

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2000

THESE N°

167.

**PNEUMOPATHIES A COXIELLA BURNETII :
REVUE GENERALE
OBSERVATIONS PERSONNELLES**



T H E S E

POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : 10 novembre 2000

PAR

Lydia ALAMARGUY-THOMAS

Née le 27 octobre 1969 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur Boris MELLONI
M. le Professeur Jean-Michel ACHARD
M. le Professeur Rémy PERDRISOT
M. le Professeur Jean-Yves SALLE

Président
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS : Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François
Monsieur le Professeur GASTINNE Hervé

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	THERAPEUTIQUE
BONNAUD François (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	PNEUMOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	DERMATOLOGIE
BOULESTEIX Jean (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	PEDIATRIE
CATANZANO Gilbert	BIostatistique ET Informatique MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	ORTHOPEDIE
COGNE Michel	RADIODIAGNOSTIC
COLOMBEAU Pierre (C.S)	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
DARDE Marie-Laure (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PARASITOLOGIE
DENIS François (C.S)	PEDIATRIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	ANATOMIE
DUMAS Jean-Philippe	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Michel (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel	NEUROLOGIE
DUPUY Jean-Paul (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
GAINANT Alain	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAROUX Roger (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GASTINNE Hervé (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
LABROUSSE Claude	REANIMATION MEDICALE
	REEDUCATION FONCTIONNELLE

LABROUSSE François (C.S)
LASKAR Marc (C.S)
LEGER Jean-Marie (C.S)
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)
MABIT Christian
MAUBON Antoine
MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PERDRISOT Rémy
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PRALORAN Vincent (C.S)
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
PSYCHIATRIE D'ADULTES
NEPHROLOGIE
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIE
RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHYSIOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE - ECONOMIE DE LA SANTE PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur Boris MELLONI

Pneumologie

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

Pendant six mois de stage, nous avons appris à être rigoureux dans nos examens cliniques et à apprécier la pneumologie.

Veillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A NOS JUGES

A Monsieur le Professeur Jean-Michel ACHARD

Physiologie
Praticien hospitalier

Vous avez accepté de siéger dans le jury de notre thèse.
Nous vous exprimons notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Rémy PERDRISOT

Biophysique et traitement de l'image
Biologiste des hôpitaux

Vous avez accepté de siéger dans le jury de notre thèse.
Nous vous exprimons notre profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur Jean-Yves SALLE

Médecine physique et réadaptation

Vous avez accepté de siéger dans le jury de notre thèse.
Nous vous exprimons notre profonde gratitude.

A mon père,

A sa mémoire.

A ma mère,

qui m'a toujours soutenue et aidée

à poursuivre la voie que j'avais

choisie.

A mon mari,

dont le soutien m'a été si précieux.

En témoignage de tout mon amour.

A ma famille,

avec toute mon affection.

A mes amis,

en témoignage de leur fidélité.

A Rusty,

en remerciement de son éternelle
fidélité.

Je vous dédie cette thèse.

PLAN

CHAPITRE I – INTRODUCTION

Place des pneumonies à coxiella Burnetii parmi les pneumopathies aiguës communautaires

- A – Généralités**
- B – Formes cliniques**
- C – Evolution et traitement**

CHAPITRE II – HISTORIQUE

CHAPITRE III – CLASSIFICATION – HABITAT

- A – Classification et nomenclature**
- B – Habitat**

CHAPITRE IV – CARACTERES BACTERIOLOGIQUES

- A – Morphologie et structure**
- B – Culture et croissance**
 - 1 – In vitro**
 - 2 – In vivo**

CHAPITRE V – POUVOIRS PATHOGENES

- A – Naturel**
 - 1 – Chez l'homme**
 - 2 – Chez les animaux**
- B – Expérimental**
 - 1 – Chez la souris**
 - 2 – Chez le cochon dinde**

CHAPITRE VI – EPIDEMIOLOGIE

**CHAPITRE VII – LE DIAGNOSTIC DE LA PNEUMONIE ATYPIQUE
PRIMITIVE**

A – Diagnostic clinique

1 – Symptômes

2 – Formes cliniques différentielles

B – Diagnostic radiologique

C – Diagnostic biologique

1 – Méthodes non spécifiques

2 – Méthodes spécifiques

a – isolement et identification

b – examens sérologiques

c – autres méthodes

CHAPITRE VIII – LES MANIFESTATIONS EXTRA PULMONAIRES

A– Dans la fièvre Q aiguë

1 – Manifestations hépathiques

2 – Manifestations cardio-vasculaires

a – la myocardite

b – la péricardite

3 – Manifestations neurologiques

4 – Manifestations ophtalmologiques

5 – Autres manifestations

B–La fièvre Q chronique

1 – L’endocardite

2 – Les infections ostéo articulaires

3 – Infections pulmonaires chroniques

4 – Les manifestations durant la grossesse

CHAPITRE IX – LE TRAITEMENT

A – Le traitement curatif

1 – Fièvre Q aiguë

2 – Fièvre Q chronique

B – Le traitement préventif

1 – Chez l’animal

2 – Chez l’homme

CHAPITRE X – PRONOSTIC ET EVOLUTION

CHAPITRE XI – OBSERVATIONS – COMMENTAIRES

CHAPITRE XII – CONCLUSION

CHAPITRE I

INTRODUCTION

Place des pneumonies à coxiella Burnetii parmi les pneumopathies aiguës communautaires

A – Généralités

Les pneumopathies évoluant en milieu extra hospitalier, nommées communautaires, s'opposent aux pneumopathies hospitalières dites nosocomiales par leur symptomatologie, leurs agents pathogènes en cause, leurs clichés thoraciques spécifiques et leurs prises en charge thérapeutiques.

Les agents pathogènes responsables des pneumonies aiguës communautaires sont rarement retrouvés, les études réalisées ont mis en évidence les germes suivants : pneumocoque, mycoplasma pneumoniae, haemophilus, virus grippal, legionella pneumophila, staphylocoque et coxiella Burnetii (17-22) qui appartient à la famille des rickettsies, et est responsable de la pneumonie à fièvre Q (tableau I p. 8).

Près du quart des pneumonies communautaires sont dues aux germes dits atypiques. La clinique et la radiographie pulmonaire permettent d'orienter le diagnostic. Cultures et sérologies déterminent l'agent pathogène. La fréquence du coxiella burnetii varie de 1 à 3 % selon les auteurs.

Deux facteurs interviennent sur l'évolution de l'infection respiratoire : l'âge et le terrain. Chez l'enfant de moins de 2 ans, les virus dont le VRS (Virus Respiratoire Syncytial) sont les principaux responsables des infections respiratoires avec un taux moyen de 22 % (14-16).

Entre 2 et 10 ans, les germes en cause sont presque identiques à ceux de l'adulte jeune, mais haemophilus influenzae revient plus fréquemment.

Le terrain joue un rôle privilégié. La fréquence du staphylocoque doré s'élève chez le diabétique, les enterobacters chez l'immunodéprimé, et l'haemophilus influenzae chez le bronchitique (tableau II p. 9).

B – Formes cliniques

Les pneumopathies communautaires se caractérisent par 4 formes cliniques :

- La pneumonie franche, de début brutal avec des signes cliniques discrets consistant essentiellement en une hyperthermie.

La radiographie pulmonaire retrouve un foyer systématisé vers le 2^{ème} – 3^{ème} jour d'évolution. Plus l'antibiothérapie est précoce, meilleure est la réponse. Le type d'infection est représentée par la pneumonie à pneumocoque.

- La seconde forme clinique dite atypique est généralement virale mais d'autres formes peuvent être responsables telles que : mycoplasma pneumoniae, chlamydia pneumoniae et coxiella burnetii. Le début est progressif, insidieux, souvent précédé d'une rhinopharyngite. Le clinique présente une toux, une dyspnée, une douleur thoracique, céphalées et myalgies. Les images pulmonaires ne sont pas systématisées, l'évolution est généralement favorable (tableau III p. 10).

C – Evolution et traitement

Le contexte clinique et les images radiologiques sont pratiquement les seuls critères qui orientent vers une origine infectieuse. L'évolution des pneumopathies communautaires varie selon l'âge et le terrain, selon la précocité de l'antibiothérapie, et selon les facteurs de gravité (âge supérieur à 60 ans, tension artérielle systolique inférieure à 90 mm de Hg, fréquence cardiaque supérieure à 120 / min fréquence respiratoire supérieure à 30 / min, cyanose, confusion).

AGENTS PATHOGENES	FREQUENCE
<p><u>Bactéries</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumocoques • Haemophilus • Staphylocoque • Bacille gram \ominus <p><u>Germes atypiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mycoplasmes • Chlamydiae • Coxiella burnetii <p><u>Virus</u></p>	<p>70 – 80 %</p> <p>40 – 75 %</p> <p>5 – 20 %</p> <p>2 – 7 %</p> <p>10 – 20 %</p> <p>7 – 18 %</p> <p>1 – 3 %</p> <p>1 – 3 %</p> <p>20 – 30 %</p>

TABLEAU I

**FREQUENCE DES GERMES RESPONSABLES DE PNEUMOPATHIES
AIGUËS COMMUNAUTAIRES**

SUJETS SAINS	PNEUMOCOQUE MYCOPLASME HAEMOPHILUS
BPCO	Pneumocoque – Haemophilus - Moraxella
Ethylisme	Klebsiella pneumoniae – Haemophilus – Pneumocoque, legionella, anaerobies
Sujets âgés	Pneumocoques – Haemophilus – anaérobies – Staphylocoque – klebsiella pneumoniae
Mucoviscidose	Pseudomonas aëroginosa
Toxicomanie	Pneumocoque, staphylocoque
Post viral	Pneumocoque, haemophilus staphylocoque
H I V	Pneumocoque

TABLEAU II

**AGENTS INFECTIEUX RESPONSABLES DE PNEUMONIES
EN FONCTION DU TERRAIN**

SEMEILOGIE	PNEUMONIE FRANCHE	PNEUMONIE ATYPIQUE
Début	Brutal	Progressif
Signes fonctionnels	Toux productive, crachats purulents, douleurs thoraciques	Toux sèche
Fièvre	39-40°C – Frissons	38°-39°C
Signes extra pulmonaires	Herpès labial	ORL – cutanés – digestifs – neurologiques – musculaires
Auscultation	Crépitants en foyer – Souffle tubaire	Râles disséminés
Radiographie pulmonaire	Opacité dense systématisée. Réaction pleurale.	Opacité non systématisée

TABLEAU III

LES PNEUMONIES AIGÜES COMMUNAUTAIRES

CHAPITRE II

HISTORIQUE

En 1935, en tant que Directeur du Laboratoire de Microbiologie et de Pathologie du département de la Santé de Brisbane, Edward – H – DERRICK étudie une maladie fébrile inconnue qui touchait les travailleurs d'un abattoir.

Il tente d'isoler l'agent étiologique de la maladie, grâce à des expériences sur des cochons dinde ; il ne réussit pas mais suppose que l'agent responsable était un virus. DERRICK envoie du matériel infecté à Mac Farlane BURNET et Mavis FREEMAN qui reproduisirent la maladie sur des cochons dinde, souris et singes et émirent l'hypothèse, après avoir observé des sections de rate provenant de souris infectées, et visualisé des vacuoles intracellulaires remplies de matériel granuleux, que la maladie était due à des rickettsies.

En 1935, indépendamment du travail de DERRICK, Gordon DAVIS au laboratoire des montagnes rocheuses, isole un organisme à partir de tiques données en nourriture à des cochons dinde, animaux qui devinrent par la suite fébrile, mais ne présentèrent pas les signes de la fièvre éruptive des montagnes rocheuses, étudiée jusque là par Gordon DAVIS.

En 1936, Rea Cox rejoint Davis pour étudier l'agent des « Nine Miles ». BURNET et FREEMAN ainsi que DAVIS et COX démontrèrent que l'agent étiologique possédait les propriétés des virus et des rickettsies.

En 1937, DERRICK proposa le terme de fièvre Q (= query fever, ou fièvre d'interrogation) pour cette maladie.

En 1938, une grande avancée se produisit lorsque COX réussit à développer cet agent infectieux dans des embryons. Rolla Eugène DYER, directeur de l'Institut National de la Santé vint à Hamilton pour vérifier leur conclusion. Il tomba malade, présenta des douleurs rétro-orbitaires, une hyperthermie et des frissons. L'agent isolé à partir de son sang se révéla être identique à celui isolé à partir des tiques. On inocula

des cochons dinde avec le sang du Dr DYER, les animaux présentèrent une maladie fébrile. L'examen de coupe de rate révéla la présence de rickettsies.

DYER établit alors un lien entre l'agent des Nine Miles et l'agent de la fièvre Q australienne. BURNET lui envoya quelques coupes de rates prises sur des souris infectées par l'agent de la fièvre Q, ce qui permit à DYER d'inoculer les cochons dinde avec cet agent. Il démontra que de tels animaux étaient protégés d'une nouvelle expérience avec un échantillon isolé de son sang. Une telle cross immunité montrait que l'agent de la fièvre Q isolé du sang de DYER, et l'agent Nine Miles étaient en fait issus du même microorganisme. L'agent de la fièvre Q fut d'abord nommé Rickettsie Burnetii.

En 1938, CORNELLIUS B Philip proposa la création d'un nouveau germe coxiella et nomma l'agent étiologique *Coxiella burnetii* en l'honneur de Cox et Burnett.

