



41^e

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



FIÈVRE Q ET GROSSESSE

Pr. Loïc EPELBOIN

Unité des Maladies Infectieuses et Tropicales

Centre d'Investigation Clinique Antilles-Guyane – CIC Inserm 1424

Centre Hospitalier de Cayenne André Rosemon et Université de la Guyane

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.



41^e

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



Liens et conflits d'intérêt : aucun

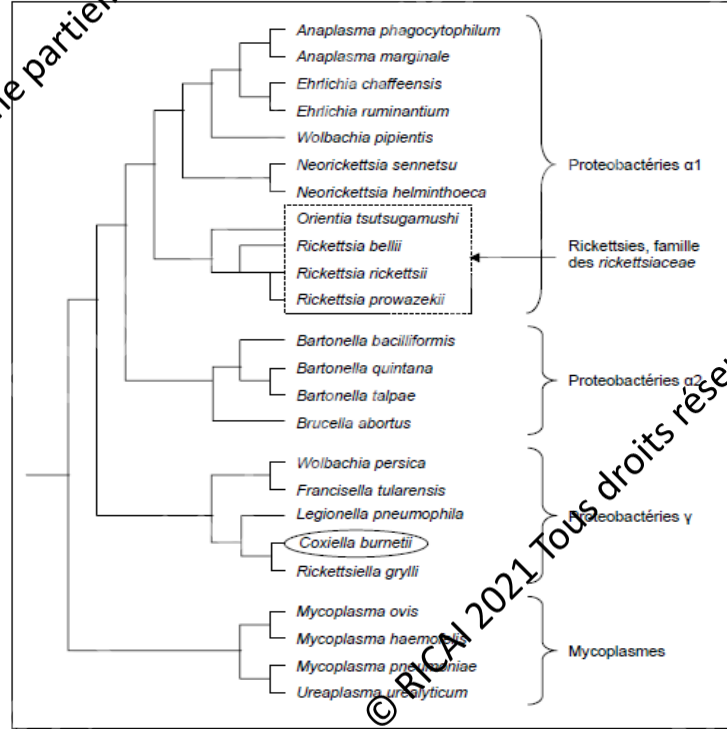


© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

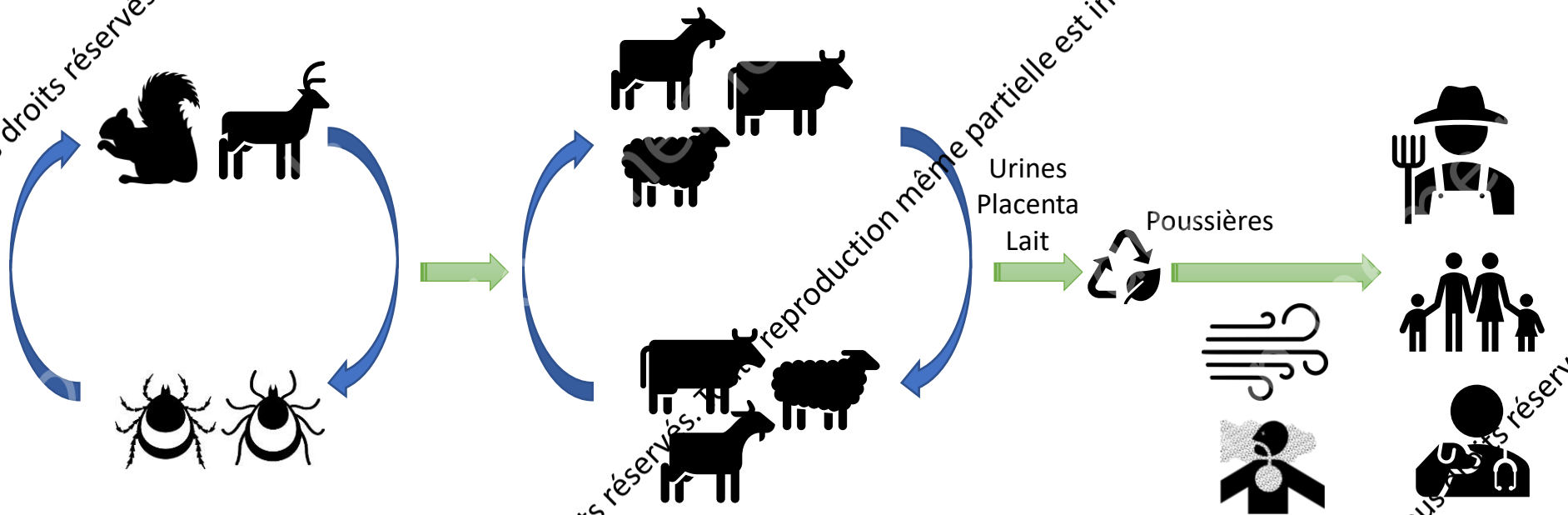
La fièvre Q : quesaco?



