

Prise en charge de la **Fièvre Q**

Dr. E. Denes

Service de Maladies Infectieuses

Mars 2013



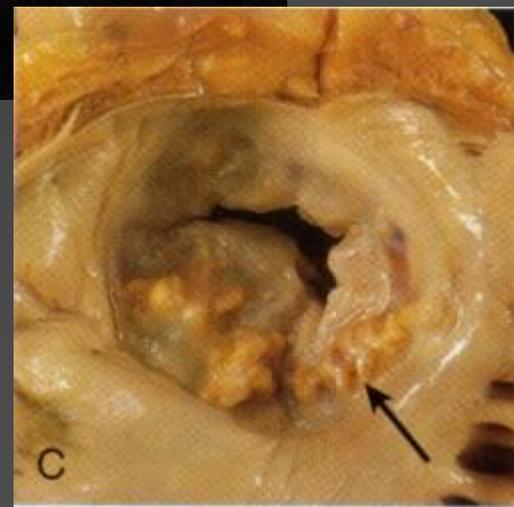


Haut
Conseil de la
Santé
Publique

| AGREE
 | DISAGREE

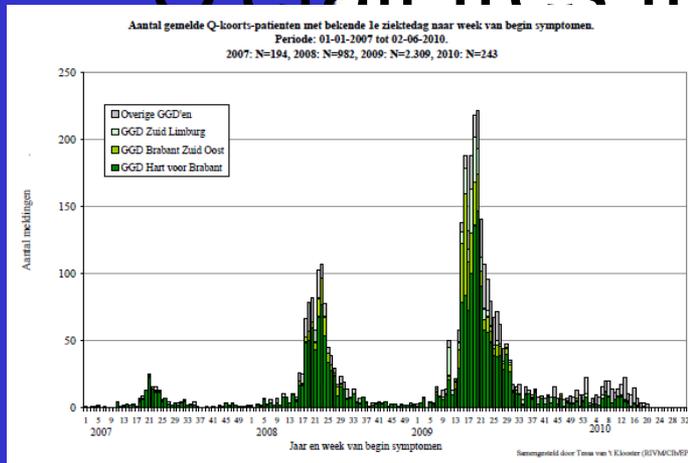


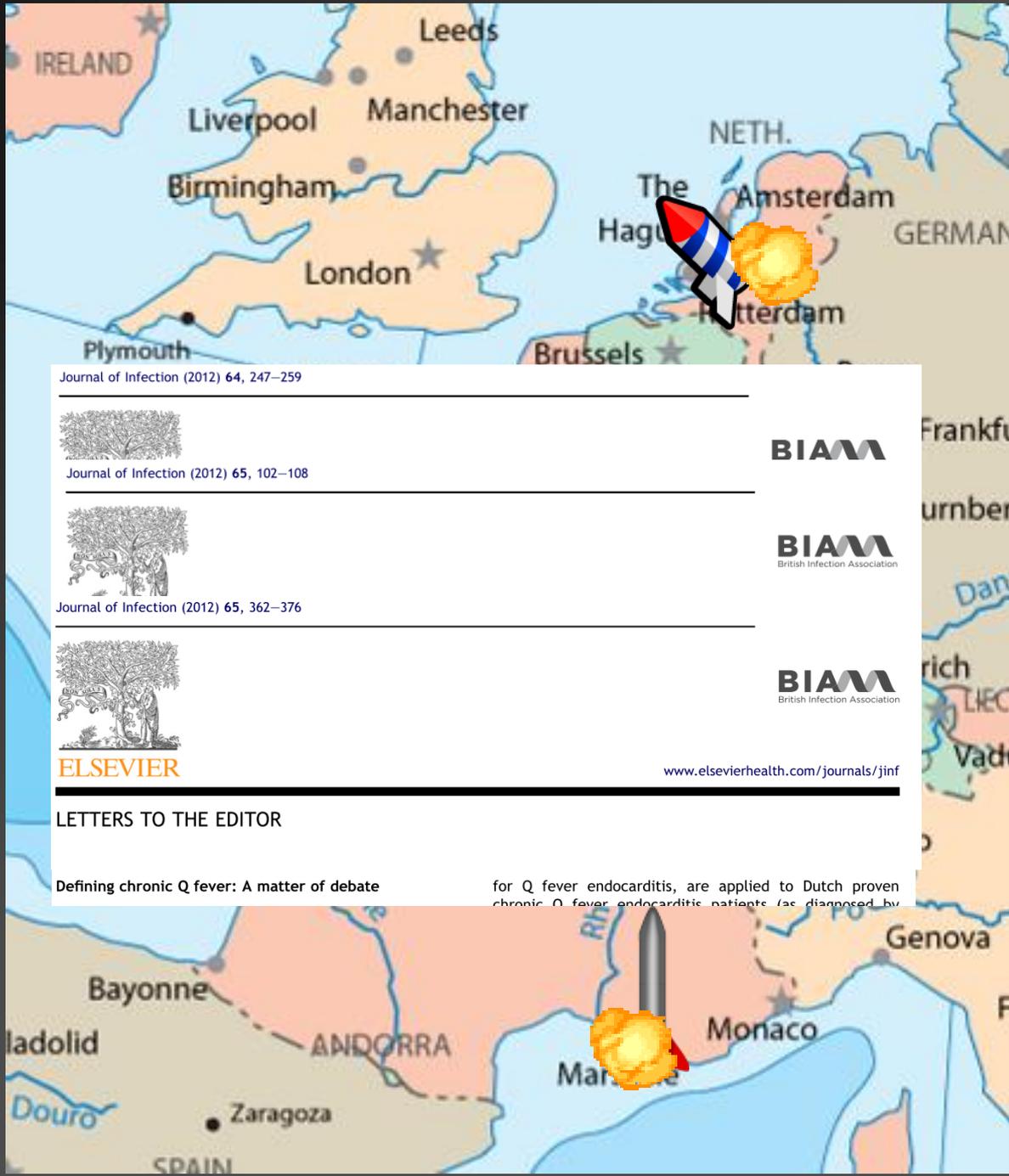
Fin mai 2013 ?