CHAPITRE III

CLASSIFICATION

ET

HABITAT

A – Classification

Le coxiella Burnetii court bacille polymorphe, gram négatif, intracellulaire seule espèce du genre coxiella.

Il a été classé dans la famille des rickettsiaceae avec les germes rickettsia et rochalimaea.

Des études récentes portant sur la 16^{ème} séquence d'ARN ont montré que le germe coxiella appartient à la subdivision gamma des proteobacters, avec les germes legionella, francisella, et Rickettsiella (tableau IV p. 16).

B – Habitat

Les principaux réservoirs de l'infection sont :

- **les animaux de ferme** : bovins, ovins et caprins. Bien que le coxiella Burnetii puisse causer des avortements, et des mortinaissances, la plupart des animaux présente une infection infraclinique, persistante, relativement asymptomatique.

- **les animaux sauvages** : le germe est hébergé par les rongeurs, carnivores, marsupiaux, nombreux oiseaux (26). Le fait que les oiseaux soient capables de transporter le coxiella Burnetii à travers de longues distances par leurs fèces ou leurs parasites infectés ouvre de nouvelles perspectives pour l'épidémiologie de la fièvre Q.

- **les arthropodes** : les tiques sont les vecteurs et les réservoirs amplificateurs par multiplication du bacille dans la muqueuse digestive, et les glandes salivaires (8).

Chez les humains, l'infection se manifeste habituellement par une maladie fébrile, une pneumonie ou une hépatite qui habituellement, vont disparaître spontanément.

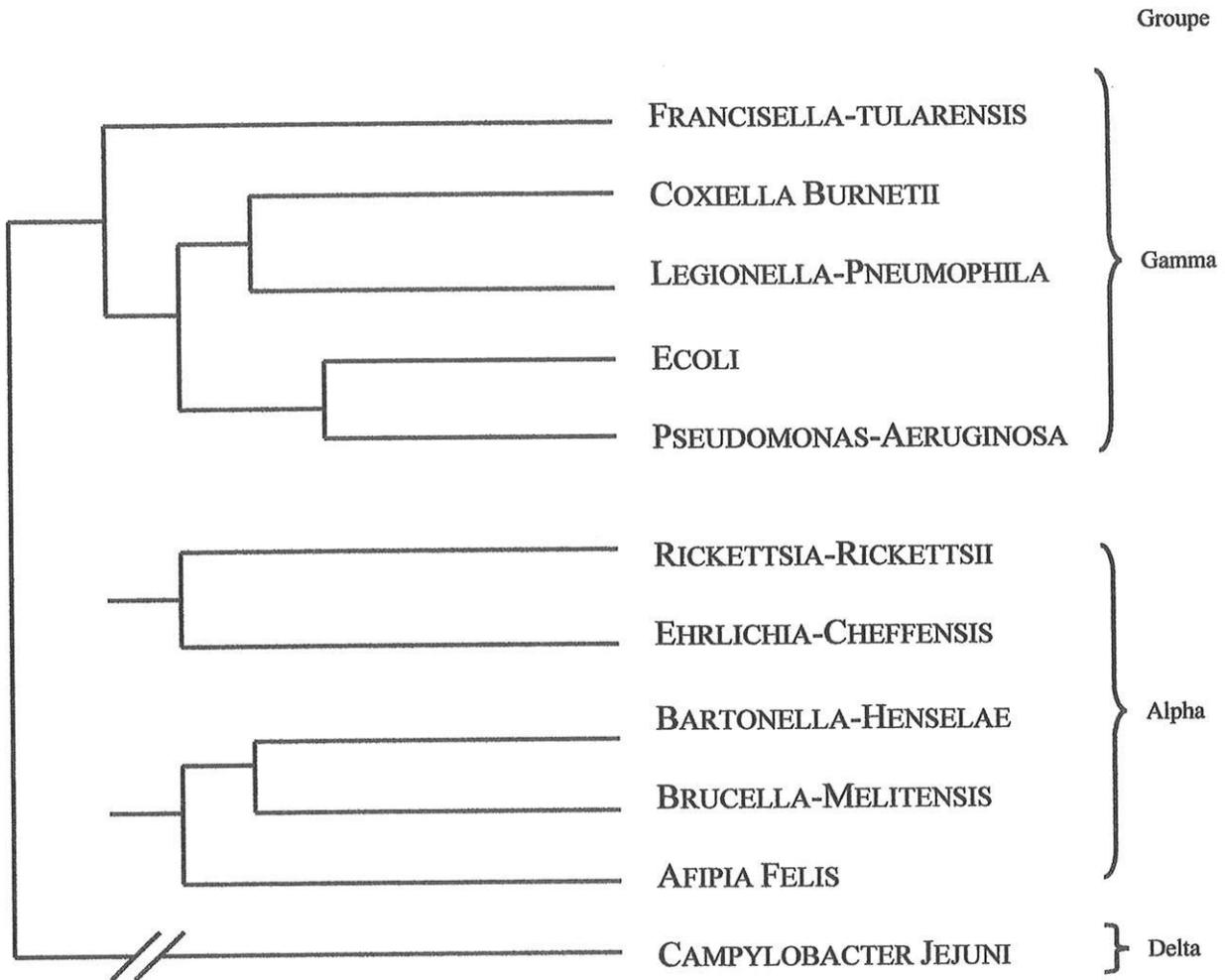


TABLEAU IV

**LES PROTEOBACTERS : CLASSIFICATION SELON L'ETUDE
LA 16EME SEQUENCE D'ARN**

CHAPITRE IV

**CARACTERES
BACTERIOLOGIQUES**

A – Morphologie et structure

Coxiella Burnetii court bacille polymorphe gram négatif, intra cellulaire mesure de 0,2 à 0,4 μm de large et de 0,4 à 1 μm de long (figure 1 p. 21).

Bien que possédant une membrane semblable à celle des autres bactéries gram négatif, il n'est habituellement pas étudié par la technique de Gram, mais par la méthode GIMENEZ.

On connaît 2 phases antigéniques semblables à la variation Rough-Smooth des salmonelles et des brucelles.

- **La phase I** : phase naturelle retrouvée chez les animaux infectés arthropodes et humains.

- **La phase II** : peu infectieuse est obtenue en laboratoire après passage sur œufs embryonnés, sacs vitellins.

La composition en lipopolysaccharides est différente dans ces 2 phases.

Mc CAUL et WILLIAMS ont proposé les termes de « Small cell variant ou S.C.V » et « Low-Cell variant ou L.C.V » pour différencier les 2 types de *coxiella Burnetii* observés dans les cellules infectées.

S.C.V et L.C.V correspondent aux différents stades de développement intra cellulaire.

On les différencie grâce à leur morphologie, leur taille, leur contenu en peptidoglycanes et leur résistance à la pression osmotique. S.C.V est métaboliquement inactive, résistante à la pression osmotique, correspond à la forme extra cellulaire de la bactérie. Elle se lie à la cellule eucaryote pour entrer dans la cellule phagocyte. Après fusion phagolysosomiale, l'activation du métabolisme conduit à la formation de L.C.V, qui correspond à la forme intra cellulaire métaboliquement active du *coxiella Burnetii* (20-3).

B – Culture et croissance

1 – In vitro

Coxiella Burnetii peut se développer dans un grand nombre de cellules : les macrophages d'une souris, les cellules fibroblastiques.

2 – In vivo

Les œufs embryonnés, les animaux de laboratoire (souris, cochon d'Inde) sont utilisés pour la propagation de Coxiella Burnetii.

Chez l'homme et chez les animaux, monocytes et macrophages sont les seules cellules cibles connues.

Les micro organismes utilisent des récepteurs eucaryotes spécifiques pour envahir les cellules hôtes. En phase II les coxiella Burnetii entrent dans les monocytes humains en utilisant le récepteur C.R.B, au contraire en phase I, le coxiella Burnetii bloque l'entrée par le récepteur C.R 3 et se lie aux monocytes humains grâce aux complexes L.R.I et I.A.P.

Les récepteurs utilisés pour chaque phase de coxiella Burnetii ont un rôle crucial dans la survie à l'intérieur des phagocytes.

Après une entrée passive dans les cellules hôtes, le coxiella Burnetii est intégré dans les phagosomes à l'intérieur de cellules eucaryotes, lesquelles fusionnent rapidement pour former des phagolysosomes. Les premiers phagolysosomes fusionnent à leur tour pour former une vacuole unique, où sont mis en évidence des marqueurs lysosomiaux :

- Protéine ATPase.
- Phosphatases acides.
- Glyco-protéines.

Nombre de cas

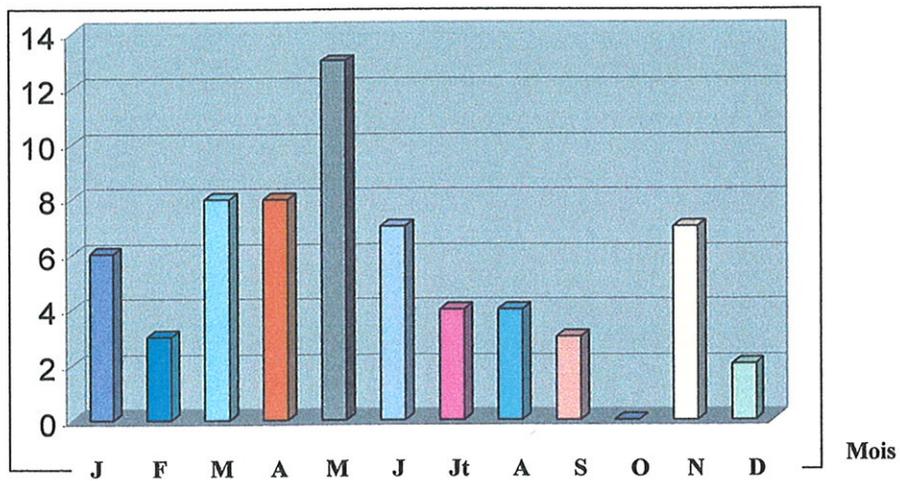


FIGURE 2

ETUDE DE 63 CAS DE FIEVRE Q AIGUË CHEZ DES PATIENTS ADULTES.

REPARTITION SELON LES SAISONS

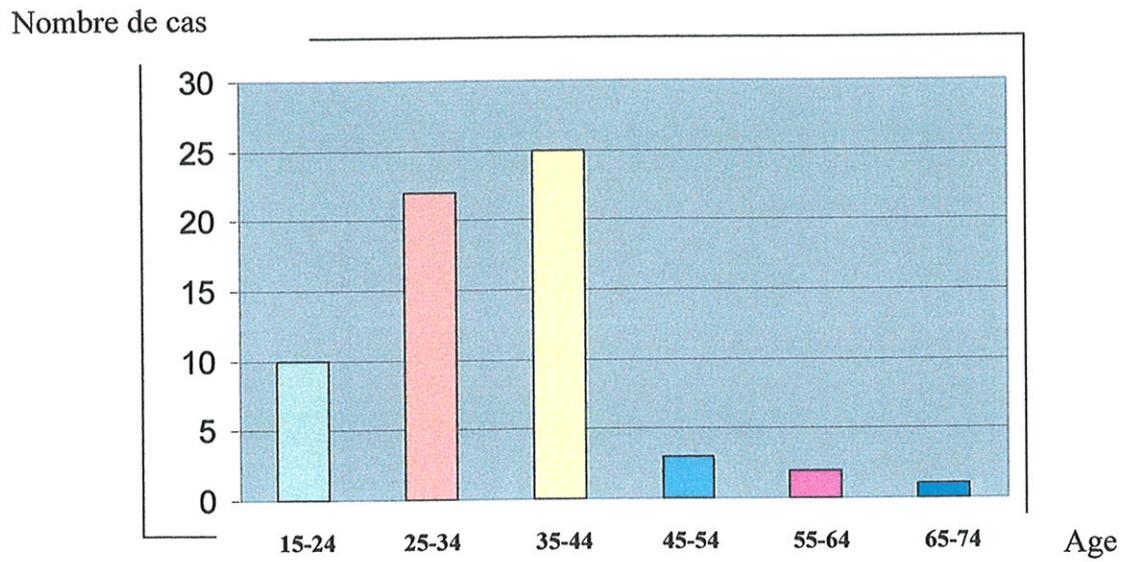


FIGURE 3

ETUDE DE 63 CAS DE FIEVRE Q AIGUË CHEZ DES PATIENTS ADULTES.

DISTRIBUTION SELON L'AGE

CHAPITRE VII

**DIAGNOSTIC DE LA PNEUMONIE
ATYPIQUE PRIMITIVE**

A – Diagnostic clinique

1 – Les symptômes

Le début de la maladie est insidieuse, n'apparaissant qu'après une incubation de 2 à 3 semaines.

Puis une hyperthermie s'installe (88% à 100% des patients) monte jusqu'à un plateau (39° à 40°) en 2 à 4 jours, puis après une durée de 5 à 14 jours, retourne à la normale.

Toutefois chez les patients non traités, cette hyperthermie peut persister 5 à 57 jours. ¼ des patients présente une hyperthermie en 2 phases : la première est décrite ci-dessus, la seconde correspond à une nouvelle hyperthermie toutefois moins importante de façon intermittente durant de 1 à 19 jours.

