

LES MODALITÉS DE TRANSMISSION DE LA FIÈVRE Q À L'HOMME

E. ROUSSET¹, N. ARRICAU BOUVERY², A. SOURIAU², C. HUARD¹, A. RODOLAKIS², M. PEPIN¹, M. AUBERT¹

1. AFSSA Sophia Antipolis, Unité Pathologie des Petits Ruminants - 105, route des Chappes, BP 111 - 06902 Sophia-Antipolis Cedex,
2. INRA Tours-Nouzilly, Unité Pathologie Infectieuse et Immunologie, BP 1-37380 Nouzilly

La fièvre Q, zoonose très répandue, a été rapportée pour la première fois en 1937 par EH DERRICK qui décrit une affection fébrile chez des employés d'abattoirs en Australie (Queensland, Brisbane). Ignorant sa cause, il l'appela " query fever " ou " Q fever ". Son collègue, FM BURNET, isole ensuite la bactérie responsable. Aux USA (Montana, Nine Mile), HR COX identifiait à son tour un agent pathogène identique isolé de tiques ; celui-ci avait provoqué une épidémie caractérisée par de fortes fièvres parmi le personnel du laboratoire. En hommage aux découvreurs, l'agent de la fièvre Q fut nommé *Coxiella burnetii*.

Bactérie intracellulaire obligatoire, *C. burnetii* se multiplie uniquement à l'intérieur des cellules de l'hôte. Ses cellules cibles principales sont les monocytes circulants et les macrophages tissulaires. Dans la nature, la bactérie est aussi retrouvée sous une forme de survie extracellulaire, plus petite et coccoïde. Cette " pseudo-spore " a été retrouvée sur une période de 2 semaines dans l'air et de 150 jours dans le sol. Elle est résistante à des conditions drastiques de température, de pH, de dessiccation, de pression osmotique, de rayonnements UV et à plusieurs désinfectants classiques tels que le formol 0,5 %, le phénol 1% ou l'eau de Javel 0,5 %.

Chez l'homme, la fièvre Q est généralement asymptomatique mais peut aussi provoquer des états fébriles. La phase d'incubation varie de 2 à 4 semaines. Elle se manifeste plus rarement par des formes aiguës (hépatite granulomateuse, pneumopathie) ou chroniques (endocardite, avortement). Ce polymorphisme clinique complique singulièrement le diagnostic. Les formes chroniques touchent préférentiellement les porteurs d'une atteinte cardiaque ou vasculaire, les femmes enceintes et les individus "immunodéprimés" en général. Ces formes chroniques peuvent être sévères, voire mortelles en absence de traitement antibiotique (doxycycline et hydroxychloroquine pendant au moins 18 mois).

En France, la séroprévalence humaine de la fièvre Q est estimée à 4-5% [2]. Une étude rétrospective (1985-98) a révélé une sous-estimation de la fréquence réelle de la maladie dans la population française : l'incidence annuelle serait de 600 cas de fièvre Q aiguë (au lieu de 100 patients diagnostiqués et suivis) et de 60 cas de fièvre Q chronique (au lieu de 32) [3]. Une sensibilisation est donc nécessaire pour inciter les médecins à effectuer les recherches sérologiques devant tout signe clinique ou biologique suggestif et tout contexte épidémiologique évocateur de fièvre Q.

Au cours de l'été 2002, une épidémie humaine de fièvre Q est survenue dans la vallée de Chamonix. Depuis le premier cas clinique (22 juin 2002), plus d'une centaine de personnes a été touchée, dont 71 cas cliniques confirmés. A ce jour, l'évolution de la courbe épidémique est en faveur d'une extinction de l'épidémie (communication personnelle, S. REY, CIRE). L'origine de ces contaminations n'a pas été identifiée et les investigations sont en cours. Ce dernier épisode illustre nos difficultés à maîtriser les conditions de la contamination humaine.