Les Hollandais entrent dans la danse...

C'était très français





Journal of Infection (2012) 64, 247–259



Journal of Infection (2012) 65, 102–108



Journal of Infection (2012) 65, 362–376



ELSEVIER

www.elsevierhealth.com/journals/jinf

BIAAM

BIAAM
British Infection Association

BIAAM
British Infection Association

LETTERS TO THE EDITOR

Defining chronic Q fever: A matter of debate

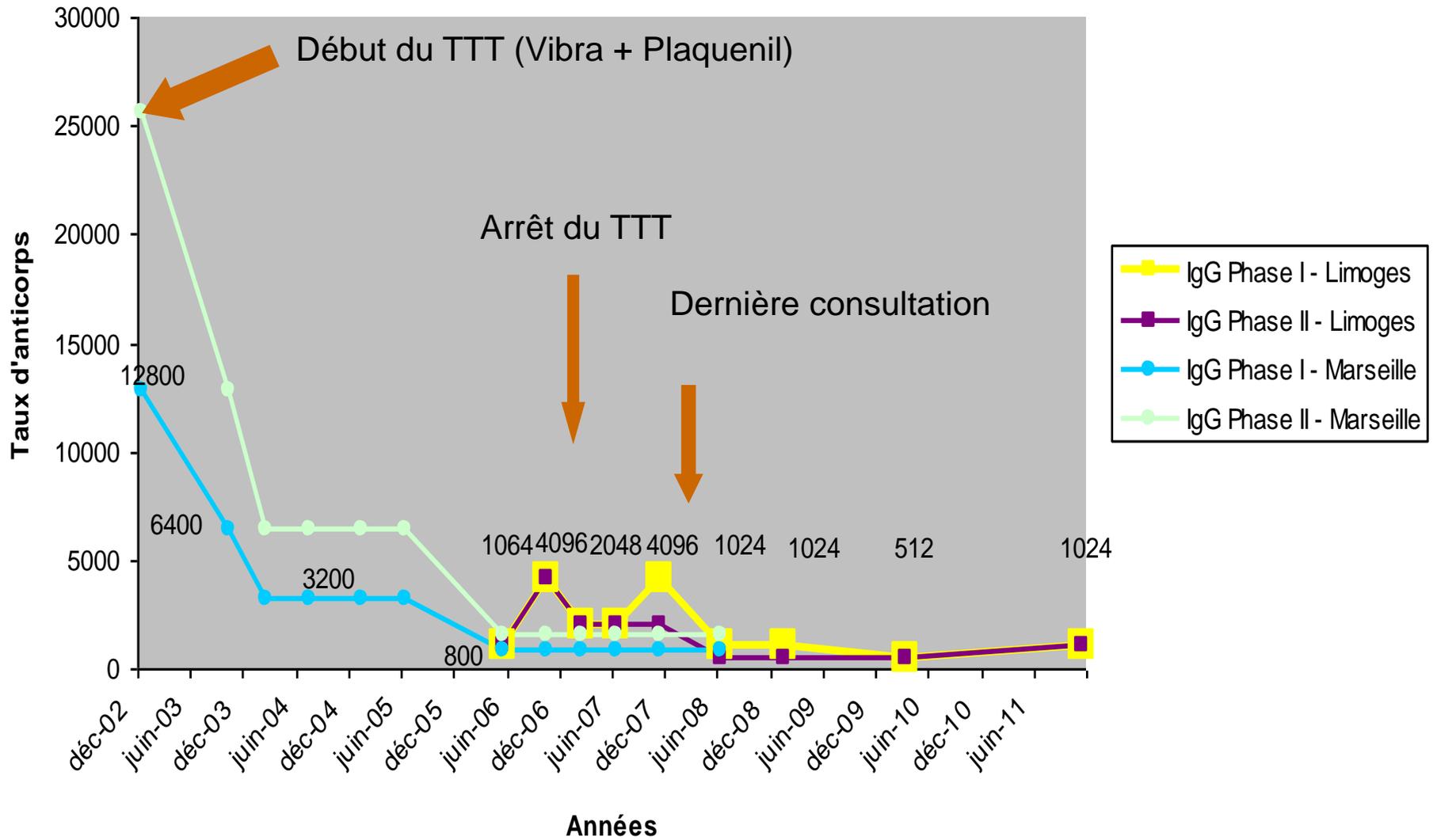
for Q fever endocarditis, are applied to Dutch proven chronic Q fever endocarditis patients (as diagnosed by

Littérature actuelle...



Mr L...