Simultanément, divers signes apparaissent : (tableau V p. 34)

- des céphalées intenses à prédominance rétro orbitaires (68 à 98 % des cas).
- un sentiment de fatigue (97 à 100 %).
- des myalgies.
- des sueurs.
- une toux non productive.
- des nausées.
- des vomissements.
- des douleurs thoraciques souvent d'origine pleurale.
- une diarrhée.

L'examen physique retrouve souvent peu de signes cliniques. Le plus fréquent est la présence de râles inspiratoires humides (3).

Ces manifestations cliniques peu spécifiques peuvent souvent conduire au diagnostic de pneumonie atypique à mycoplasme, legionella ou chlamydia (tableau VI p. 35).

Enfin, il arrive que la pneumonie atypique reste cliniquement asymptomatique, le diagnostic étant évoqué grâce à la radio pulmonaire, très rarement, elle évolue vers la défaillance respiratoire.

2 – Les formes cliniques différentielles (tableau VII p. 36)

- La pneumonie franche s'oppose à la pneumonie atypique avec un début brutal, des signes cliniques discrets, réagit favorablement à une antibiothérapie précoce.

- La pneumonie d'origine virale : début rapide, non brutal, apparaît en période endémique. Une atteinte rhinopharyngée précède un syndrome grippal, associant une fièvre oscillante (38° à 39°), des frissons, des myalgies, des céphalées.

L'examen clinique est pauvre. L'évolution est bénigne, mais un risque de surinfection bactérienne est fréquent.

- La pneumonie interstitielle diffuse se développe sur un terrain immuno-déprimé (pneumocystose chez un patient HIV positif).

- La pneumonie d'inhalation survient chez la personne âgée, suite à un trouble de la déglutition ou sur un terrain sénile.

D'autres facteurs peuvent intervenir comme l'éthylisme, ou la paralysie du voile.

Les signes cliniques sont révélateurs d'une pneumonie, mais la radiographie pulmonaire permettra d'orienter le diagnostic, même si elle n'est pas toujours réalisable en phase aiguë de la maladie au domicile du patient.

SIGNES	% DES PATIENTS
Fièvre	88-100
Fatigue	97-100
Frissons	68-88
Céphalées	68-98
Myalgies	47-69
Sueurs	31-98
Toux	24-90
Nausées	22-49
Vomissements	13-42
Douleur thoracique	10-45
Diarrhée	5-22
Rash cutané	5-21
Myocardite	0,5-1
Péricardite	1
Meningoencéphalite	1
Décès	1-2

TABLEAU V

**SIGNES CLINIQUES ET COMPLICATIONS CHEZ DES PATIENTS
ATTEINTS DE FIEVRE Q AIGUË**

SIGNES	COXIELLA BURNETII (N = 21)	MYCOPLASMA PNEUMONAE (N = 40)	LEGIONELLA PNEUMOPHILE (N = 14)
Fièvre	95	90	71
Frissons	71	75	29
Douleurs thoraciques	57	43	50
Céphalées	71	60	21
Nausées	38	30	36
Vomissements	24	25	36
Douleur abdominale	5	10	14
Diarrhée	10	5	14
Mal de gorge	14	33	0
Anorexie	81	80	43
Myalgies	43	53	36
Arthralgies	33	30	7
Toux	71	95	71
Toux productive	33	83	43
Confusion	43	18	29
Entrée température > 37°C	90	92	100
Entrée température moyenne	38,4	38,3	38,7
Râles	52	88	89
Ronchi	5	20	29
Rythme respiratoire	24,7	26,5	26,4
Durée moyenne de température	2,2	2,45	4

TABLEAU VI

**COMPARAISON EN % DES SIGNES CLINIQUES CHEZ DES PATIENTS PRESENTANT UNE
PNEUMONIE DUE A : COXIELLA BURNETII – MYCOPLASMA PNEUMONAE –
LEGIONELLA PNEUMOPHILA**

	TABLEAU BACTERIEN	TABLEAU VIRAL
SIGNES GENERAUX	Début brutal Température : 39°C Frissons ⊕⊕	Début progressif Température : 38° à 40°C Frissons modérés
SIGNES FONCTIONNELS	Douleur thoracique Toux productive Expectoration purulente	Signes rhino-pharyngés Toux sèche Céphalées, myalgies
SIGNES PHYSIQUES	Crépitants	Râles bronchiques ou Sous crépitants
BILAN	Hyperleucocytose Hémoculture	Hémoculture Sérologie
SIGNES RADIO	Opacités alvéolaires systématisées homogènes	Opacités Hilifuges Mal systématisées, Infiltrats

TABLEAU VII**FORMES CLINIQUES DES PNEUMOPATHIES COMMUNAUTAIRES**

B – Diagnostic radiologique

Les images radiologiques apparaissent généralement 1 à 10 jours après le début des premiers symptômes de la maladie.

On peut retrouver une localisation aux lobes supérieurs (10) ou aux lobes inférieurs (5) (tableau VIII p. 38) (figure 4 p. 41) et (figure 5 p. 41).

De multiples nodules disséminés sont également observés, allant de quelques millimètres à plusieurs centimètres (figure 6 p. 42).

Quelquefois, on retrouve un épanchement pleural.

La radiographie pulmonaire est réalisée dans un premier temps lors de l'hospitalisation puis d'autres clichés sont réalisés durant la convalescence, après une antibiothérapie adaptée, ce qui permet de suivre l'évolution de la pneumonie à fièvre Q.

L'amélioration des images a toujours un temps de retard par rapport à la guérison clinique. La disparition complète des signes radiologiques peut demander jusqu'à 80 jours (tableau X p. 40).

Le diagnostic différentiel avec les autres pneumonies communautaires n'est pas possible grâce à la radiographie pulmonaire en effet opacités segmentaires, lobaires et épanchements pleuraux sont également présents dans les autres pneumonies.

Par ailleurs, la pneumonie à fièvre Q tend en général à guérir de façon beaucoup plus lente.

Quand une pneumonie lobaire ou segmentaire atteint les lobes supérieurs, les diagnostics de tuberculose ou d'affection fongique peuvent être évoqués.

Le diagnostic de fièvre Q ne peut être uniquement établi que grâce aux résultats biologiques.

	OPACITES LOBAIRES		OPACITES SEGMENTAIRES	
• Lobe supérieur droit	4	(15)	17	(23)
• Lobe moyen droit	7	(27)	5	(7)
• Lobe inférieur droit	4	(15)	20	(27)
• Lobe supérieur gauche	8	(31)	23	(31)
• Lobe inférieur gauche	3	(12)	9	(12)
TOTAL NOMBRE DE LOBES	26		74	
NOMBRE DE ZONES INFECTEES PAR PATIENT				
1	8	(53)	38	(72)
2	4	(27)	11	(21)
3	2	(13)	2	(4)
4	1	(7)	2	(4)
TOTAL NOMBRE DE PATIENTS	15		53	

TABLEAU VIII

**DISTRIBUTION DES OPACITES LOBAIRES ET SEGMENTAIRES CHEZ 68 PATIENTS
PRESENTANT UNE PNEUMONIE A FIEVRE Q
LES CHIFFRES ENTRE PARENTHESE REPRESENTENT LES POURCENTAGES**

ANOMALIES RADIOGRAPHIE	NOMBRE DE PATIENTS	
<ul style="list-style-type: none"> • OPACITES • Lobaires • Segmentaires • Diffuses 	77	(90,5)
<ul style="list-style-type: none"> • NODULES • Micronodules (0,5-0,9 cm) • Macronodules (1,0-2,9 cm) • > 3 cm 	6	(7,1)
<ul style="list-style-type: none"> • SYNDROME INTERSTITIEL • Réticulaire • Réticulonodulaire 	1	(1,2)
<ul style="list-style-type: none"> • ANOMALIES ASSOCIEES • Epanchement pleural • Perte de volume • Augmentation volume • Opacités linéaires • Adénopathies 	15	(7,6)

TABLEAU IX

**ANOMALIES RADIOLOGIQUES RETROUVEES CHEZ 85 PATIENTS PRESENTANT UNE
PNEUMONIE A FIEVRE Q
(LES CHIFFRES ENTRE PARENTHESE REPRESENTENT LES POURCENTAGES)**

	DUREE ENTRE DEBUT SYMPTOME ET LA RADIOGRAPHIE	PATIENTS AVEC AGGRAVATION	AMELIORATION	ETAT STATIONNAIRE
1^{ERE} ETUDE (n = 85)	6,6 ± 5,9			
2^{EME} ETUDE (n = 70)	13,1 ± 10,5	16 (23)	18 (26)	32 (46)
3^{EME} ETUDE (n = 40)	24,2 ± 16,7	4 (10)	21 (52)	8 (20)
4^{EME} ETUDE (n = 18)	26,4 ± 16,5	1 (6)	10 (56)	4 (22)
5^{EME} ETUDE (n = 4)	51,7 ± 31,7	0 (0)	1 (25)	1 (25)

TABLEAU X**SUIVI RADIOLOGIQUE DE 85 PATIENTS AVEC PNEUMONIE A FIEVRE Q**

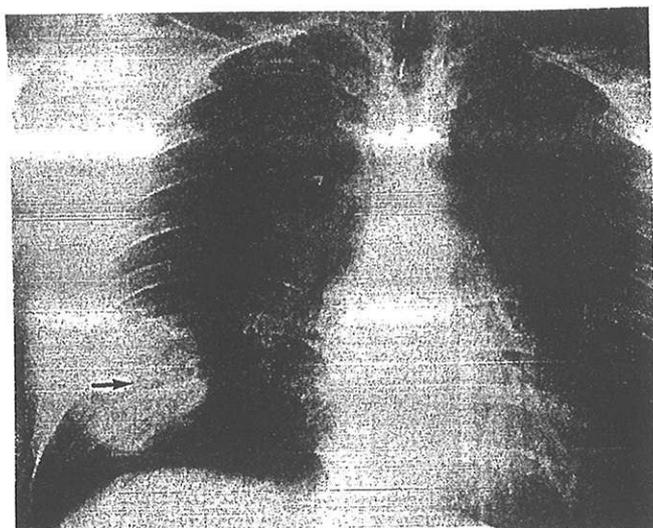


FIGURE 4

**RADIOGRAPHIE PULMONAIRE D'UN JEUNE HOMME DE 19 ANS PRESENTANT
UNE HYPERTHERMIE DEPUIS 3 JOURS, UNE TOUX NON PRODUCTIVE
OPACITE ARRONDIE DU LOBE INFERIEUR DROIT EVOQUANT UNE MASSE TUMERALE**

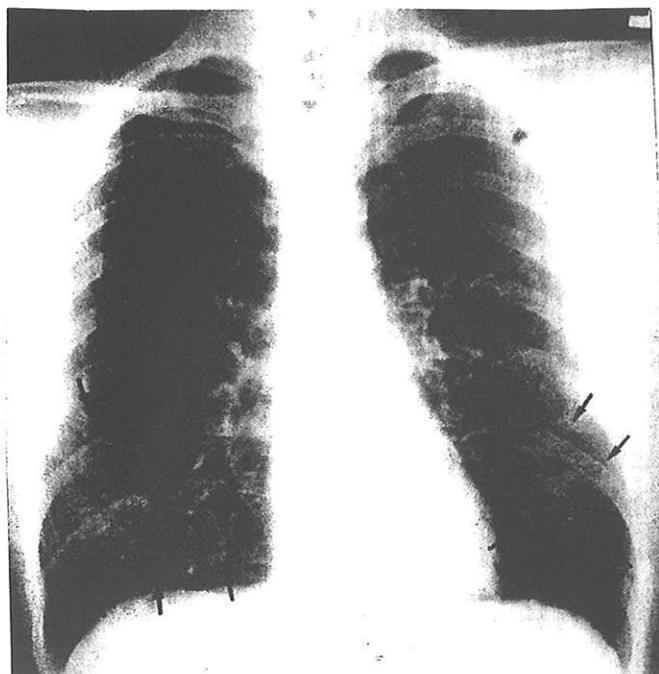


FIGURE 5

**RADIOGRAPHIE PULMONAIRE
PRESENCE D'INFILTRATS ALVEOLAIRES DES LOBES INFERIEURS BILATERAUX
CHEZ UN HOMME DE 51 ANS**

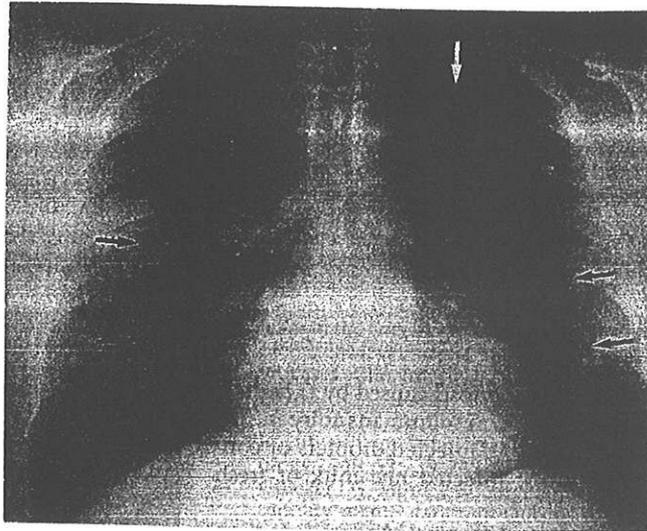


FIGURE 6

**RADIOGRAPHIE PULMONAIRE CHEZ UN HOMME DE 36 ANS PRESENTANT
DEPUIS 10 JOURS UNE FIEVRE, TOUX, DOULEUR THORACIQUE,
MYALGIES MULTIPLES NODULES BILATERAUX**

C – Diagnostic biologique

1 – Méthodes non spécifiques

Les manifestations aiguës de la fièvre Q sont très souvent associées (90 % des cas) à un taux normal de leucocytes chez les patients infectés. Quelquefois, cependant, on peut retrouver une hyper leucocytose ou à l'opposé une leucopénie.