HISTORIQUE DES ACTIONS VÉTÉRINAIRES EN FRANCE

Les actions vétérinaires ont été initialement orientées vers une limitation des causes abortives chez les ruminants puis vers une amélioration de la réglementation concernant la production de lait cru et dérivés. Actuellement des travaux sont en cours pour préciser la notion de troupeaux excréteurs.

- En premier lieu, plusieurs approches ont été menées pour limiter la fièvre Q chez les ruminants en tant que cause abortive. Un vaccin inactivé contre les avortements causés par la chlamydiae et la fièvre Q (Chlamyvox-FQND) a ainsi été commercialisé en 1982. La recherche des causes infectieuses des avortements des petits ruminants privilégie un diagnostic sérologique de troupeau avec l'identification simultanée de plusieurs agents abortifs dont la fièvre Q [4]. Des essais inter-laboratoires d'aptitude (EILA) en fièvre Q ont été mis en place pour valider la détection sérologique par fixation du complément (FC), puis par ELISA, selon des techniques référencées AFNOR [5].

- Le risque de contamination humaine lié à la consommation de lait cru et des dérivés a également été pris en compte par la réglementation actuelle qui préconise la pasteurisation haute (85°C pendant 30 secondes) des produits laitiers provenant des cheptels atteints de fièvre Q.

- Depuis fin 1999, deux équipes de recherches vétérinaires (Afssa - INRA), ont entrepris des travaux visant à mieux comprendre l'infection en élevage (notion de troupeaux excréteurs) dans le but de contrôler en particulier du risque de contamination humaine.

ÉTENDUE DU RESERVOIR DE LA FIÈVRE Q

Espèces cibles

Les réservoirs les plus communs à travers le monde sont les ruminants domestiques, mais tous les animaux peuvent être infectés (mammifères, oiseaux, poissons et reptiles) [1]. Les mammifères femelles sont préférentiellement affectés car la multiplication du micro-organisme serait réactivée au cours de la gestation. Des avortements, mortalités, mises bas prématurées ou naissances d'animaux chétifs ont été rapportés spécialement chez les ovins et les caprins, et occasionnellement chez les bovins. Chez ces derniers, la fièvre Q serait responsable de métrites et d'infertilité. La bactérie a été aussi retrouvée chez de nombreuses espèces de tiques des genres *Dermacentor*, *Ixodes* et *Hyalomma*. Les espèces cibles sont donc nombreuses et variées.

Répartition géographique

Aujourd'hui, la fièvre Q animale est répandue mondialement, à l'exception de la Nouvelle-Zélande. Les études de séroprévalence chez les différentes espèces cibles ont révélé que l'infection par *C. burnetii* est fréquemment inapparente [1, 6]. Ce phénomène a souvent conduit à une sous-estimation de l'importance du portage de *C. burnetii*.

En France, quelques enquêtes de séroprévalence ont été menées chez les ruminants dans les années 70-80, mais nous

manquons de données récentes (tableau 1) [7]. On peut souligner que les taux de séroprévalence par troupeau et par région peuvent être très variables. Récemment dans le sud-est de la France (1999-2000), un sondage sérologique conduit sur 16 troupeaux a montré que tous les troupeaux avaient été en contact avec cette bactérie (travaux en cours : GDS - CNR - AFSSA). Les données humaines suggèrent, par ailleurs, que l'agent de la fièvre Q est implanté sur l'ensemble du territoire [3].