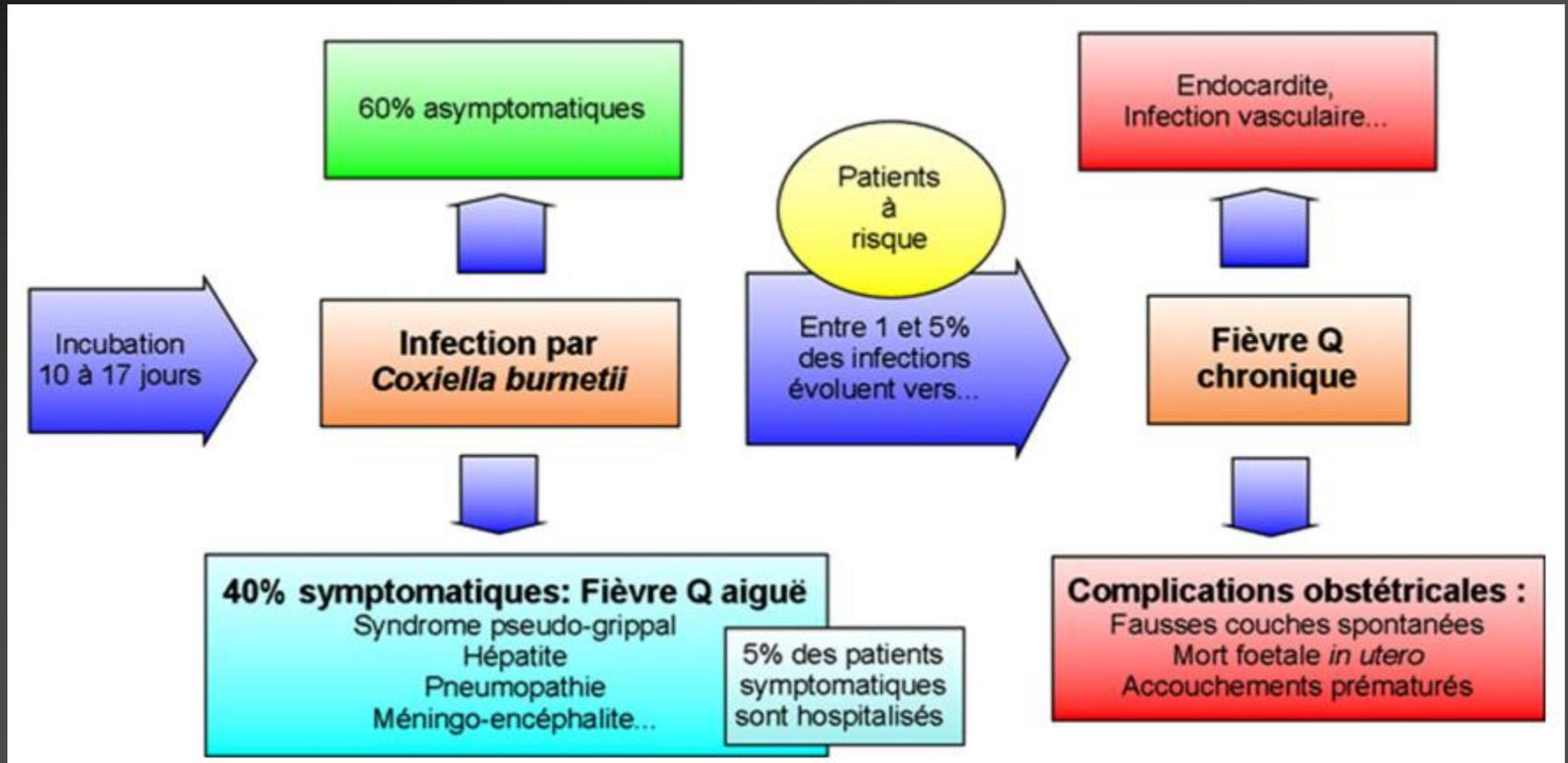
- 50 ans
- Agriculteur
- Valve Aortique mécanique (1984)
- Hyperthermie + hépatite en 2002
 - Sérologie *Coxiella* : positive
- Traitement
 - Vibramycine (2, 3, 4 cp/j) + plaquenil



Suivi

- Echographies cardiaques régulières
 - Pas de végétations
 - Pas de modification
 - Pas d'apparition d'insuffisance
- Perdu de vue depuis 2007
- Appel du médecin traitant (2013)
 - Tout va bien

Rappel



Points abordés

- Diagnostic
- Traitement
- Femme enceinte
- Modifications des critères ...

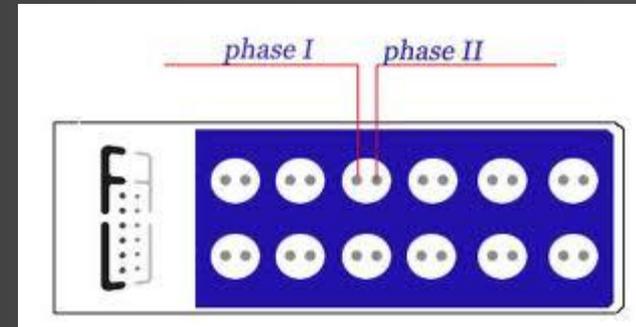
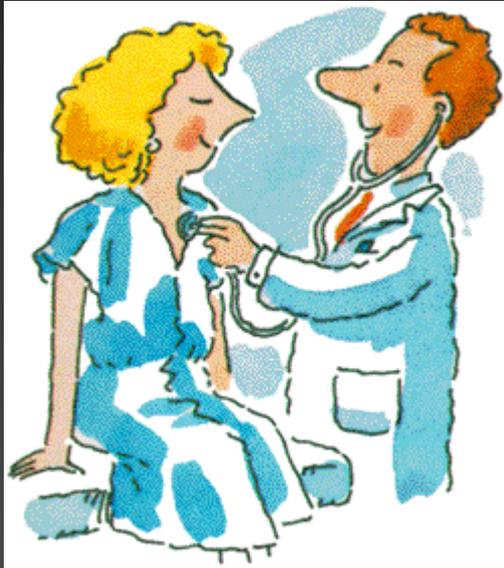
Diagnostic

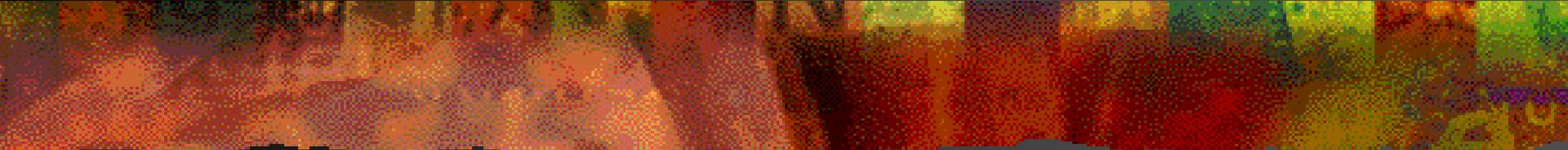


Diagnostic

- Clinique
 - Infection aigue
 - Infection chronique
- Imagerie
- Biologique

Lien clinico-biologique





Clinique



Infection aiguë : clinique

- Asymptomatique
- Syndrome pseudo-grippal
- Fièvre nue (Fièvre chronique)
- Hépatite
- Pneumopathie

Infection aiguë : clinique

- Manifestations rares
 - Cardiaque
 - Neurologique
 - Centrales : méningite, encéphalite, ...
 - Périphériques : Guillain-barré, ...
 - Dermatologique
 - Rhumatologique
 - ...