L'hémogramme révèle le plus souvent une thrombocytopénie (25 %).

Des anomalies du bilan hépatique sont les premières manifestations d'une hépatite à fièvre Q.

Toutefois, elles peuvent aussi exister chez les patients atteints de pneumonie. Elles ont été retrouvées chez 85 % des 103 travailleurs d'un abattoir en Australie, et chez 45 % des 164 patients présentant une fièvre Q en Espagne (20).

On note une élévation modérée des transaminases (ASAT et ALAT) : 2 à 10 fois la normale.

On note également une hausse de la bilirubine (9 à 14,3 % des patients), des phosphatases alcalines (27,7 à 57 %), des gamma GT (72 à 75 %), des CPK (29 %), des LDH (33,3 à 40 %) (tableau XI p. 49).

Hématurie et protéinurie ont souvent été rapportées.

Une vitesse de sédimentation supérieure à 50 à la première heure est retrouvée dans 43 à 87,5 % des cas.

Des anticorps incluant les anticorps anti muscles lisses, moins fréquemment des agglutinines froides, des anticorps anti prothrombine et un test de Coombs positif ont été retrouvés chez les patients atteints de façon aiguë.

La présence d'une anémie hémolytique aiguë avec ou sans agglutinines froides ou test de Coombs positif a été également rapportée.

Par ailleurs, des études de biopsies pulmonaires ont montré la présence du cocci bacille à l'intérieur des macrophages alvéolaires (3).

2 – Méthodes spécifiques

a – Isolement et identification du coxiella Burnetii

➤ Prélèvements : ils peuvent être effectués en des endroits extrêmement variés (expectorations humaines, placenta, lait, sang, foie fœtal, broyat de nœuds lymphatiques, liquide pleural, urine, broyat de tiques).

Toutefois le coxiella Burnetii étant un agent extrêmement infectieux (beaucoup de laboratoires ont été infectés par l'agent de la fièvre Q). Les manipulateurs de matériel infecté doivent porter masques et gants.

Peu de laboratoires en raison du risque de contamination et du manque de sensibilité réalisent l'isolement et la mise en culture du coxiella Burnetii.

➤ Culture et identification : le coxiella Burnetii étant un germe strictement intra cellulaire, la culture ne peut avoir lieu en milieu aérobie. Bien que le coxiella Burnetii a été isolé avec succès des cochons dinde, souris et œufs embryonnés de telles techniques sont progressivement abandonnées car elles sont plus hasardeuses que des cultures in vitro.

Le modèle du cochon dinde reste utile quand on veut isoler le coxiella Burnetii à partir d'échantillons contaminés par une autre bactérie. Les échantillons sont injectés au cochon dinde en intra péritonéal, il devient fébrile, est sacrifié au bout de 5 à 8 jours. Le germe est alors identifié par frottis de rate.

Pour la culture *in vitro*, un grand nombre de lignée cellulaire est utilisé :

- des fibroblastes de poumons d'embryon humain (HEL cells) en raison de la grande sensibilité à l'infection par le coxiella Burnetii.

Divers milieux sont utilisés pour la culture du coxiella Burnetii : le sang, du liquide céphalo rachidien, de la moelle osseuse, des valves cardiaques, du matériel de biopsie osseuse ou hépatique, du lait, du placenta.

Les cellules sont inoculées avec un millilitre du milieu de culture, centrifugé pendant une heure à 20°C pour permettre l'adhésion et la pénétration du coxiella Burnetii dans les cellules.

Les cellules inoculées sont ensuite incubées à 37°C dans 5 % de CO₂ pendant 5 à 7 jours.

Le coxiella Burnetii peut ensuite être observé par examen microscopique après méthode de Gimenez ou immunofluorescence.

Les techniques de culture et de biologie moléculaire ayant une faible sensibilité, et ne pouvant être réalisées que dans quelques laboratoires de référence, le diagnostic de la fièvre Q est essentiellement basé sur les méthodes sérologiques.

b – Les examens sérologiques

Le diagnostic sérologique est aisé à établir, il permet le plus souvent de faire la différence entre la phase aiguë et la phase chronique de la maladie.

➤ La fixation du complément (20-17-3-6) très utilisée par le passé. Du sérum inactivé par la chaleur était testé contre la phase I et la phase II des antigènes du coxiella Burnetii. Elle permettait la mise en évidence des Ac de type Ig M et Ig G dirigés contre les Ag du coxiella Burnetii. Un taux d'Ac contre la phase II supérieur à

40 indiquait un diagnostic de fièvre Q aiguë, tandis qu'un taux d'Ac contre la phase I supérieur à 200 indiquait un diagnostic de fièvre Q chronique.

Bien que spécifique, ce test a une faible sensibilité. Par ailleurs des réactions faussement positives dues à une cross réaction avec des Ag d'œufs de poule, ainsi que des résultats faussement négatifs ont été décrits.

Enfin, par cette méthode la séro conversion n'est détectée qu'au bout de 2 à 3 semaines. C'est pourquoi d'autres techniques sérologiques lui sont préférées.

➤ La méthode IFA (micro immunofluorescence acquise) (20).

Technique de référence. Elle ne nécessite que la présence de petite quantité d'Ag. Elle est souvent associée à la technique de fixation du complément.

Des souches de *Coxiella Burnetii* Nimes Miles en phase I ou en phase II sont utilisées comme Ag.

- Des Ag en phase II sont obtenus par croissance du *Coxiella Burnetii* dans des cultures cellulaires.
- Des Ag en phase I sont obtenus à partir de restes de souris infectées.

Des Ac de type Ig G, Ig M ou Ig A peuvent être déterminés.

Les sérums sont dilués à des taux variables.

- Durant la fièvre Q aiguë, la séro conversion est habituellement détectée 7 à 15 jours après le début des signes cliniques, les Ac sont détectés au bout de la 3^{ème} semaine dans 90 % des cas.

- Un taux d'Ac IgG contre la phase II supérieur à 200 et un taux d'Ac IgM contre la phase II supérieures à 50 sont considérées comme significatifs.

- La fièvre Q chronique est caractérisée par la présence d'Ac contre la phase I. Un taux d'Ac IgG contre la phase I supérieur à 800 est hautement significatif d'une endocardite à fièvre Q (tableau XII p. 50).

➤ La méthode ELISA

Des Ac contre la phase I ou la phase II peuvent être détectés. Des valeurs cibles ont été proposées.

- Ac IgG contre phase II supérieure à 1/1,024 et Ac Ig M contre la phase II supérieure à 1/512 sont significatifs d'une fièvre Q aiguë.
- Ac Ig G et Ac IgM contre la phase I supérieurs à 1/128 sont significatifs d'une fièvre Q chronique.

Cette méthode étant difficile à interpréter pour des gens inexpérimentés, elle est peu utilisée.

➤ La microagglutination

Test simple et sensible, il peut détecter des Ac précocement après le début des signes cliniques. Toutefois, de forts taux d'Ag sont nécessaires.

c – Les autres méthodes

- Western Blott, sensible et spécifique mais technique demandant beaucoup de temps.
- Le test d'hémolyse indirecte, sensible et spécifique.
- La radio-immuno essai, seulement pour les laboratoires très équipés.
- L'amplification de l'ADN par une méthode PCR (Polymérase Chain Réaction). Une PCR positive indique la présence d'ADN de laboratoire. Elle permet l'identification de la souche de *Coxiella Burnetii*.

En conclusion, le diagnostic de la fièvre Q est basé principalement sur la sérologie.

Bien que les cross réactions soient les plus grandes sources de confusion lors de l'interprétation des résultats (décrites entre les *coxiella burnetii*, et *légiionella pneumophila*), la séroconversion est définie lorsqu'on constate : (6-20).

- L'apparition d'Ac spécifiques de type IgG avec un taux $> 1/16$ à la phase de convalescence, tandis que le taux d'Ac était nul à la phase aiguë.

ou • Une multiplication du taux d'Ac IgG par 4 entre la phase aiguë et la phase de convalescence dans deux échantillons de sang obtenus à 4 semaines d'intervalle.

ou • La présence d'Ac IgM sans aucun seuil significatif aussi bien à la phase initiale qu'à la face de convalescence.

VALEURS BIOLOGIQUES	% DES PATIENTS
• Taux leucocytes normal	90
• Thrombocytopénie	25
• Elévation transaminase	45-85
• Elévation bilirubine	9-14,3
• Elévation phosphatases alcalines	27,7-57
• Elévation gamma GT	25-75
• Elévation CPK	29
• Elévation LDH	33,3-40
• Elévation créatinémie	29-40
• VS élevée	43-87,5
• Ac anti muscle lisse	65
• Ac antiphospholipides	50

TABLEAU XI

VALEURS BIOLOGIQUES CHEZ DES PATIENTS PRESENTANT UNE FIEVRE AIGUË

TAUX AC PHASE III		TAUX AC PHASE I	DIAGNOSTIC
IgG $\leq 1/100$ $\geq 1/200$	IgM $\geq 1/50$	 $\geq 1/80$ $\geq 1/16$	Fièvre Q improbable Fièvre Q aiguë (100 % probabilité) Fièvre Q chronique (98 %) Fièvre Q chronique (100 %)

TABLEAU XII**PROBABILITE DE DIAGNOSTIQUER UNE FIEVRE Q EN FONCTION DU TAUX D'AC**

CHAPITRE VIII

**LES MANIFESTATIONS
EXTRA PULMONAIRES**

A – Dans la fièvre Q aiguë

1 – Manifestations hépatiques

En France, où la contamination par le coxiella Burnetii a lieu principalement en milieu rural, une prédominance de la fièvre Q avec manifestations hépatiques a été constatée.

Le mode de contamination est souvent par voie digestive avec injection de lait cru, de fromage frais (6).

Les auteurs décrivent la présence d'une hyperthermie associée à divers signes cliniques : des céphalées (60 %), des frissons (63,3 %), des arthralgies et myalgies (56,7 %), une hépatomégalie (73,3 %), une splénomégalie (20,3 %), plus rarement des nausées ou vomissements (16,7 %), une diarrhée (20 %), un ictère (6,7 %) (tableau XIII p. 55).

Quelquefois, on peut palper une masse au niveau de l'hypocondre droit.

Une biopsie hépatique montre la présence d'un granulome non spécifique, ou au contraire d'un granulome en forme de « doughnut » (ou beignet) à centre clair entouré de fibrine et de cellules inflammatoires (6-14) (figure 7 p. 56).

La biologie permet de retrouver une augmentation des transaminases (ASAT et ALAT) ainsi que des phosphatases alcalines.

On constate également la présence d'auto anticorps :

- Ac anti muscle lisse – Ac anti cardiolipides.
- Ac anti phospholipides – Ac anti nucléaire.
- Ac anti coagulant circulant.

2 – Manifestations cardiovasculaires

a – La myocardite

De façon inconstante, on retrouve une tachycardie, une hypoxie, une défaillance cardiaque qui peut être mortelle.

Les auteurs décrivent un cas de myocardite fulminante chez un jeune homme de 15 ans qui présentait un dysfonctionnement cardiaque avec une hyperthermie et est décédé au bout de 2 mois malgré une transplantation cardiaque et une biantibiothérapie, par défaillance de plusieurs organes.

Le diagnostic peut être évoqué devant les anomalies à l'électrocardiogramme. On peut retrouver : une tachycardie sinusale, un bloc auriculo ventriculaire du 1^{er} degré, des extrasystoles auriculaires, un flutter auriculaire. Le diagnostic de certitude est fait grâce à la culture du *coxiella burnetii* à partir de biopsies myocardiques, la révélation de la présence du *coxiella burnetii* se fait ensuite par immunohistologie (6-17).

b – La péricardite

Cliniquement, on constate la présence d'une hyperthermie associée à une douleur thoracique. L'électrocardiogramme montre des anomalies de l'onde T.

L'échocardiographie montre un épanchement péricardique.

L'évolution est spontanément favorable (20-24).

3 – Manifestations neurologiques

Le tableau clinique peut être extrêmement varié : agitation, délire, syndrome sensitif profond, syndrome sensitif superficiel, ataxie cérébelleuse.

Les étiologies les plus fréquemment retrouvées sont : l'encéphalite, la méningo encéphalite, l'encéphalomyélite.

L'examen du liquide céphalorachidien montre une hyperprotéinorachis, avec une concentration normale en glucose (23) (figure 8 p. 56).

4 – Manifestations ophtalmologiques

Devant une hyperhémie conjonctivale, le fond d'œil réalisé peut retrouver :

- une rétinite, une chorioretinite, une choroïdite, une névrite optique rétro-bulbaire (19).

5 – Manifestations cutanées

Chez 5 à 21 % des patients, présence d'un exanthème avec lésions maculaires roses, papules rouges purpuriques siégeant au niveau du tronc (20).