Espèces animales	Lieux (période)	% d'animaux séropositifs	Échantillons	Technique sérologique ^a	Références
Ovins	Sud-Est (1973-1974)	17,3 %	2530	FC	Fontaine M, et al. ; 1975
	Puy-de-Dôme (1977)	0,3 %	4222	FC	Durand MP, et al. ; 1978
	Sud-Ouest (1978-1979)	0,6 %	4850	FC	Quignard H, et al. ; 1982
	Sud-Est (1985)	14 % 39 %	242 idem	FC IFI	Davoust B, et al. ; 1986
Caprins	Puy-de-Dôme (1977)	0 %	132	FC	Durand MP, et al. ; 1978
	Sarthe (1975-1980)	5,72 %	787	FC	Goyon M ; 1981
	Sud-Ouest (1978-1979)	1 %	400	FC	Quignard H, et al. ; 1982
Bovins	Puy-de-Dôme (1977)	1,8 %	2222	FC	Durand MP, et al. ; 1978
	Sarthe (1975-1980)	1,41 %	6475	FC	Goyon M ; 1981
	Haute-Savoie (1980-1981)	12,3 %	4477	FC	Miège R ; 1983

Tableau 1 : Enquêtes menées en France sur la séroprévalence de *Coxiella burnetii* chez les ruminants

^a Techniques sérologiques : FC = fixation du complément ; IFI = immunofluorescence indirecte. Note : la sensibilité de l'IFI est supérieure à celle de la FC.

CARACTÉRISTIQUES DE L'INFECTION ANIMALE

Excrétion bactérienne par les animaux

Les mammifères femelles infectés hébergent la bactérie préférentiellement dans les tissus de leur appareil reproducteur et les glandes mammaires. L'excrétion de la bactérie a lieu dans le lait et les excréments et elle est maximale dans les produits de parturition. L'excrétion bactérienne chez les autres espèces cibles existe aussi mais elle est moins bien étudiée.

Dans l'ensemble, la cinétique de l'excrétion bactérienne n'est pas bien définie en terme de durée, de fréquence, d'intensité pour les différentes voies possibles. Une infection expérimentale chez la chèvre gestante provoque des avortements associés à une charge bactérienne importante dans les placentas [8]. Il s'ensuit une excrétion durant 3 à 15 jours dans les sécrétions vaginales, avec un niveau maximal les 2 premiers jours. L'excrétion la plus tardive dans le lait a duré 52 jours. L'excrétion fécale s'est révélée discontinue chez un tiers des chèvres. Chez les ruminants, la persistance paraît liée à une spécificité d'espèce ; l'infection peut être latente sur plusieurs années chez les bovins, mais apparemment pas chez les chèvres et les brebis. Par exemple, la présence de *C. burnetii* a été détectée dans le lait de chèvre jusqu'à 91 jours après la mise bas, et dépassé 32 mois dans le lait de vache.

Les conclusions précises sur les cinétiques d'excrétion de *C. burnetii* par les animaux sont encore difficiles à poser, notamment dans les conditions naturelles. Aucune corrélation entre l'excrétion bactérienne et la réponse sérologique n'a pu être montrée à ce jour [8, 9]. Ainsi, l'examen clé est la recherche de la présence de la bactérie. Les méthodes de choix s'avèrent être la coloration de Stamp des empreintes de placenta et surtout la technique PCR dans différentes natures de prélèvements, car elle permet d'envisager des plus grandes séries d'analyses pour identifier les troupeaux excréteurs. Néanmoins des travaux complémentaires mériteraient d'être engagés dans le domaine du diagnostic de l'excrétion.

LES MODALITÉS DE TRANSMISSION

Cycles épidémiologiques de *C. burnetii* (figure 1)

La circulation de la bactérie parmi les nombreuses espèces sauvages contribue à la pérennité de *C. burnetii* dans la nature, alors que la transmission entre animaux domestiques formerait un cycle à l'origine d'une grande part des contaminations humaines [1]. Les tiques seraient des vecteurs communs à chacun des 2 cycles.

Voies et circonstances de contamination entre animaux

Les animaux peuvent contracter l'agent à partir d'autres animaux infectés ou de leur environnement (inhalation de poussières contaminées, léchage dans un environnement souillé, ingestion d'aliments contaminés ou piqûres de tiques). La transmission peut être influencée par les conditions d'élevage (promiscuité, transhu-

mance). Quelques travaux expérimentaux rendent compte d'une possible transmission par voie sexuelle, et récemment, *C. burnetii* a été isolée à partir du sperme de taureaux naturellement infectés.