- Infection bactérienne rare
- Zoonose ubiquitaire
- Petite bactérie intracellulaire
- Proche de *Legionella* > famille *Rickettsiaceae*
- Grande résistance dans l'environnement
- 1ère description clinique en 1935 en Australie : épidémie de fièvre inexpliquée (query) dans un abattoir du Queensland



Cycle épidémiologique de *Coxiella burnetii*



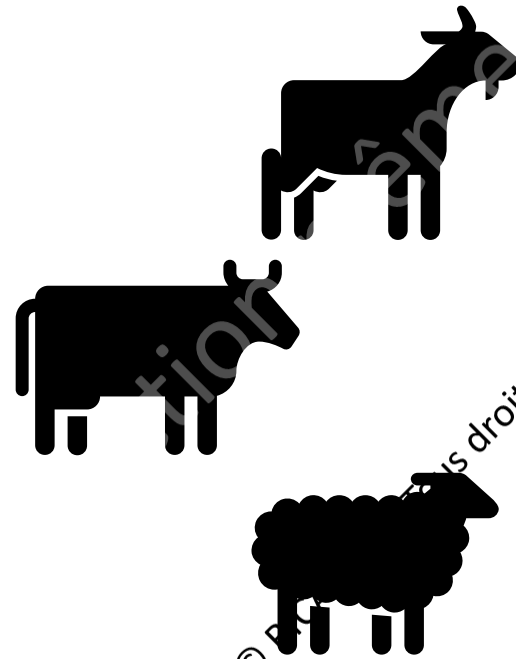
- ⇒ Inhalation de poussières aérosolisées provenant de fermes ++
 - ⇒ Produits de parturition ++ (liquide amniotique, placenta) ou de laine
 - ⇒ Transport d'aérosols infectieux, parfois par le vent sur plusieurs kilomètres
- ⇒ Egalement rapportés : ingestion de lait, piqûres de tiques, exposition à des produits d'origine animale dans l'industrie cosmétique

- ✓ Professions à risque
 - ✓ Agriculteurs
 - ✓ Vétérinaires
 - ✓ Travailleurs de l'abattoir
 - ✓ Ecotourisme