6 – Autres manifestations

Quelques cas ont été rapportés : thyroïdite-pancréatite.

Manifestations génitales : épидидymite, orchite, priapisme.

	PNEUMONIE N = 26	HEPATITE N = 30
<u>Conditions de vie</u>		
- Contact avec animaux domestiques	10 (37,1)	17 (62,9)
- Consommation d'alcool	13 (50)	11 (36,7)
- Bronchite chronique	8 (30,8)	1 (3,3)
<u>Aspects cliniques</u>		
- Intervalle entre début des symptômes et diagnostic en heure	109,5 ± 58,7	269,5 ± 169,3
- Fièvre	26 (100)	30 (100)
- Céphalées	17 (65,4)	18 (60)
- Sueurs	18 (69,2)	19 (63,3)
- Douleurs thoraciques	14 (53,8)	4 (13,3)
- Toux	14 (53,8)	8 (26,6)
- Arthralgies ou myalgies	12 (47,1)	17 (56,7)
- Hépathomégalie	12 (46,1)	22 (73,3)
- Splénomégalie	8 (30,7)	6 (20,0)
- Nausées et/ou vomissements	2 (7,7)	51 (6,7)
- Diarrhée	1 (3,8)	6 (20)
- Jaunisse	1 (3,8)	2 (6,7)
- Douleurs abdominales	1 (3,8)	4 (13,3)
- Rash	0 (0)	1 (3,3)

TABLEAU XIII

CONDITIONS DE VIE ET MANIFESTATIONS CLINIQUES CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE FIEVRE Q AIGUË : COMPARAISON ENTRE LA PNEUMOLOGIE ET L'HEPATITE.

LES CHIFFRES ENTRE PARENTHÈSE CORRESPONDENT AUX % POUR CHAQUE GROUPE

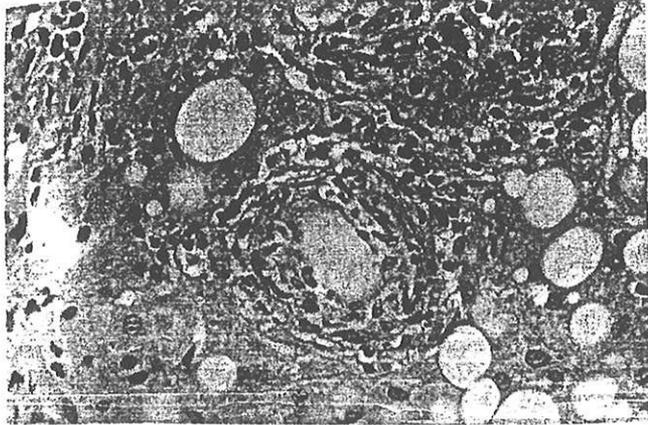


FIGURE 7

GRANULOME HEPATIQUE CHEZ UN PATIENT PRESENTANT UNE HEPATITE A FIEVRE ρ_1
APPARENCE EN « DOUGHNUT », AVEC UN CENTRE CLAIR ENTOURE DE CELLULES
INFLAMMATOIRES. GROSSISSEMENT X 250.

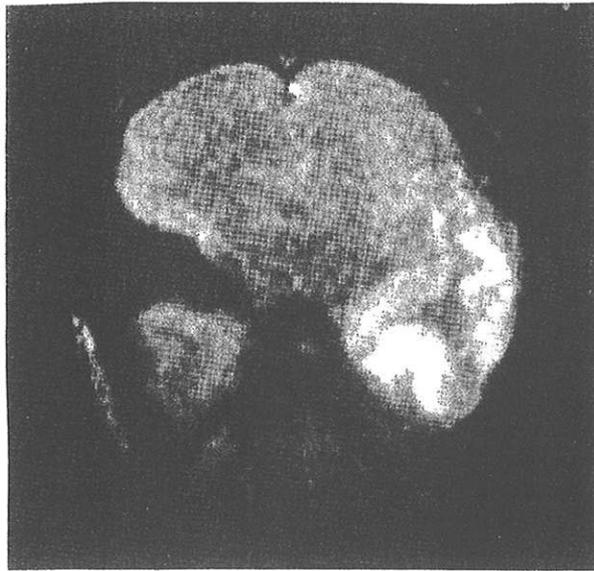


FIGURE 8

MENINGO ENCEPHALITE VUE PAR RESSONNANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE

B – La fièvre Q chronique

1 – L'endocardite

C'est la manifestation principale (60 à 70 % des cas) non traitée, elle peut conduire au décès. Elle apparaît principalement chez les patients présentant des défaillances des valves cardiaques aortiques ou mitrales.

Les études récentes ont montré que l'endocardite sur prothèses valvulaires apparaît peu fréquemment chez l'homme de plus de 40 ans.

Il a été constaté un rôle très important de l'immuno-dépression (transplantation d'organes, cancer, lymphome, insuffisance rénale chronique). Ces patients présentent en effet une inflammation chronique des valves cardiaques, ou prennent fréquemment des drogues cardio-toxiques.

Cliniquement, le patient peut présenter des signes généraux : hyperthermie bien tolérée, malaise, faiblesse, fatigue, anorexie, amaigrissement.

67 % des patients ont des signes cardiaques : dyspnée, œdème aigu pulmonaire, angor, palpitations.

La radio pulmonaire montre une cardiomégalie, l'électrocardiogramme : une arythmie avec hypertrophie ventriculaire.

L'échographie cardiaque par voie transthoracique montre des végétations cardiaques chez 12 % des patients, l'échographie par voie transoesophagienne montre des anomalies dans le fonctionnement des valves cardiaques.

D'autres manifestations sont également possibles – hippocratismes digitaux (37 %), rash purpurique des extrémités et des muqueuses (11 %), une atteinte rénale avec hématurie pouvant conduire à une insuffisance rénale chronique.

Les manifestations cliniques conduisant au diagnostic d'endocardite à fièvre Q sont inconstantes et non spécifiques, dans la majorité des cas le diagnostic est établi après plusieurs mois, voire années.

Les signes qui devraient évoquer le diagnostic sont : une insuffisance rénale chronique, une hépato ou une splénomégalie chronique, une éruption chronique, une augmentation des transaminases, une hyperthermie post-opératoire, un syndrome infectieux chronique non expliqué.

L'évolution est fonction du temps qu'il a fallu pour poser le diagnostic, des critères stricts ont été établis, et sont utilisés dans le monde entier. Ce sont les critères de DUKCS. On les divise en critères majeurs (un d'entre eux et l'isolement d'un micro organisme typique d'une endocardite à partir de 2 cultures de sang ou de végétations), et en critères mineurs (hyperthermie, valvulopathies...)

Les examens biologiques peuvent montrer un syndrome inflammatoire, avec augmentation de la vitesse de sédimentation, des gammaglobulines (pic monoclonal en Ig G, Ig M, Ig A), une anémie, une thrombocytopénie, une altération des fonctions hépatiques, augmentation des ASAT et ALAT, des LDH, des CPK, la présence de facteurs rhumatoïdes, d'immuns complexes circulants, de cryoglobulines, d'Ac anti muscles lisses, d'Ac anti mitochondriaux, Ac anti nucléaires (figure 9, p. 61).

2 – Manifestations ostéoarticulaires

Ostéomyélite et ostéoarthrite sont plus fréquemment retrouvées chez des enfants souffrant de coxite, de spondylodiscite mais aussi chez des adultes immuno-déprimés ou possédant des prothèses articulaires (20).

3 – Infection pulmonaire chronique

Retrouvée très rarement, c'est la fibrose pulmonaire. L'examen histologique révèle la présence dans les poumons de cellules mononuclées obstruant les bronchioles, infiltrant les alvéoles et le septum (6).

4 – Le syndrome de fatigue chronique

Cette manifestation apparaît après une fièvre Q aiguë. Elle a été étudiée en Australie chez des travailleurs d'un laboratoire qui ont présenté, suite à une infection par la fièvre Q aiguë, une asthénie, des arthralgies, myalgies, fasciculations musculaires, troubles visuels, sueurs et bradycardie.

Le diagnostic différentiel entre le syndrome de fatigue chronique et la fièvre Q chronique est fait grâce à la sérologie qui montre l'absence d'un taux élevé d'Ac anti phase I du coxiella Burnetii.

5 – La fièvre Q durant la grossesse : les manifestations possibles

Au 3^e trimestre de la grossesse, l'infection à coxiella burnetii peut entraîner :

- un avortement spontané, une mort fœtale, un accouchement prématuré.

Les effets possibles sur l'enfant :

- anencéphalie, malformation de la face, cardiopathies congénitales, spina-bifida, hypotrophie pondérale néonatale (13).

La cause de cette atteinte fœtale est inconnue. L'hypothèse a été faite que des immuns complexes circulants pouvaient entraîner une thrombose vasculaire, qui conduisait à une déficience du placenta (20).

Des études faites par immunohistologie, méthode PCR sur des tissus de fœtus avortés ont montré la présence de *Coxiella burnetii*.

La plupart des femmes infectées présentent une hyperthermie, une thrombocytopénie. La grossesse est la condition idéale pour le passage à la chronicité. Les facteurs de risques principaux sont le contact avec ovins, caprins, bovins mais également chiens et chats.

La fièvre Q pourrait être ajoutée aux autres agents étiologiques d'infection utérine qui, additionnée à la morbidité et la mortalité, sont regroupés sous le nom de TORCH (**T**oploxasme – **O**thers : listéria, hépatite B, HIV – **R**ubéole – **C**MV – **H**erpès).

La sérologie de la fièvre Q devrait être systématiquement réalisée chez une femme enceinte présentant une hyperthermie, une pneumonie, une hépatite, une thrombocytopénie, un avortement spontané, une délivrance de prématuré. De même, elle devrait être réalisée chez la femme enceinte présentant une fièvre aiguë en raison du risque d'évolution vers la chronicité. Ainsi que chez la femme déjà infectée qui devient enceinte, en raison du risque de résurgence de la maladie et de la contamination fœtale (20).

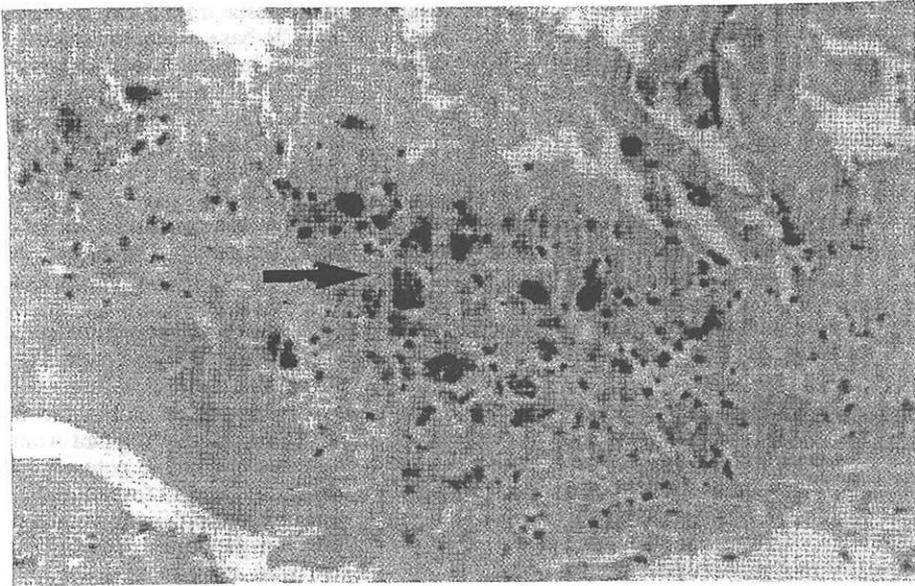


FIGURE 9

**ENDOCARDITE A FIEVRE Q
ÉTUDE IMMUNO HISTO CHIMIQUE DE VALVES CARDIAQUES REVELANT
LA PRESENCE DE COXIELLA BURNETII. X100**

CHAPITRE IX

LE TRAITEMENT

A – Traitement curatif

Les études réalisées in vitro ont montré la résistance naturelle du *Coxiella burnetii* aux β lactamines. La mise en place du traitement adapté dépendra des données épidémiologiques et sérologiques obtenues à partir des malades, des facteurs de risque, et de l'acceptabilité des antibiotiques.

1 – Fièvre Q aiguë

Le diagnostic sérologique de confirmation est très souvent effectué chez des patients en phase de convalescence. L'évolution clinique de l'efficacité des antibiotiques et les études sont rares. Le traitement devrait être débuté les 3 premiers jours.

Très souvent, un traitement empirique est administré aux patients atteints de pneumopathie avant même d'avoir la preuve diagnostic d'une infection à *Coxiella burnetii* (schéma I p. 67).

Une étude randomisée (6) a montré l'efficacité de l'administration de 500 mg 4 fois par jour de tétracycline, avec une diminution de la durée de la température de 50 %.

Une autre étude comparative a révélé que la durée moyenne de l'hyperthermie sans traitement est de 3,3 jours, avec tétracycline de 2 jours, et avec 100 mg x 3 de doxycycline 1,7 jours (20).

La doxycycline est donc devenue le traitement préféré de la fièvre aiguë, à la dose de 200 mg par jour durant 14 jours, toutefois, elle ne devrait être administrée que chez les patients présentant une intolérance gestrique aux tétracyclines.