Infection aiguë : clinique

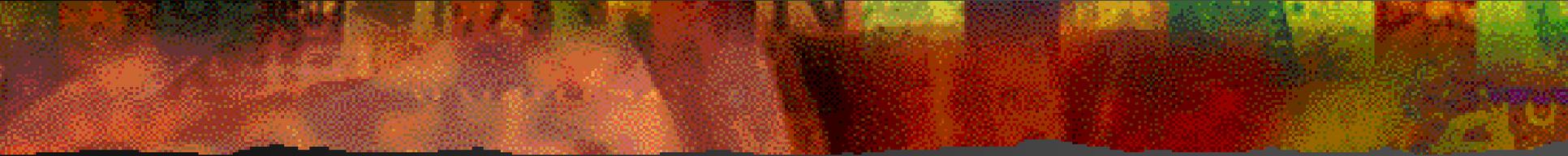
- Tableau variable selon
 - Zone géographique
 - Rôle de la souche en cause ?
 - Age du patient
 - Hépatite chez les jeunes
 - Pneumopathie chez les plus âgés

Infection chronique

- Définition
 - Infection > 6 mois

Infection chronique : clinique

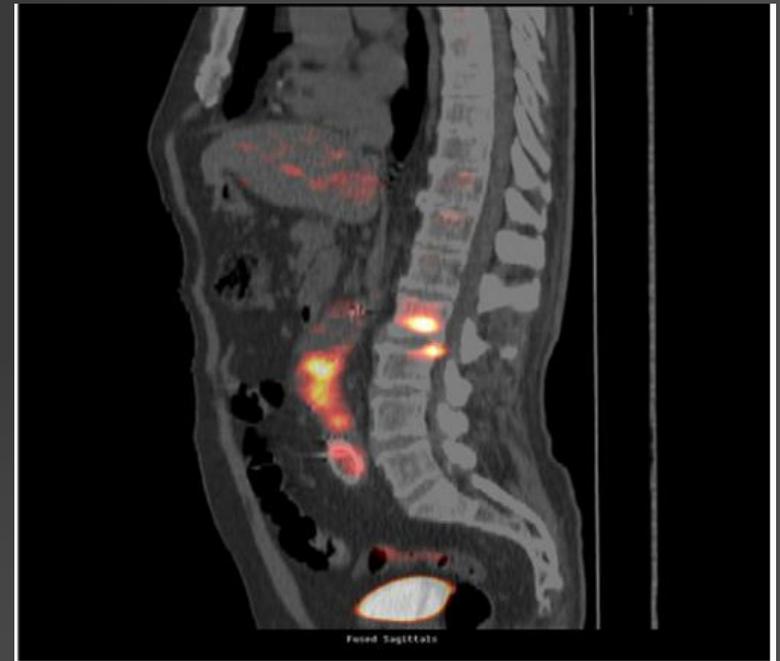
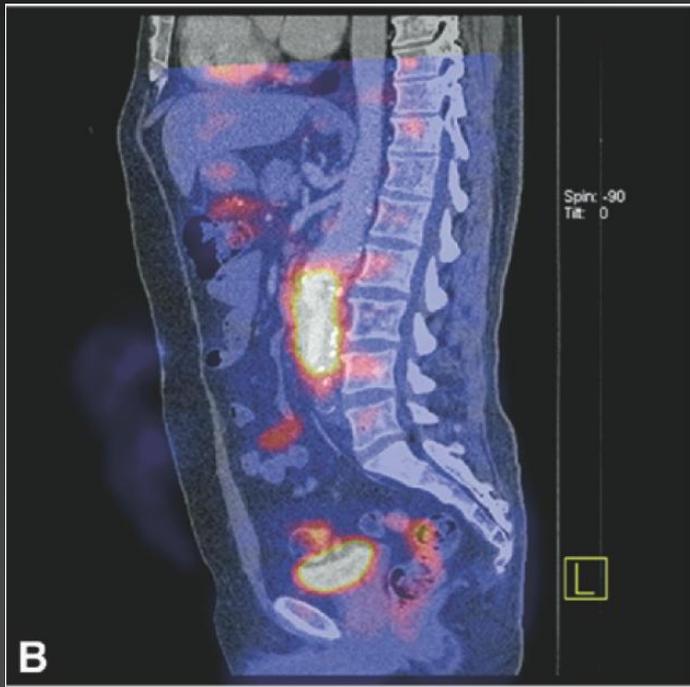
- Endocardite à hémocultures négatives
- Infection vasculaire
- Impact sur la grossesse
 - Fausses couches
 - Mort foetale in utero
 - Accouchements prématurés
- Infection ostéo-articulaire
- ...



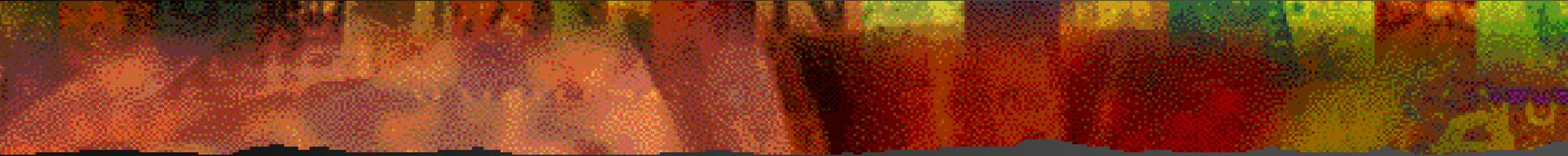
Imagerie



Petscan – Infection vasculaire



1. van Assen. Journal of vascular surgery **2007**; 46:372.
2. Merhej V, Comparative immunology, microbiology and infectious diseases **2012**; 35:45–9.