Voies et circonstances de contamination de l'homme

Le plus souvent, un contact direct ou indirect avec des brebis, chèvres ou vaches ayant mis bas est en cause (exposition aux produits de parturition ou manipulation des placentas). Les sources de contamination humaine peuvent être constituées par toutes sortes de poussières contaminées provenant des sols lors du nettoyage des exploitations, des fumiers ou lisiers en période d'épandage, déchets lors des abattages intensifs, laines lors de la tonte, déchets et cuirs dans les tanneries, des routes de transhumance des troupeaux, voire des véhicules de transport en relation avec les activités des élevages (figure 1) [10].

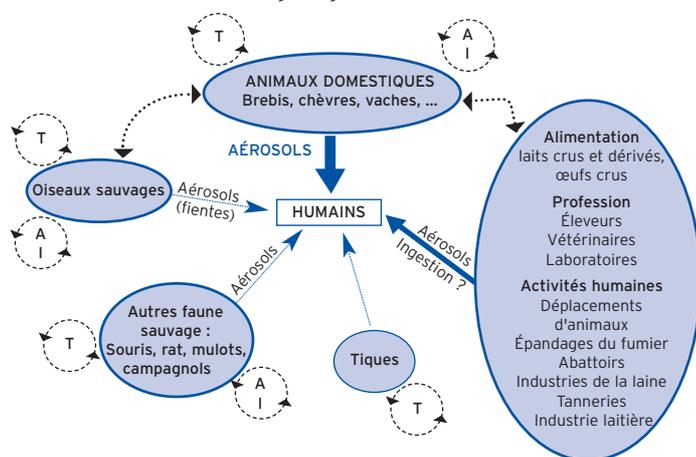


Figure 1 : Diversité des réservoirs et voies de transmission possibles de l'agent de la fièvre Q. Une séropositivité et/ou la présence de la bactérie ont été montrées pour les animaux mentionnés.

Modes de transmission, A : par voie aérienne ; I : par ingestion ; T : par les tiques

L'infection a lieu plus rarement lors de la consommation des produits laitiers à base de lait cru ou mal pasteurisé. Cette voie de contamination semble représenter un danger mineur, la dose infectieuse requise par la voie digestive serait très supérieure à celle par voie respiratoire. Cependant, cette dose n'est pas déterminée chez l'homme et le risque demeure.

Les autres voies de contamination ont été décrites beaucoup plus rarement : piqûre de tique, transmission materno-fœtale et inter-humaine (au contact d'une personne infectée lors de l'accouchement, voie sexuelle, par transfusion sanguine).

Il s'avère que le risque d'infection est plus élevé pour la population rurale (éleveurs, vétérinaires, personnels de laboratoire, techniciens d'abattoirs). Néanmoins, des bouffées épidémiques surviennent plutôt en zone urbaine ou semi-urbaine, car les personnes n'ont pas acquis d'immunité et apparaissent cliniquement plus sensibles à la fièvre Q. Les chats et chiens sont parfois à l'origine de cas sporadiques (manipulation des animaux mettant bas, des litières contaminées à la suite de mises bas). Le plus souvent, les mises bas saisonnières dans les élevages environnants sont suspectées. Par exemple, l'agglomération de Martigues (Bouches-du-Rhône) est un foyer endémique depuis au moins 10 ans [3]. Chaque année, un pic épidémique de fièvre Q aiguë se produit de mai à juin, laissant supposer une contamination en mars et avril, période des agnelages. L'équipe du CNR a avancé l'hypothèse d'un transport aérien de *C. burnetii* depuis les zones d'élevage de la plaine de Crau via le mistral. Les modalités de contamination à l'homme sont donc nombreuses et complexes et méritent d'être investiguées.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'augmentation de l'incidence dans la population, constatée depuis quelques années, est témoin de l'intensité des recherches entreprises pour identifier les cas cliniques et dépister les personnes infectées de manière chronique et susceptibles de développer une maladie sévère [3]. En raison de la grande diversité des sources de contamination provenant des animaux excréteurs, tous les facteurs de risque de la contamination humaine ne sont pas identifiés et des cas sporadiques ou des épidémies demeurent inexpliqués [10, 11] ; des recherches complémentaires demeurent donc nécessaires sur ce sujet.