De plus, elle est contre-indiquée chez la femme enceinte, et l'enfant de moins de 8 ans (25).

Les fluoroquinolones (ofloxanine – pefloxacine) nécessitent 14 à 21 jours de traitement, elles sont également contre-indiquées chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 8 ans, mais restent une bonne alternative en cas de méningoencéphalite, car elles pénètrent le liquide céphalorachidien.

Les macrolides sont utiles chez la femme enceinte et l'enfant. L'érythromycine utilisée dans la pneumonie à *Coxiella burnetii* amène une amélioration clinique et une apyrexie en 4 jours de traitement, toutefois elle reste inefficace dans les pneumonies sévères.

Dans le cas de l'hépatite à fièvre Q, des études ont montré l'intérêt d'associer de la prednisolone à l'antibiothérapie. En effet, un homme de 50 ans présentant une hyperthermie, un syndrome inflammatoire avec vitesse de sédimentation supérieure à 100 la 1^{ère} heure, malgré de la doxycycline, a montré une amélioration progressive de son état clinique et biologique grâce à l'association prednisolone – doxycycline.

Un traitement de base ne doit pas être exclus : repos au lit, antipyrétique, et oxygénothérapie, si besoin corticoïdes en cas d'insuffisance respiratoire.

2 – Fièvre Q chronique

Beaucoup de patients atteints d'une endocardite à fièvre Q non traités sont décédés.

L'évolution lente peut durer plusieurs années.

Diverses études ont montré que des antibiotiques, même en combinaison, (tétracycline et lincomycine ou cotrimoxazole et rifampicine, fluoroquinolones efficaces in vitro, mais peu utilisées in vivo en raison de leurs interactions avec les anticoagulants oraux prescrits chez ces patients, présentent des problèmes valvulaires) ou sur des périodes prolongées ne peuvent traiter des patients infectés chroniques. Ceci peut s'expliquer par l'acidité du phagolysosome du *Coxiella burnetii* qui entraîne un manque d'activité bactéricide des antibiotiques.

Une combinaison doxycycline – chloroquine a été utilisée avec succès, ceci pour une durée de 18 mois afin de prévenir les rechutes (obtention d'un taux d'Ac en phase I IgG ou Tg inférieur à 200). On est amené à adapter la dose de chloroquine en

fonction de la tolérance, souvent ces doses diminuent au fur et à mesure des mois.

Si cette association ne peut être utilisée, on recommande un traitement par doxycycline et ofloxacine pour une durée de 3 ans.

Le remplacement valvulaire a été également proposé comme traitement en association avec l'antibiothérapie. Toutefois, il ne devrait être proposé qu'aux patients présentant des complications hémodynamiques. Les études ont montré que la chirurgie ne peut éradiquer l'endocardite.

B – Traitement préventif

1 – Chez l'animal (2-19)

- La prophylaxie sanitaire : aucune législation n'est prévue pour la fièvre Q chez les animaux.

- La prophylaxie défensive : le dépistage sérologique systématique des animaux nouvellement introduits, si le taux d'infection est faible, il faut isoler et abattre les sérologiquement positifs.

La manipulation des rongeurs à statut immunitaire inconnu doit entraîner le port de gants et de masque.

L'utilisation d'acaricides et d'insecticides sur les rongeurs parasités avec désinfections régulières et draconiennes des cages.

- La prophylaxie offensive : dans les élevages bovins contaminés, le vêlage doit avoir lieu en boxes séparés, les placentas doivent être trempés dans de la chaux chlorée à 3 %, et enterrés à 50 cm de profondeur, les taureaux à sérologie positive ne doivent pas être utilisés pour la reproduction.

Dans les foyers enzootiques, le lait doit être bouilli.

- La prophylaxie médicale : l'oxytétracycline administrée aux vaches gestantes non vaccinées limite le nombre de cas cliniques au sein d'un troupeau contaminé.

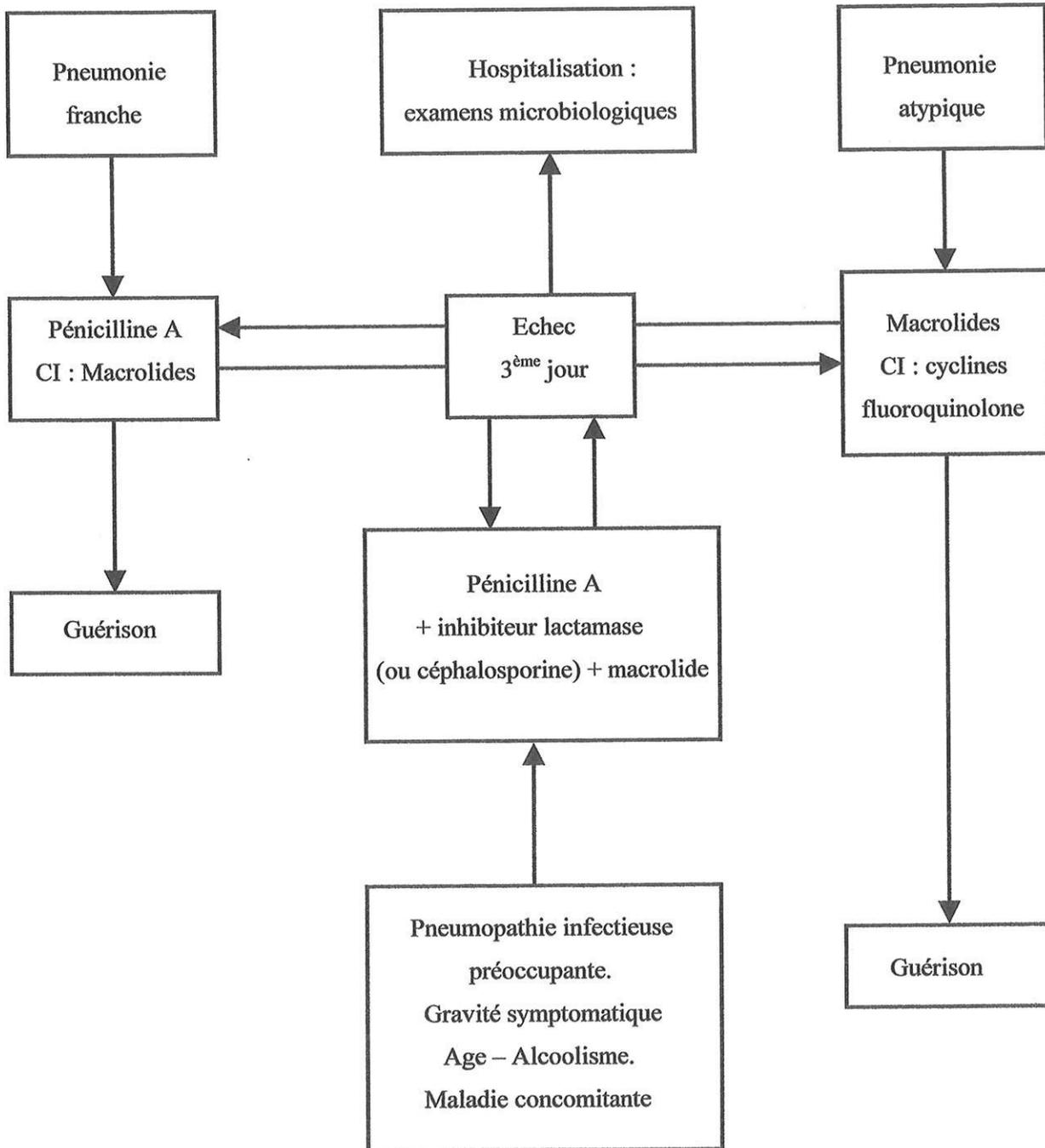
- La vaccination : utilisation chez les bovins de vaccins inactivés au formol en phase I ou II.

2 – Chez l'homme

- Prévention individuelle : le port de masque devrait être systématique pour le nettoyage des cages et le changement des litières.

- Prévention médicale : pour tout le personnel, sérodiagnostic systématique si apparition d'un cas. La maladie humaine est souvent susceptible de passer inaperçue, si elle répond aux conditions requises par le tableau n° 53 du régime général, elle peut être reconnue maladie professionnelle.

- La vaccination : un vaccin inactivé au formol en phase I est prévu pour le personnel des laboratoires étudiant la fièvre Q, ainsi que pour toutes les autres personnes professionnellement exposées (1).



SCHEMA I

STRATEGIE THERAPEUTIQUE CONCERNANT
LES PNEUMOPATHIES COMMUNAUTAIRES

CHAPITRE X

**PRONOSTIC
ET EVOLUTION**

L'évolution de la pneumonie atypique primitive est presque toujours favorable, même si cette amélioration peut paraître lente.

L'hyperthermie, premier symptôme de la maladie, monte jusqu'à un plateau de 39°C en 2 à 4 jours, puis après une durée de 5 à 14 jours retourne à la normale.

La disparition totale des signes radiologiques peut demander jusqu'à 80 jours.

Le suivi de l'infection respiratoire doit comporter la réalisation de clichés radiologiques chaque semaine jusqu'à obtention d'une image pulmonaire normale.

L'amélioration clinique et radiologique est effective sous traitement antibiotique, le plus souvent par l'utilisation des tétracyclines ou de la doxycycline, on peut donc conclure du caractère bénin de l'infection à *coxiella burnetii*.

Cependant, il peut exister une aggravation de la maladie avec apparition d'un syndrome de détresse respiratoire entraînant l'hospitalisation du malade en unités de soins intensifs. La sévérité de l'infection à *coxiella burnetii* est fonction du terrain, de la sévérité de l'atteinte pulmonaire et de l'importance des manifestations extra pulmonaires (décès de patients présentant une méningoencéphalite, ou une endocardite (20).

Le choix erroné d'un antibiotique ou une trop faible posologie expliquent la non erradication d'un germe pathogène.

Le syndrome de détresse respiratoire est lié à une majoration des atteintes extra-thoraciques – 75 % des patients qui présentent une détresse respiratoire ont une autre pathologie associée.

Les signes de gravité respiratoire sont les suivants : age > 50 ans, hypertension artérielle < 90 mn Hg, tachycardie > 120/min, fréquence respiratoire > 30/min, hyperthermie (39°-40°C), signes neurologiques (confusion) et signes urinaires (oligurie). (7)

Différents scores ont été établis, on peut citer celui de Mac Fine, qui est basé sur la clinique et la présomption des bactéries incriminées. (tableau XVI, p. 71).

L'existence de formes graves parfois mortelles, la possibilité de rechutes ou le passage à la chronicité (endocardite avec mortalité dans 25 à 40 % des cas, femmes enceintes, sujets immuno-déprimés), imposent la mise en route d'un traitement antibiotique de façon précoce.

SEMÉIOLOGIE	SCORE
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Terrain</u> <ul style="list-style-type: none"> + Age > 65 • <u>Clinique</u> <ul style="list-style-type: none"> + Douleur thoracique + Atteinte fonctions supérieures + Altérations fonctions vitales <ul style="list-style-type: none"> - TA systolique < 90 - Pouls > 120 - Polypnée > 30 • <u>Pathologies associées</u> <ul style="list-style-type: none"> - Néoplasie • <u>Etiologie à risque élevé :</u> <ul style="list-style-type: none"> Staphylocoque – BGN – Pneumonie sur Obstacles – Pneumonie de déglutition 	<p>+ 1</p> <p>- 2</p> <p>+ 2</p> <p>+ 2</p> <p>+ 4</p> <p>+ 2</p>

Classe I score < 0	}	Risque mortalité modéré
Classe II score = 0		
Classe III (1 à 4)	}	Risque mortalité élevé
Classe IV (5 à 7)		
Classe V (8 à 11)		

TABLEAU XVI

**EVOLUTION D'UN SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE
(AMERICAN JOURNAL OF MEDECIN 1990) SCORE DE M. FINE**

CHAPITRE XI

**OBSERVATIONS
ET COMMENTAIRES**

A – Observations

• PATIENT 1

Une femme de 50 ans est hospitalisée en pathologie respiratoire durant 8 jours pour suspicion d'embolie pulmonaire.

Cette patiente devait en fait être hospitalisée en chirurgie digestive pour bénéficier d'une cholécystectomie à froid, lorsque brusquement elle a présenté une douleur basi thoracique associée à une dyspnée.

Une scintigraphie pulmonaire est alors réalisée, elle permet de retrouver un défaut perfusionnel sans défaut ventilatoire. Elle est adressée en pathologie respiratoire pour confirmation d'embolie pulmonaire et bilan étiologique.

Dans ses antécédents, on note une ménopause avec traitement hormonal substitutif, une hypertension artérielle et une obésité.

A l'entrée dans le service, elle ne présente pas d'altération de l'état général, est apyrétique non dyspnéïque, non cyanosée, n'a pas de douleur thoracique, à l'auscultation le murmure vésiculaire est perçu, il n'y a pas de foyer ni de syndrome pleural. L'examen cardiovasculaire ne retrouve aucun signe fonctionnel.

Le bilan réalisé retrouve :

- un écho-doppler veineux normal, une échographie abdomino pelvienne normale.

- un scanner thoracique et spirale retrouve un défaut au niveau de la bifurcation de l'artère pulmonaire gauche, associé à un foyer de pneumopathie lobaire inférieur gauche.

- la numération formule sanguine retrouve une hyperleucocytose à 10 700, un syndrome inflammatoire avec une CRP à 22.