Biologie



Sérologie

- Immunofluorescence indirecte (IFA)
- Séroconversion après 14 jours de symptômes cliniques
- IgM / IgA / IgG
- Phases
 - Phase II : Infection aigue
 - Phase I : Infection chronique

Autres

- PCR
- Culture
 - Laboratoire P3
 - Cellules HEL
- Immunohistochimie
 - Anticorps monoclonal sur tissus

Sérologie : Infection aiguë

- Anticorps de phase II
 - IgG $\geq 1/200$
 - IgM $\geq 1/50$
- Contrôle avec une 2^{ème} sérologie

Sérologie : Infection chronique

- Anticorps de Phase I
 - IgG \geq 1/800
- Pas de contrôle sérologique
- PCR ?

Discordance (1)

- Suivi à 6 ans d'une épidémie (UK)
- 3 laboratoires de « référence »
 - Marseille / UK / Australie
- Concordance entre les 3 labos : 35%

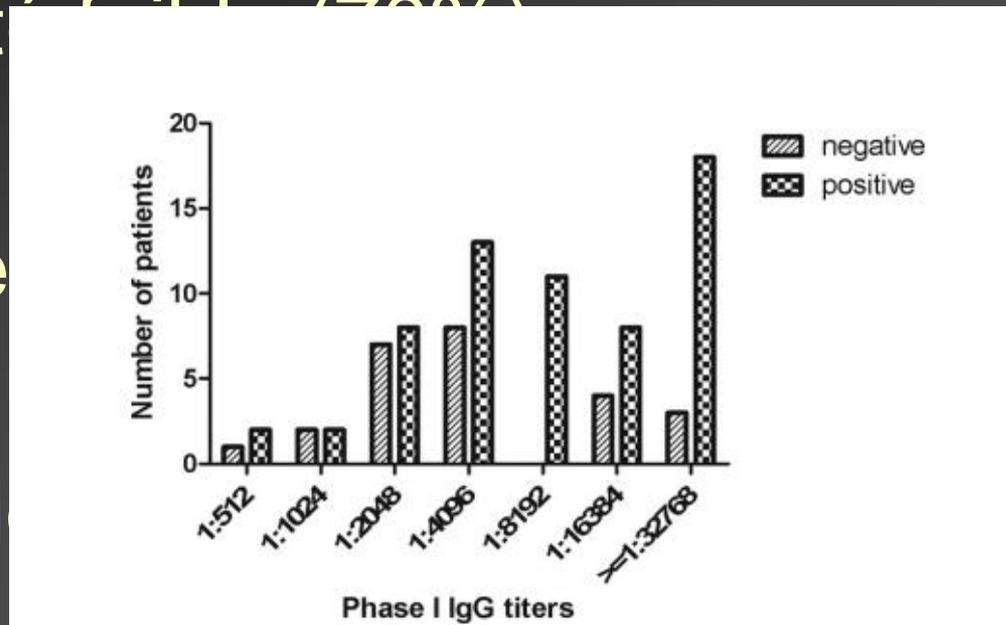
Table 4. Serological Status According to Testing Center [2]

| | France | UK | Australia |
|----------|--------|--------|-----------|
| Negative | 34 | 11 | 17 |
| Past | 18 (1) | 29 (7) | 32 (2) |
| Chronic | 0 | 9 | 0 |
| Acute | 0 | 3 | 3 |
| Total | 52 | 52 | 52 |

NOTE. Figures in brackets are "borderline chronic" serological results—ie, phase 1 IgG within 1 serial dilution of being ≥ 800 (400 or 640).

Discordance (2)

- PCR
- Sensibility (cut-off) (70%)
- Utilisable
- Associati

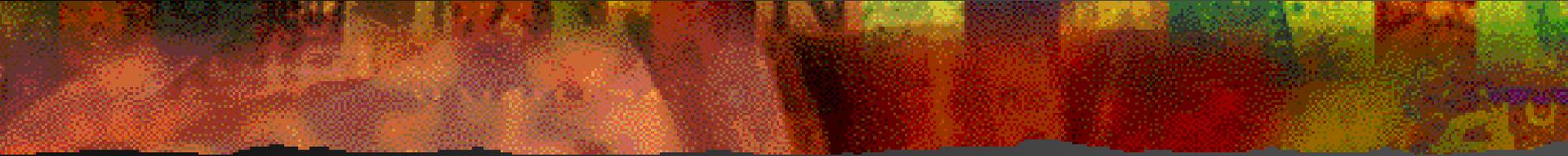


APRÈS RADIOSCOPIE
ET ANALYSE DE LA
SITUATION ACTUELLE,
NOTRE DIAGNOSTIC:

C'EST PAS
DE LA TARTE!

HEUREUX
DE CONSTATER
QUE VOUS
PRENEZ LA
CHOSE AVEC
HUMOUR!





Traitements



Infection aiguë

- Guérison spontanée en 2 semaines
- Pas de traitement si diagnostic après la guérison (Clinique = RAS)
- Doxycycline : 200 mg/j
- Durée : 14 – 21 jours
- Nouveaux macrolides (bactériostatiques)

Endocardite

- Doxycycline + Plaquenil®
- Durée :
 - Au moins 18 mois
- Surveillance sérologique
 - Si diminution de IgG $< 1/800$: Stop
 - Si pas de diminution
 - Continué pendant 3 ans

Traitement prophylactique

- Si diagnostic d'infection aigue
 - Et pas de critère pour une infection chronique
 - Et IgG Phase I ≤ 800
- => Echographie cardiaque
 - Si bicuspidie ou autre anomalie valvulaire
 - => Doxycycline + Plaquenil[®] : 12 mois

Grossesse



Grossesse

- Risque pour les grossesses
 - Actuelle
 - Futures (Réactivation)
- Traitement :
 - Cotrimoxazole pendant toute la grossesse
 - 800/160 x 2/ j
 - + Folates