Les moyens actuels sont insuffisants pour maîtriser ce danger sanitaire dans les filières animales. Aujourd'hui, des doutes subsistent sur l'efficacité de divers décontaminants employés (formol, eau de Javel, éthanol 70%) et des conditions de pasteurisation [8, 12]. En France, ni le traitement par des tétracyclines, ni la vaccination disponible ne permettent de contrôler l'excrétion bactérienne des ruminants domestiques atteints.

Des outils devraient être développés et évalués pour identifier les porteurs et des excréteurs de la bactérie, et pour apprécier la contamination dans le lait (voire d'autres aliments) et celle de l'environnement. En outre, aucune méthode n'est en place en routine pour permettre le typage des souches. L'identification des sources

à l'origine d'une épidémie demeure donc spéculative tant qu'elle n'a pas été affinée jusqu'à l'identification d'une "souche clonale" commune aux patients et aux sources incriminées. De tels marqueurs seront également utiles pour étudier les voies de transmission directes ou indirectes, suivre l'évolution d'un réservoir ou encore mesurer l'efficacité des stratégies de contrôle de l'infection.

Références

- 1 Lang GH. Coxiellosis (Q fever) in animals. Marrie, T. J., éd. *Q fever, the disease* Boca Raton : CRC press ; 1990. p. 23-48.
- 2 Tissot-Dupont H et al. *Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients : 323 french cases*. Amer J Med 1992 ; 93 : 427-34.
- 3 Raoult D et al. Q fever 1985-1998. *Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections*. Med (Baltimore) 2000 ; 79 : 109-23.
- 4 Sanchis R. *Diagnostic direct des avortements infectieux des petits ruminants*, Rev Méd Vét 1982 ; 133 : 351-6.
- 5 Pépin M, Russo P, Rousset E, Durand M. *Q fever. OIE Manual of standards for dia-*

gnosis tests and vaccines 2000. p. 822-31.

- 6 Rousset E, Russo P, Pépin M, Raoult D. *Epidémiologie de la fièvre Q animale. Situation en France*. Med Mal Infec 2001 ; 31 : 233-46.
- 7 Rousset E, Russo P, Pépin M, Raoult D. *360° sur les avortements infectieux ovins et caprins. La fièvre Q, une zoonose encore mystérieuse*. Bull GTV 2000 ; 7 : 139-43.
- 8 Arricau-Bouvery N, Souriau A, Moutoussamy A, Ladenise K, Rodolakis A. *Etude de l'excrétion de Coxiella burnetii dans un modèle expérimental caprin et décontamination des lisiers par la cyanamide calcique*. Rencontres Recherches Ruminants 2001 .
- 9 Berri M, Souriau A, Crosby M, Rodolakis A. *Shedding of Coxiella burnetii in ewes in two pregnancies following an episode of Coxiella abortion in a sheep flock*. Vet Microbiol JID - 7705469 2002 ; 85 : 55-60.
- 10 Maurin M, Raoult D. *Q Fever*. Clin Microbiol Rev 1999 ; 12 : 518-53.
- 11 Marrie TJ. *Epidemiology of Q fever*. Marrie, T. J., éd. *Q fever. Volume I : The Disease* Boca Raton : CRC Press; 1990. p. 49-70.
- 12 Hatchette TF et al. *Goat-associated Q fever: a new disease in Newfoundland*, Emerg Infec Dis 2001 ; 7 : 413-9.