- Les gaz du sang montrent une hypocapnie à 35,9 mn de Hg, et une hypoxémie à 70,3 mn de Hg.

La patiente est mise sous Héparine à la seringue électrique (300 mg par 24 heures), avec au troisième jour relais par anticoagulant oral.

Un traitement antibiotique (amoxicilline et acide clavulanique, 3 grammes par 24 heures) lui est également administré. L'évolution dans le service est rapidement favorable, la patiente ressort au bout de 8 jours avec un TP à 50 %, et une INR à 1,90.

Les résultats des sérologies faites durant cette hospitalisation sont obtenus quelques jours plus tard, et montrent la présence d'une infection active à coxiella Burnetii.

Un traitement par clarythromycine est immédiatement débuté pour une durée moyenne de 10 jours, on demande également la réalisation d'une échographie cardiaque à la recherche d'une endocardite.

Trois semaines plus tard, alors qu'elle était en chirurgie, elle est revue en consultation pneumologique, l'état général est bon, la sérologie retrouve IgG à 1/64, IgM négatif, et IgA positif.

Un mois plus tard, la patiente va mieux, mais l'auscultation pulmonaire est toujours perturbée, la radiographie pulmonaire ne retrouve pas de foyer. Elle est traitée par josamycine.

Quatre mois après sa sortie, une nouvelle sérologie retrouve IgG : 1/64, IgM négatif et IgA positif. Les globules blancs sont à 11 900 par mn^3 . D'après les bactériologistes, ces chiffres sont le témoin immunologique d'un contact avec les rickettsioses.

• PATIENT 2

Une femme de 34 ans sans profession est hospitalisée en pathologie respiratoire durant 13 jours pour douleur basi thoracique droite d'apparition brutale avec dyspnée, hyperthermie à 38°C, hémoptysie de faible abondance.

Dans ses antécédents : pneumothorax droit 2 ans plus tôt, prise d'oestrogénique, tabagisme évalué à 18 paquets-années.

L'examen clinique retrouve quelques crépitants de la base pulmonaire droite, pas de signe de phlébite des membres inférieurs.

La radiographie pulmonaire montre un foyer parenchymateux lobaire inférieur droit associé à un petit épanchement pleural droit.

On suspecte alors une embolie pulmonaire. L'angiopneumographie réalisée est normale.

Les examens biologiques montrent des D-dimères positifs à 0,5 µg/ml, une hyperleucocytose à 15 500 par mm³, un syndrome inflammatoire avec une VS à 80 à la 1^{ère} heure, 90 à la 2^{ème} heure, une CRP à 103. La fonction rénale est normale.

Le bilan hépatique est perturbé : TGO à 75 UI/l (normale inférieure à 35), TGP à 112 UI/l (normale inférieure à 50).

En raison des données cliniques, biologiques et radiologiques, le diagnostic d'embolie pulmonaire est conservé.

La patiente est mise sous héparine à la seringue électrique avec relais par anticoagulant oral.

L'évolution est rapidement favorable avec retour à l'apyrexie au 7^{ème} jour.

Toutefois, la perturbation biologique persiste et s'aggrave avec TGO à 107, TGP à 223 au 4^{ème} jour.

La fibroscopie bronchique, l'échographie abdominale et pelvienne sont normales.

On ne retrouve pas d'Ac anti noyaux.

Un traitement antibiotique associant amoxicilline et ofloxacine est réalisé durant quelques jours relayé par amoxicilline et acide clavulanique.

Les sérologies réalisées à la recherche de *Coxiella Burnetii* sont positives avec IgG = 1/640, IgM positif et IgA positif.

Bien que le résultat n'ait pas de valeur sur un seul prélèvement, et malgré l'absence de risque professionnel en raison du risque d'endocardite, un traitement par doxycycline est instauré pour une durée de 3 semaines.

Quinze jour plus tard, elle est revue en consultation et présente une petite douleur basi thoracique droite.

L'auscultation est normale, il n'y a pas de syndrome infectieux, l'échographie cardiaque est normale.

La sérologie montre IgG à 1/320, IgM positif et IgA négatif.

Aucune étiologie n'a été retrouvée à cette embolie pulmonaire, il n'a pas été établi de preuve de relation avec l'infection à *Coxiella Burnetii*.

• PATIENT 3

Un homme de 23 ans, étudiant en lycée agricole en France depuis 4 mois (originaire de Mayotte) est hospitalisé en pathologie respiratoire durant 6 jours pour hyperthermie brutale (2^{ème} épisode identique depuis son arrivée en France).

Le lendemain de cette hyperthermie, il ne présente pas de syndrome infectieux, ni de syndrome tumoral hématopoïétique.

La radiographie pulmonaire retrouve une pneumopathie douteuse du sommet droit.

La recherche de paludisme est négative.

Le patient est gardé quelques jours en observation, très vite il est apyrétique.

A l'entrée, la biologie montre un TP à 19 % qui, très vite, augmente.

Un surdosage accidentel en anticoagulant est évoqué, mais apparemment il ne semble pas avoir pris de produit toxique.

La sérologie hépatique est négative, la coproculture aussi.

L'échographie abdominale est normale, ainsi que la fonction rénale et le bilan hépatique.

La numération formule sanguine montre une éosinophilie limite.

Une semaine plus tard, il est revu en consultation. La sérologie à la recherche de *Coxiella Burnetii* est positive avec IgG = 1/320, IgM positif, IgA positif. Elle est demandée de façon systématique, en raison du contact avec divers animaux, et de la présence sur la radiographie pulmonaire d'un aspect de pneumopathie atypique.

Quinze jours plus tard, nouvelle consultation, la radiographie pulmonaire s'est normalisée, la sérologie montre : IgG = 1/64, IgM et IgA positifs.

• PATIENT 4

Une patiente de 43 ans, foraine de profession, voit son médecin traitant pour frissons, sueurs, myalgie, toux sèche ; elle est mise sous macrolides.

Cinq jours plus tard, son état s'aggrave avec apparition d'une dyspnée à l'effort.

La patiente est hospitalisée dans le service de pneumologie.

A l'entrée, elle présente une hyperthermie à 38°C associée à une asthénie et une toux grasse.

A l'interrogatoire, on ne retrouve pas de notion de morsure de tique, mais par contre la présence d'un chien et un contact récent durant un mois et demi avec une perruche.

L'auscultation pulmonaire ne retrouve pas de signe en foyer, pas de crépitant ni de sibilant, aucun signe de décompensation cardiaque droite.

Les résultats biologiques sont les suivants :

- Fonction rénale, ionogramme sanguin, numération formule sanguine : normales.
- Syndrome inflammatoire avec CRP à 250, cytolyse et cholestase hépatique. Les gaz du sang montrent une hyperventilation alvéolaire avec PaO₂ à 76 mn de Hg et Pa CO₂ à 32 mn Hg, pH alcalin à 7,46.

La radiographie pulmonaire montre des lésions infiltratives en regard du fowler gauche, et du lobe moyen droit ; il s'agit donc d'une pneumopathie évolutive bilatérale.

En raison d'une allergie à la pénicilline, la patiente est mise sous macrolide.

Progressivement, la dyspnée diminue. Les gaz du sang se normalisent. La radiographie pulmonaire ne montre pas d'évolution des foyers parenchymateux.

Cinq jours plus tard, la patiente présente à la sortie une éruption cutanée maculaire non prurigineuse.

Six jours après sa sortie, elle bénéficie d'une consultation de contrôle, l'état général est correct. La radiographie pulmonaire montre un aspect infiltratif hilair et parahilaire gauche.

Quinze jours plus tard, la sérologie effectuée à la recherche de coxiella Burnetii se révèle être très positive avec IgG = 1/20480, IgM et IgA positifs.

La patiente est mise sous doxycycline durant 10 jours, l'échographie cardiaque de contrôle est normale.

Deux mois après sa sortie, une dernière auscultation montre une régression des lésions sur la radiographie pulmonaire.

• PATIENT 5

Un patient de 52 ans est hospitalisé durant 9 jours pour toux, syndrome grippal et anomalies à la radiographie pulmonaire. Les patient est fumeur (62 années paquet).

Il avait, un an plus tôt, présenté un épisode identique. L'hyperthermie, les frissons et les courbatures avaient disparu en quelques jours.

A l'entrée, il présente une toux avec expectoration matinale épaisse, pas d'hémoptysie, ni douleur thoracique, ni de trouble digestif.

A l'auscultation, les bruits du cœur sont réguliers. L'auscultation pulmonaire est normale, il n'y a pas de signe d'insuffisance ventriculaire droite, ni d'œdème des membres inférieurs.

On retrouve par ailleurs 2 adénopathies infracentimétriques sous axillaire droites.

La radiographie pulmonaire retrouve 2 opacités d'environ 2 cm de diamètre aux contours irréguliers du lobe supérieur droit sur un patient emphysémateux, il n'y a pas d'épanchement pleural.

La fibroscopie bronchique ne retrouve pas d'anomalie, mais des sécrétions abondantes.

L'échographie abdominale est normale.

Des tubages gastriques sur 3 jours sont réalisés.

L'exploration fonctionnelle respiratoire montre un syndrome obstructif réversible sous β_2 mimétiques avec un VEMS à 2,52 litres, un coefficient de Tiffeneau à 54 %.

A l'entrée, le bilan biologique est normal, ne montre ni syndrome inflammatoire, ni hyperleucocytose.

Les gaz du sang révèlent une hypoxémie à 77 mn de Hg avec capnie normale.

Un traitement par amoxicilline 3 grammes pendant 12 jours est instauré.

5 jours après sa sortie, la radiographie pulmonaire montre toujours des poumons emphysémateux avec une distension thoracique, une opacité parenchymateuse de 2 cm de diamètre aux contours irréguliers au niveau du segment apical lobaire supérieur droit, ainsi qu'une seconde opacité de 10 mm de diamètre au niveau axillaire gauche.

Un scanner thoraco médiastinal est effectué, il confirme la présence d'un nodule du segment apical du lobe supérieur droit d'environ 15 mm de diamètre, aux contours irréguliers, avec travées réticulaires à rattachement pleural, évoquent un processus tumoral primitif, il confirme également la présence d'un second nodule de 8 mm de diamètre au niveau du segment supérieur de la lingula.

La scintigraphie osseuse ne retrouve aucune anomalie.

Au bout de 4 mois, le patient est en bon état général. Le bilan à la recherche de tuberculose est négatif.

Il présente une toux matinale avec à l'examen une hypoventilation globale évoquent une bronchopneumopathie chronique obstructive. La radiographie pulmonaire confirme la disparition de l'opacité lobaire supérieure, avec toutefois la persistance d'une opacité de petit volume sur le poumon gauche.

En raison de contact avec les animaux, une sérologie est effectuée et se révèle être positive pour les rickettsies avec IgG = 1/1280, IgM positifs et IgA négatifs.

• PATIENT 6

Un homme de 55 ans, agriculteur, est hospitalisé durant 10 jours pour infection broncho-pulmonaire.

Il est adressé par son médecin traitant pour toux persistante avec expectoration, sans signe en foyer, radiographie pulmonaire non évocatrice, patient habituellement très dynamique, qui est désormais très asthénique, avec une hyperthermie.

Dans ses antécédents, une broncho-pneumopathie chronique obstructive. L'évolution est rapidement favorable sans antibiothérapie, toutefois la sérologie à la recherche de *Coxiella Burnetii* est demandée en raison de la profession.

Elle revient très positive avec : IgG : 1/10240 ; IgM négatif et IgA positif.

Le patient bénéficie alors d'un traitement par cyclines.

Une guérison rapide est obtenue, avec persistance toutefois d'une fragilité bronchique liée à sa profession d'agriculteur.

B – Commentaire

Grâce à ces observations, nous avons évoqué divers tableaux cliniques conduisant au diagnostic de pneumopathie à *Coxiella Burnetii*.

Ainsi, nous avons noté l'évolution d'une douleur thoracique associée à une dyspnée, l'hyperthermie brutale sans véritable signe associé, et le tableau grippal sur frissons, sueurs et myalgies.

L'importance du mode de vie sur les 6 patients, 4 étaient exposés de façon constante à des animaux.

Le bilan sanguin n'oriente pas vraiment le diagnostic, malgré la fréquente présence d'un syndrome inflammatoire avec VS et CRP augmentées, la perturbation du bilan hépatique avec cytolyse et cholestase, et au niveau des gaz du sang la fréquente hypoxie associée à une hypocapnie.

La radiographie pulmonaire peut éventuellement permettre d'évoquer un diagnostic de pneumopathie atypique, bien que les aspects possibles de ces radiographies sont extrêmement variés (atteinte lobaire inférieure ou supérieure, atteinte bilatérale, épanchement pleural).

Par ailleurs, autant l'amélioration clinique avec un traitement efficace est rapide, autant les signes radiologiques sont longs à disparaître.

Enfin, les 6 cas cliniques nous montrent le rôle fondamental de la sérologie, seul moyen d'affirmer le diagnostic de pneumopathie à *Coxiella burnetii*, ainsi que le traitement de référence par la doxycycline, et éventuellement les macrolides.

CHAPITRE XII

CONCLUSION

L'infection à fièvre Q, rarement maladie à déclaration obligatoire, est considérée dans plusieurs pays comme problème de santé publique.