Grossesse

- Quelques essais avec Macrolides
- Potentiellement moins toxique
- Expérience de Limoges
 - Présentation aux JNI en 2012
 - Pr Sylvie Ranger-Rogez
 - Laboratoire de Virologie

Expérience de Limoges



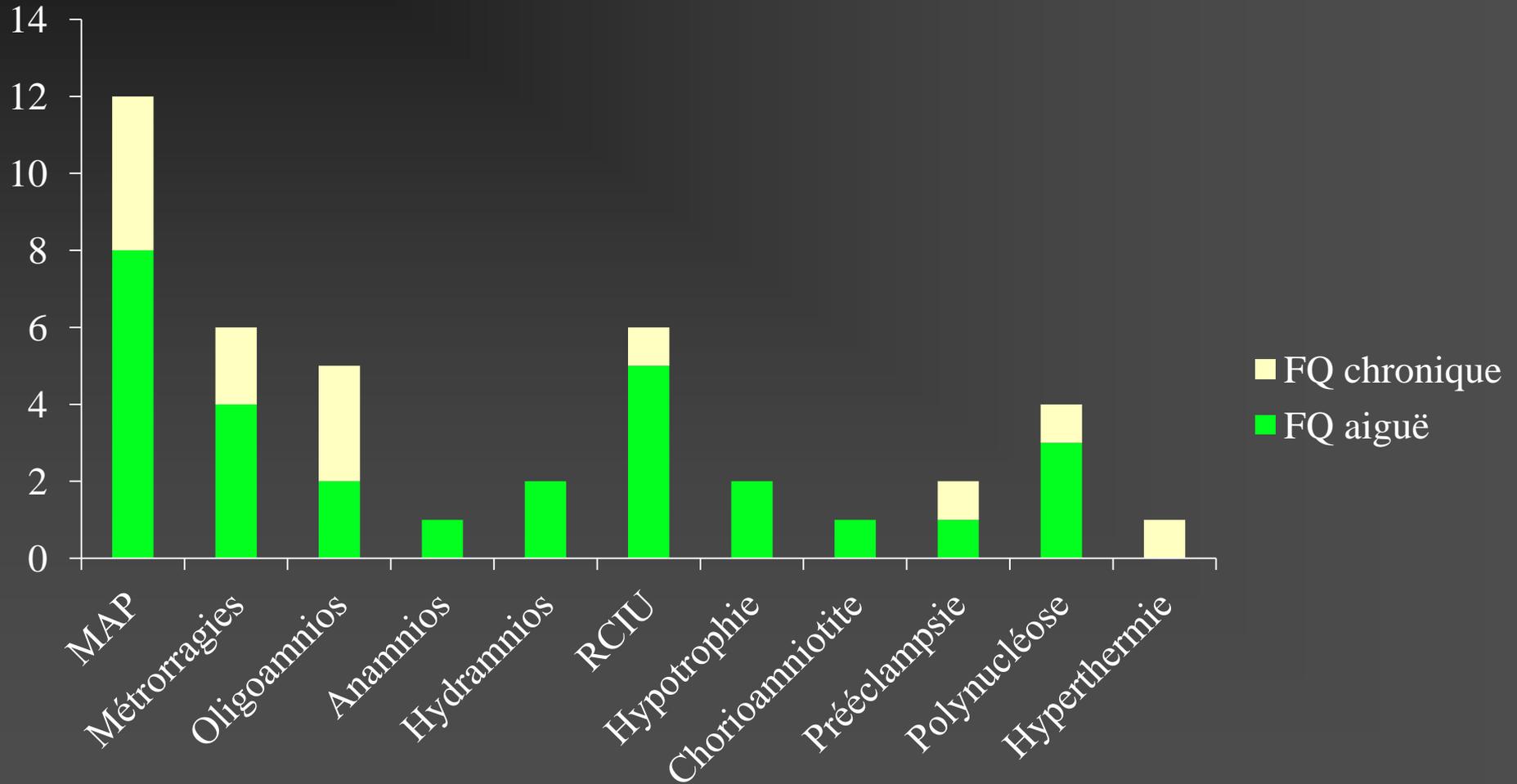
- 2002-2010 : 47 fièvres Q chez des femmes enceintes
 - 30 aiguës
 - 17 chroniques
- Obstétriciens : Cotrimoxazole : Toxicité ?
- Hépatite sous Rifampicine
- Utilisation de la Roxithromycine



Expérience de Limoges

- Etude sur 1767 femmes enceintes :
 - IgG à titre significatif : 116 (6,6%)
- Infection active (IgM) : 27 (1,5%)
 - infection aiguë : 17
 - dont 13 asymptomatiques
- Infection chronique : 10 (Ac anti-phase 1 > 512)
 - dont 6 asymptomatiques

Clinique



Délai de traitement

Délai : Début du traitement et l'accouchement

| | FQ Aiguë | FQ Chronique |
|----------------|-------------------|-------------------|
| Roxithromycine | 6,6 sem \pm 4,4 | 6,3 sem \pm 2,3 |
| | (9 femmes) | (3 femmes) |
| Autre ATB | 2,2 sem \pm 2 | 3 sem |
| | (4 femmes) | (1 femme) |
| Pas d'ATB | 0,7 sem | 0,7 sem |
| | (3 femmes) | (3 femmes) |

Devenir des femmes

Infections aiguës

- Suivi de 16 femmes \geq 2 ans :
 - 10 guérissent :
 - 8 sous roxithromycine
 - 1 sous amoxicilline puis rifampicine
 - 1 sans traitement
 - 6 évoluent vers la chronicité :
 - 4 sans traitement
 - 2 sous pénicilline

Devenir des femmes

Infections chroniques

- Echographie cardiaque
- Proposition de traitement
 - Vibramycine + plaquenil : 18 mois
- 12 femmes suivies ≥ 3 ans
 - Toutes celles sous traitement (8) ont vu diminuer leur taux d'anticorps sur une période longue (≥ 1 an)
 - 4 ont eu une grossesse ultérieure sans problème

