid du vaccin fièvre Q ?

Autorisation **uniquement** en Australie (1989)

Professions à risque → ↓ de moitié incidence et hospitalisations

Vaccin inactivé « *whole-cell-vaccine* » - phase antigénique **LPS I**

Excellente efficacité **98%** ≈ 5 ans

Immunogénicité +++ → **1 seule injection**

Réactogénicité +++ chez sujets immunisés

Skin-test + sérologie obligatoires 1 semaine avant

OBJECTIF 1
↓ Réactogénicité
sans perdre en
immunogénicité

OBJECTIF 2
Pérenniser la
réponse
vaccinale **> 5 ans**

Horizon prévention (2)

Vers un meilleur vaccin fièvre Q ?

An O-Specific Polysaccharide/Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Induces Protection in Guinea Pigs against Virulent Challenge with *Coxiella burnetii*

Stephen R. Graves^{1,2,*}, Aminul Islam^{1,2}, Lawrence D. Webb³, Ian Marsh², Karren Plain², Mark Westman², Xavier A. Conlan³, Rodney Carbis⁴, Rudolf Toman⁵ and John Stenos¹

VACCIN CONJUGUÉ

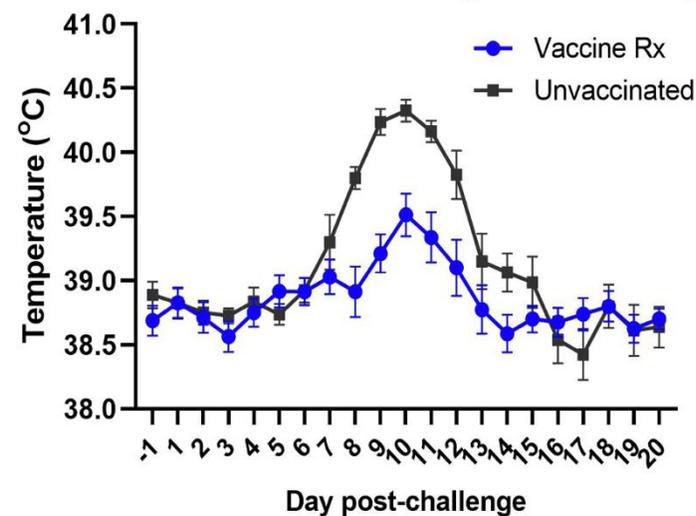
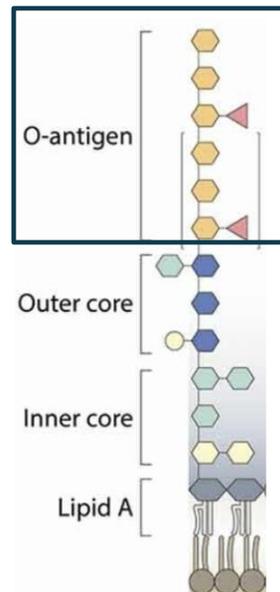
Antigène O

+

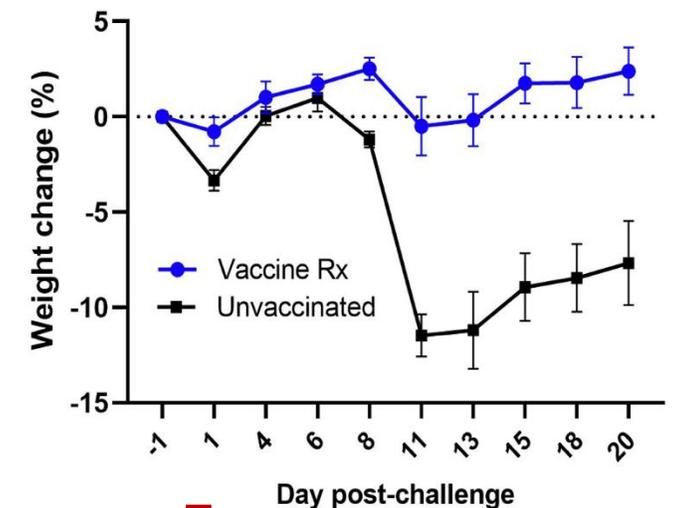
Toxine tétanique

→ Moindre charge antigénique

Études pré-cliniques



Average 3.9 febrile days (Unvacc.) vs 0.7 febrile days (Vaccine Rx)



Vaccin prêt pour phase 1 de sécurité chez l'homme

Au total ... Fièvre Q en 2025

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

- Traitement insuffisamment *evidence-based*
- Nombreuses zones d'incertitude thérapeutique
 - Fièvre Q aigüe
 - Prophylaxie post-fièvre Q aigüe
 - Fièvre Q chronique

HORIZONS THÉRAPEUTIQUES

- Cohorte internationale **QUERIES** +/- essai de registre
- Perspectives d'amélioration **vaccinale**

Hopefully ... Work is in progress !

J Antimicrob Chemother
<https://doi.org/10.1093/jac/dkae145>

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

Treatment of persistent focalized Q fever: time has come for an international randomized controlled trial

**Audrey Delahaye^{1*}, Carole Eldin², Alexandre Bleibtreu ³, Félix Djossou⁴, Thomas J. Marrie⁵,
Nesrin Ghanem-Zoubi⁶, Sonja Roeden⁷ and Loïc Epelboin^{1,8}**

¹Department of Infectious and Tropical Diseases, Andrée Rosemon Hospital, Cayenne, French Guiana; ²UMR UVE, Aix Marseille University, IRD 190 Inserm, 1207 EFS-IRBA, Marseille, France; ³Department of Infectious and Tropical Diseases, University Hospitals Pitié Salpêtrière-Charles Foix, AP-HP, Paris, France; ⁴Infectious Diseases Institute, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel; ⁵Faculty of Medicine, Dalhousie University, 1459 Oxford Street, Halifax, NS B3H 4R2, Canada; ⁶Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Israel Institute of Technology, Haifa, Israel; ⁷Internal Medicine and Dermatology, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, The Netherlands; ⁸Clinical Investigation Center Antilles Guyane, Inserm 1424, Centre Hospitalier de Cayenne Andrée Rosemon, Cayenne, French Guiana