En effet, si la fréquence des pneumopathies à *coxiella burnetii* est véritablement sous-estimée, nous retiendrons toutefois qu'il existe des professions préférentiellement exposées, tels les travailleurs d'abattoir, les agriculteurs, les vétérinaires, les personnels de laboratoire, mais que grâce à son mode de contamination particulier (indirect par contact avec des produits animaux contaminés, par inhalation de poussières contaminées ou de façon directe par contact avec l'animal) une partie de la population peut également être exposée.

Il existe une grande diversité d'affections extra pulmonaires (la principale étant l'hépatite) liées à l'infection par *coxiella Burnetii*.

La pneumopathie à fièvre Q, généralement bénigne voire asymptomatique peut conduire, si elle n'est pas traitée de façon correcte, à de sérieuses complications entraînant le décès des patients surtout lors de méningoencéphalite, ou d'infection cardiaque chronique : l'endocardite.

La pneumonie à *coxiella Burnetii* n'est donc pas une infection à négliger. La clinique et la radiographie pulmonaire n'étant absolument pas spécifiques, nous insisterons sur l'intérêt des méthodes spécifiques, seul moyen de confirmer le diagnostic de fièvre Q, avec comme technique de référence la méthode IFA (Immuno Fluorescence Acquisée) qui permet de distinguer la phase aiguë de la phase chronique.

Même si un traitement antibiotique bien conduit reste le plus sûr moyen de supprimer l'agent pathogène, divers vaccins préventifs sont désormais sur le marché : certains sont destinés aux animaux (bovins, ovins et caprins) d'autres aux personnes professionnellement exposées.

Enfin, il faudra retenir que la véritable prévention consiste en des précautions vis-à-vis des femelles en gestation, des produites de mise bas.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 **ACKLAND J.R.** : Vaccine prophylaxis of Q fever. A follow up study of the efficacy of Q vax 1985-1990. *Med. J Aust* 1994 – June 6 ; 160 (11) : 704-8.
- 2 **ACTRA PN, et al.** : Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et l'animal. OIE ; 1989.
- 3 **ANTONY J.J., et al.** : Q Fever pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1997 Mar ; 12 (1) : 2-6.
- 4 **ARMENGAUD A., KESSALIS N.** : Une épidémiologie de fièvre Q, Briançon, France, mars-juin 1996. *Eurosurveillance*, 1997, 2 : 12-13.
- 5 **CARON F., et al.** : Acute Q Fever pneumonia : a review of 80 hospitalized patients. *Chest.* 1998 Sep ; 114 (3) : 808-13.
- 6 **DOMINGO P., et al.** : Acute Q Fever in adult patients : report on 63 sporadic cases in an urban area. *Clin Infect Dis.* 1999 Oct ; 29 (4) : 874-9.
- 7 **FARR BM.** : Prognosis and decisions in pneumonia. *Nex Eng J Med.* 1997 ; 4 : 288-289.
- 8 **FRANÇOIS A., et al.** : Fièvre Q en Guyane : Une épidémiologie particulière. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire.* 1997 ; 35.
- 9 **FIEVRE Q en Europe.** *Eurosurveillance.* 1997 ; 21 (2).
- 10 **GIKAS A., et al.** : Q fever pneumonia : appearance on chest radiographs. *Radiology.* 1999 Feb ; 210 (2) : 339-343.
- 11 **HATCHETTE T., et al.** : Fièvre Q associée à des caprins à Terre-Neuve. Direction générale de la santé de la population et de la santé publique. *Relevé des maladies transmissibles au Canada.* 2000 Fév, 26 (3).

- 12 **IONNA S., et al. :** Q Fever in the Greek island of Crete : Detection, isolation and molecular identification of 8 strains of coxiella Burnetii from clinical samples. *J clin Microbio.* 1998; 36 (7) : 2063-2067.
- 13 **JAHIER J. :** Manifestations gynécologiques des rickettsioses et néorickettsioses. *Revue Française de gynécologie.* 1970 ; 65 : 611-618.
- 14 **KARATUS N.C., CURSANS R.T., et al. :** Community acquired pneumonia : aetiology and prognostic index evaluation. *Thorax.* 1991 ; 46 : 413-418.
- 15 **LEOPHONTE P., LARIOS RAMOS L. :** Pneumonies extra hospitalières. *Rev Prat.* 1989 ; 39 (18) : 1570-1575.
- 16 **MAC FARLANE J. :** Community acquired pneumonia. *Br J Dis Chest.* 1987 ; 81 : 116-127.
- 17 **MARRIE J.T. :** Coxiella Burnetii (Q fever) pneumonia. *Clin Infect Dis.* 1995 Dec ; 21 supp 13 : 5253-5264.
- 18 **MARRIE J.T., FINE M.J., et al. :** Ambulatory patients with community acquired pneumonia : the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med.* 1996 ; 101 : 508-515.
- 19 **MAUGARD ANTHORE A. :** La fièvre Q chez les bovins, réalité de l'infection humaine. Thèse de doctorat vétérinaire. Nantes, 1990.
- 20 **MAURIN, et al. :** Q fever – *Clin Microbiol.* 1999 oct ; 12 (4) : 518-553.
- 21 **OLYYTIKAÏNEN T., et al. :** Epidémie de fièvre Q à Lohra-Rollshausen, Allemagne, printemps 1996. *Eurosurveillance.* 1997 Fev ; 12 (2).
- 22 **ORTQUIST A., et al. :** Bacteriology, outcome and prognostic factors in community acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Europ Resp J.* 1990 ; 3, 1105-1113.

- 23 **RAOULT D., et al.** : Q fever meningoencephalitis in 5 patients. *Europ J Epidemiol* 1991 Mars ; 7 (2) : 134-138.
- 24 **RAOULT D.** : Fièvre Q infection à coxiella Burnetii. *EMC*. 1988 ; 10 : 77-80.
- 25 **SODRABILLO V.** : Antibiotic treatment in pneumonia due to Q Fever. *Thorax*. 1992 Ap ; 47 (4) : 276-278.
- 26 **STEIN A, et al.** : Pigeon pneumonia in provence: a bird borne Q fever out breack. *Clin Infect Dis*. 1999 Sep ; 29 (3) : 617-620.
- 27 **TO H., et al.** : Q Fever pneumonia in children in Japan. *J Clin Microbiol*. 1996 ; 34 (3) : 647-651.
- 28 **VERGEZ A.** : Fièvre Q. *Œil et pathologie générale*. *DGDL*. 1981 ; 40.

TABLE DES MATIERES

	Pages
CHAPITRE I – INTRODUCTION	5
PLACE DES PNEUMONIES A COXIELLA BURNETII PARMIL LES PNEUMOPATHIES AIGUËS COMMUNAUTAIRES	6
A – Généralités	6
B – Formes cliniques	7
C – Evolution et traitement	7
CHAPITRE II – HISTORIQUE	11
CHAPITRE III – CLASSIFICATION - HABITAT	14
A – Classification et nomenclature	15
B – Habitat	15
CHAPITRE IV – CARACTERES BACTERIOLOGIQUES	17
A – Morphologie et structure	18
B – Culture et croissance	19
1 – In vitro	19
2 – In vivo	19
CHAPITRE V – POUVOIRS PATHOGENES	22
A – Naturel	23
1 – Chez l'homme	23
2 – Chez les animaux	24
B – Expérimental	24
1 – Chez la souris	25
2 – Chez le cochon dinde	25
CHAPITRE VI – EPIDEMIOLOGIE	26

	Pages
CHAPITRE VII – DIAGNOSTIC DE LA PNEUMONIE ATYPIQUE PRIMITIVE	31
A – Diagnostic clinique	32
1 – Symptômes	32
2 – Formes cliniques différentielles	33
B – Diagnostic radiologique	37
C – Diagnostic biologique	43
1 – Méthodes non spécifiques	43
2 – Méthodes spécifiques	44
a – Isolement – Identification	44
b – Examens sérologiques	45
c – Autres méthodes	47
CHAPITRE VIII – MANIFESTATIONS EXTRA-PULMONAIRES	51
A – Dans la fièvre Q aiguë	52
1 – Manifestations hépatiques	52
2 – Manifestations cardiovasculaires	53
a – Myocardite	53
b – Péricardite	53
3 – Manifestations neurologiques	53
4 – Manifestations ophtalmologiques	54
5 – Autres manifestations	54
B – La fièvre Q chronique	57
1 – L'endocardite	57
2 – Manifestations ostéo-articulaires	59
3 – Infections pulmonaires chroniques	59
4 – Le syndrome de fatigue chronique	59
5 – Les manifestations durant la grossesse	59
CHAPITRE IX – TRAITEMENT	62
A – Traitement curatif	63
1 – Fièvre Q aiguë	63
2 – Fièvre Q chronique	64

	Pages
B – Traitement préventif	65
1 – Chez l'animal	65
2 – Chez l'homme	66
CHAPITRE X – PRONOSTIC - EVOLUTION	68
CHAPITRE XI – OBSERVATIONS - COMMENTAIRES	72
CHAPITRE XII – CONCLUSION	83
BIBLIOGRAPHIE	85
TABLE DES MATIERES	89
TABLE DES SCHEMAS, TABLEAUX	93

**TABLE DES TABLEAUX
FIGURES – SCHEMAS**

• **TABLEAUX**

I	Fréquence des germes responsables des pneumopathies communautaires	8
II	Agents infectieux responsables des pneumopathies en fonction du terrain	9
III	Les pneumopathies aiguës communautaires	10
IV	Classification des proteobacters	16
V	Signes cliniques et complications chez des patients atteints de fièvre Q aiguë	34
VI	Comparaison en % des signes cliniques chez des patients présentant une pneumonie due à coxiella Burnetii mycoplasma pneumoniae, légionella pneumophila	35
VII	Formes cliniques des pneumopathies communautaires	36
VIII	Distribution des opacités lobaires et segmentaires chez 68 patients présentant une fièvre Q aiguë	38
IX	Anomalies radiologiques retrouvées chez 85 patients présentant une fièvre Q aiguë	39
X	Suivi radiologique de 85 patients avec pneumonie à fièvre Q	40
XI	Valeurs biologiques chez les patients symptomatiques ou non présentant une fièvre Q aiguë	49

	Pages
XII Probabilité de diagnostiquer une fièvre Q en fonction du taux d'anticorps	50
XIII Conditions de vie et aspects cliniques chez des patients présentant une fièvre Q aiguë : comparaison entre pneumonie et hépatite	55
XIV Score de M. FINE : évaluation d'un syndrome de détresse respiratoire	71

• **FIGURES**

1 Coxiella Burnetii (G x 36 665)	21
2 63 cas de fièvre Q aiguë chez des adultes – Répartition selon les saisons	29
3 63 cas de fièvre Q aiguë chez des adultes – Répartition selon l'âge	30
4 Radiographie pulmonaire d'un homme de 19 ans présentant une hyperthermie depuis 3 jours, toux non productive, opacité arrondie du lobe inférieur droit évoquant une masse tumorale	41
5 Radiographie pulmonaire : infiltrats alvéolaires des lobes inférieurs, bilatéraux – Homme de 51 ans	41
6 Homme de 36 ans – Fièvre toux – Douleur thoracique. Multiples nodules bilatéraux	42

7	Granulome hépatique. Apparence en « dough nut » – Centre clair entouré de cellules inflammatoires (G x 250)	56
8	Méningoencéphalite vue par RMN	56
9	Endocardite : étude immunohisto clinique de valves cardiaques (G x 100)	61

• **SCHEMA**

I	Stratégie thérapeutique concernant les pneumopathies communautaires	67
---	--	-----------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 167
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME :

Le *Coxiella Burnetii*, court bacille gram négatif, intra cellulaire est responsable de 1 à 3 % des pneumopathies aiguës communautaires.

Les principaux réservoirs sont : les animaux de ferme, les animaux sauvages, les arthropodes.

La contamination a lieu de façon indirecte (inhalation de poussière, contact avec des produits animaux contaminés) ou de façon directe (contact avec l'animal).

L'infection pulmonaire débute fréquemment par une hyperthermie associée à des céphalées, une toux sèche, une asthénie.

La clinique et la radiologie n'étant pas significatives, seule la sérologie confirme le diagnostic. La technique de référence est la méthode IFA qui met en évidence des Ac de type IgG, IgM, IgA, et permet de différencier la phase aiguë de la phase chronique.

Des manifestations extra pulmonaire sont très fréquentes : atteintes hépatiques, cardiovasculaires, neurologiques.

La fièvre Q peut devenir chronique, la manifestation principale est l'endocardite qui, non traitée, est souvent mortelle.

L'évolution est généralement bénigne. Un traitement antibiotique (tétracyclines, fluoroquinolones, macrolides) permet une régression des signes cliniques. Dans la forme chronique, l'association tétracycline – chloroquine s'y est souvent révélée efficace.

Enfin, il est très important de souligner l'importance du traitement préventif chez l'animal (dépistage sérologique – isolement des animaux contaminés), et chez l'homme (port de gants, de masque, vaccination).

MOTS CLES :

- *Coxiella Burnetii*
 - Pneumopathie
 - Fièvre Q
 - Sérologie
 - Endocardite
 - Tétracyclines
-

JURY :

Président : M. le Professeur Boris MELLONI
Juges : M. le Professeur Jean-Michel ACHARD
M. le Professeur Rémy PERDRISOT
M. le Professeur Jean-Yves SALLE