Recherche de bactérie

- 16 placentas testés par PCR
 - 10 femmes traitées par roxithromycine :
 - 9 négatifs, 1 positif
 - 6 sans traitement :
 - 4 négatifs, 2 positifs
 - les placentas positifs correspondaient à des FQ chroniques
- 14 laits testés par PCR
 - Femmes sous roxithromycine : tous négatifs

Les enfants

- 15 enfants ont eu un bilan à la naissance
 - Absence d'infection congénitale
 - Pas d'IgM
 - PCR négative dans le sang
 - Perte progressive des anticorps transmis
 - Mais
 - 3 décès
 - 7 ont des séquelles
- } Conséquence de la prématurité

Grossesse (suite)

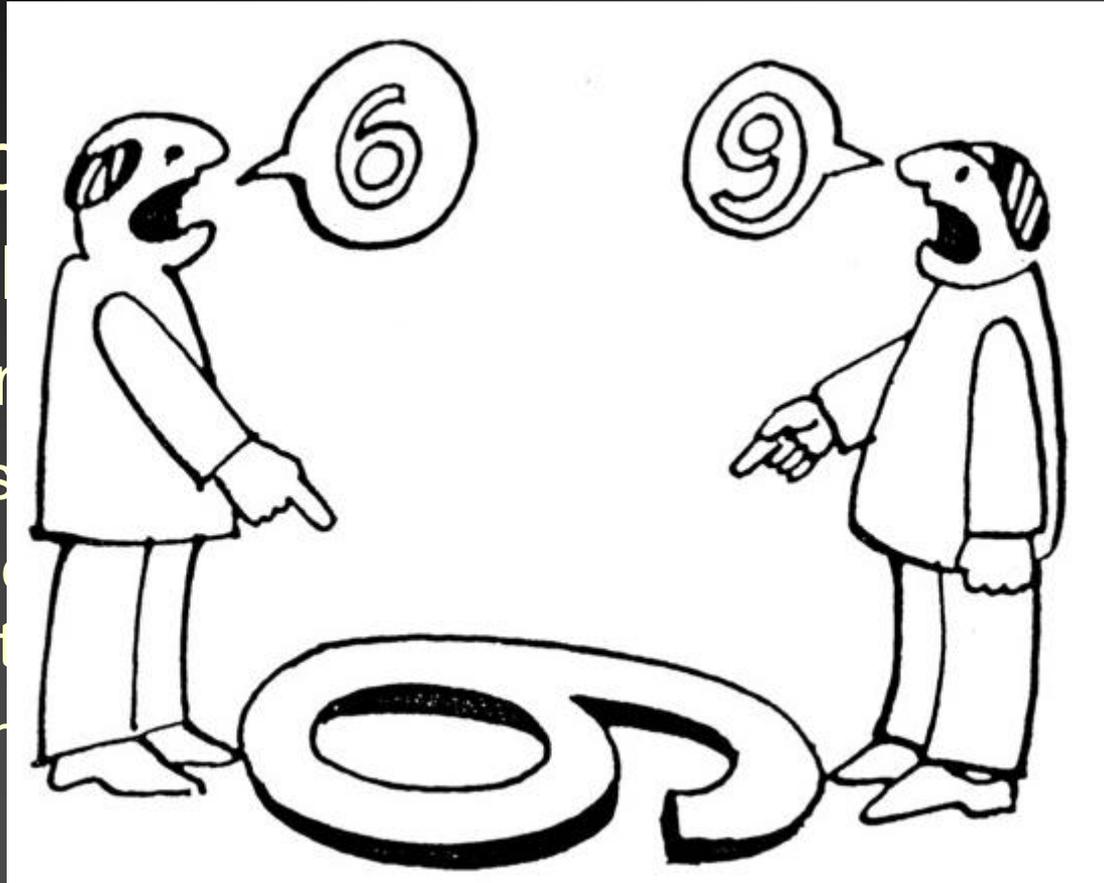
- Mais ...
- Pas plus de risque au Danemark ...
- Ni en Hollande ...
- Intérêt du cotrimoxazole remis en cause en Allemagne
- Rôle de la souche bactérienne ?

Souche bactérienne

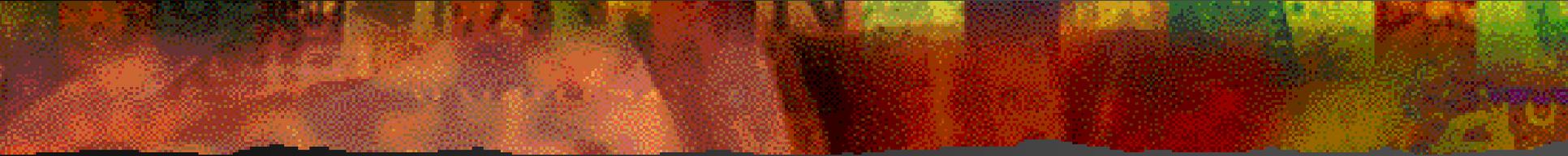
- Rôle du plasmide QpDV dans les avortements
 - Retrouvé en France
- En Hollande :
 - Portage du plasmide QpH1
 - Moins de conséquence sur la grossesse
- Différence sur 4 protéines

Dépistage chez la femme enceinte

- Désacc
- Raou
- Hollar
- Pas
- Rôl
- port
- Cor



ts



Propositions





Nouveaux critères :

Table 5 Dutch consensus guideline on chronic Q fever diagnostics.

| Proven chronic Q fever | Probable chronic Q fever | Possible chronic Q fever |
|--|--|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Positive <i>C. burnetii</i> PCR in blood or tissue^a OR2. IFA \geq 1:1024 for <i>C. burnetii</i> phase I IgG AND<ul style="list-style-type: none">– definite endocarditis according to the modified Duke criteria²⁹OR– proven large vessel or prosthetic infection by imaging studies (¹⁸FDG-PET, CT, MRI or AUS) | <p>IFA \geq 1:1024 for <i>C. burnetii</i> phase I IgG AND one or more of following criteria</p> <ul style="list-style-type: none">– Valvulopathy not meeting the major criteria of the modified Duke criteria²⁹– Known aneurysm and/or vascular or cardiac valve prosthesis without signs of infection by means of TEE/TTE, ¹⁸FDG-PET, CT, MRI or abdominal doppler ultrasound– Suspected osteomyelitis or hepatitis as manifestation of chronic Q fever– Pregnancy– Symptoms and signs of chronic infection, such as fever, weight loss and night sweats, hepato-splenomegaly, persistent raised ESR and CRP– Granulomatous tissue inflammation, proven by histological examination– Immunocompromised state | <p>IFA \geq 1:1024 for <i>C. burnetii</i> phase I IgG without manifestations meeting the criteria for proven or probable chronic Q fever</p> |

Abbreviations: CT, computer tomography; IFA, immunofluorescence assay; TEE, transesophageal echocardiography; TTE, Transthoracic echocardiography.

^aIn absence of acute infection.



Nouveaux critères :

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

A. Definite criterion

Positive culture, PCR, or immunochemistry of a cardiac valve.

B. Major criteria

Microbiology: positive culture or PCR of the blood or an emboli or serology with IgG1 antibodies ≥ 6400

Evidence of endocardial involvement:

Echocardiogram positive for IE: oscillating intra-cardiac mass on valve or supporting structures, in the path of regurgitant jets, or on implanted material in the absence of an alternative anatomic explanation; or abscess; or new partial dehiscence of prosthetic valve; or new valvular regurgitation (worsening or changing of pre-existing murmur not sufficient).

Pet-scan showing a specific valve fixation and mycotic aneurism.

C. Minor criteria

Predisposing heart condition (know or found on echography)

Fever, temperature $> 38^{\circ}\text{C}$

Vascular phenomena, major arterial emboli, septic pulmonary infarcts, mycotic aneurysm (see at Pet-scan), intracranial hemorrhage, conjunctival hemorrhages, and Janeway's lesions.

Immunologic phenomena: glomerulonephritis, Osler's nodes, Roths spots, or rheumatoid factor.

Serological evidence: IgG1 antibodies $\geq 800 < 6400$

Diagnosis definite

1) 1A criterion

2) 2B criteria

3) 1B criterion, and 3C criteria (including 1 microbiology evidence, and cardiac predisposition)

Diagnosis possible

1) 1B criterion, 2C criteria (including 1 microbiology evidence, and cardiac predisposition)

2) 3C criteria (including positive serology, and cardiac predisposition)



Nouveaux critères :

Table 3 Criteria for diagnosis of Q fever vascular infection.

A. Definite

Positive culture, PCR or immunochemistry of an arterial samples (prosthesis or aneurism) or a periarterial abscess or a spondylodiscitis linked to aorta.

B. Major criteria

Microbiology: Positive culture, PCR of the blood or emboli, or serology with IgG1 antibodies ≥ 6400

Evidence of vascular involvement:

CT-scan: aneurism or vascular prosthesis + periarterial abscess, fistula, or spondylodiscitis.

Pet-scan specific fixation on an aneurism or vascular prosthesis.

C. Minor criteria

Serological IgG1 $\geq 800 < 6400$

Fever, temperature ≥ 38 °C

Emboli

Underlying vascular predisposition (aneurism or vascular prosthesis)

Diagnosis definite

1) A criterion

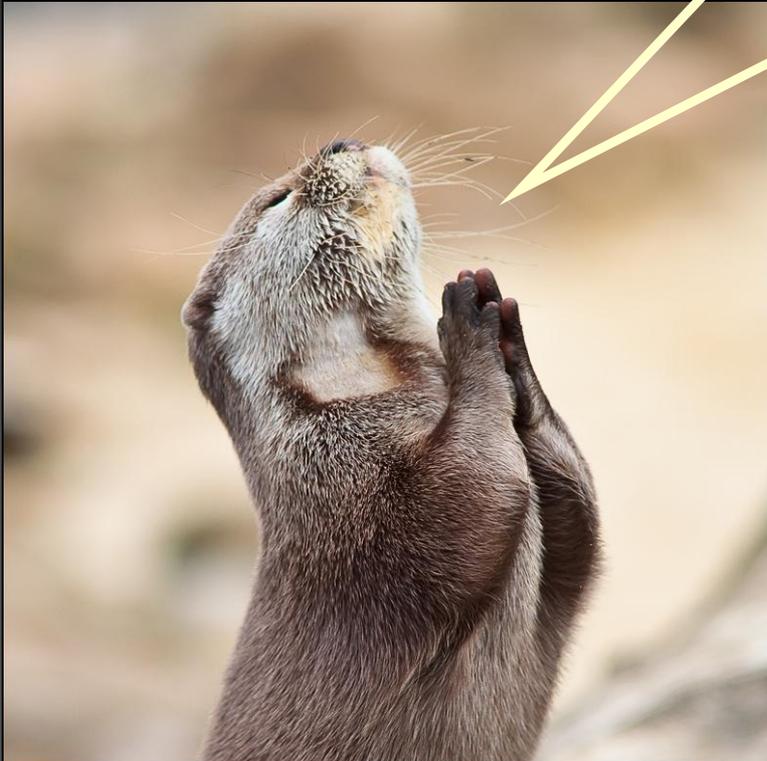
2) 2B criteria

3) 1B criterion and 2C criteria (including microbiology and vascular predisposition)

Diagnosis possible

Vascular predisposition, serological evidence and fever or emboli.

Des recos, s'il vous plait !!!
Mr HCSP



ENFIN ! DE QUOI AURIONS-NOUS
L'AIR SI, NOUS AUTRES HOMMES
DE SCIENCES, NOUS DONNIONS
LE REGRETTABLE SPECTACLE
DU DOUTE, DE L'INCERTITUDE ET
DE L'INDÉCISION ?

BIEN PARLÉ, DOC.
ET MERCI POUR TOUS.



Merci de votre attention...