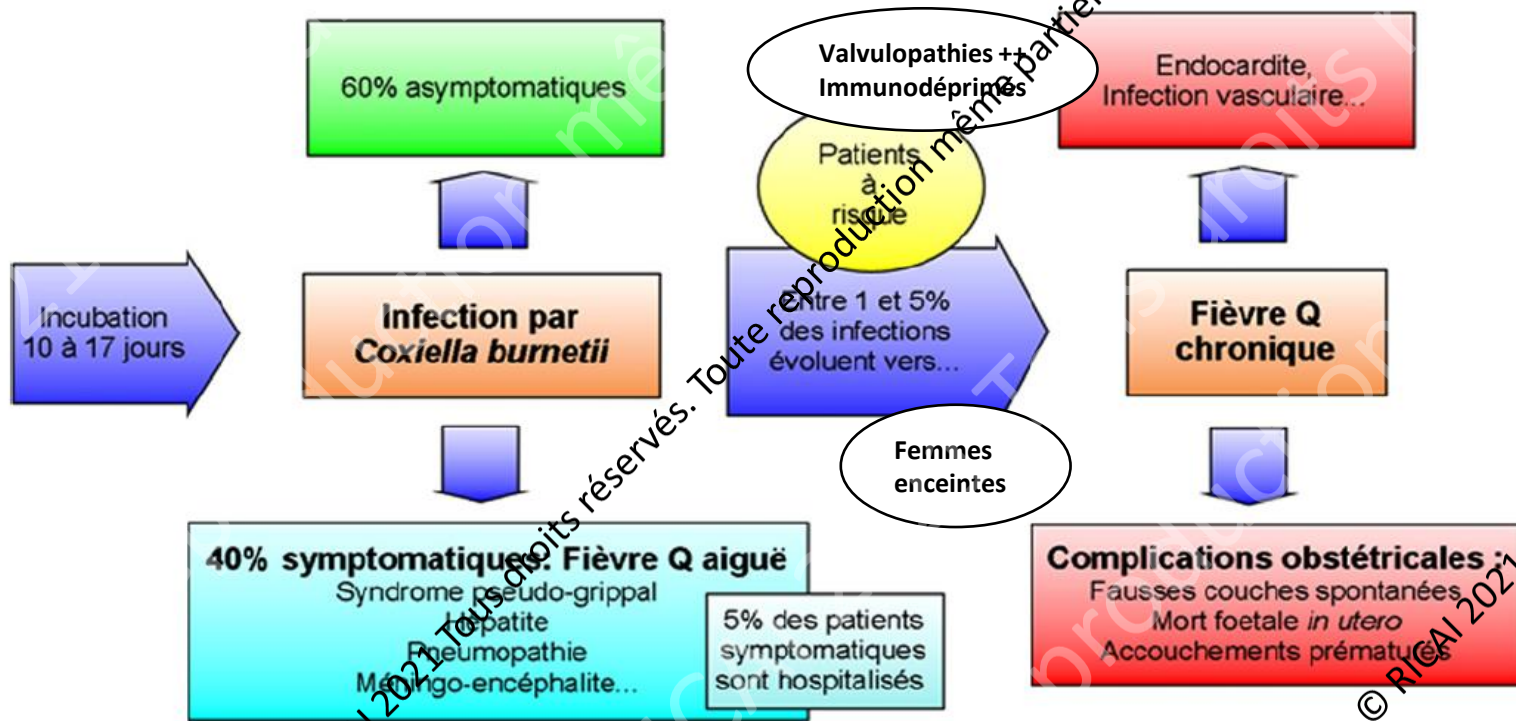
© RICM 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Fièvre Q et bétail

- Cause potentiellement majeure des avortements sporadiques ou enzootiques de nature infectieuse, en fin de gestation
- Pas de signe clinique précurseur
- Mortalités néonatales et des naissances prématurées ou à terme de produits chétifs qui meurent ou s'élèvent mal.
- Caprins constituent = espèce la plus sensible à la fièvre Q abortive, chez laquelle jusqu'à 90 % du troupeau peut être touché
- Vagues d'avortements rapportées chez les caprins et les ovins mais pas chez les bovins



Histoire naturelle de la fièvre Q : version 2009



Fièvre Q chronique vs. Fièvre Q focalisée persistante

Journal of Infection (2012) 65, 102–108



ELSEVIER

BIAA
British Infection Association

www.elsevierhealth.com/journals/jinf

COMMENTARY

Chronic Q fever: Expert opinion versus literature analysis and consensus

Didier Raoult*

Raoult. J Infect. 2012
Kampschreur et al. Emerg Inf Dis. 2015

POLICY REVIEW

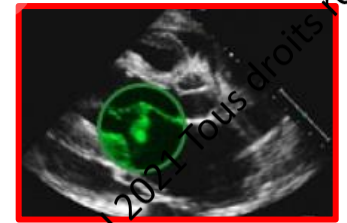
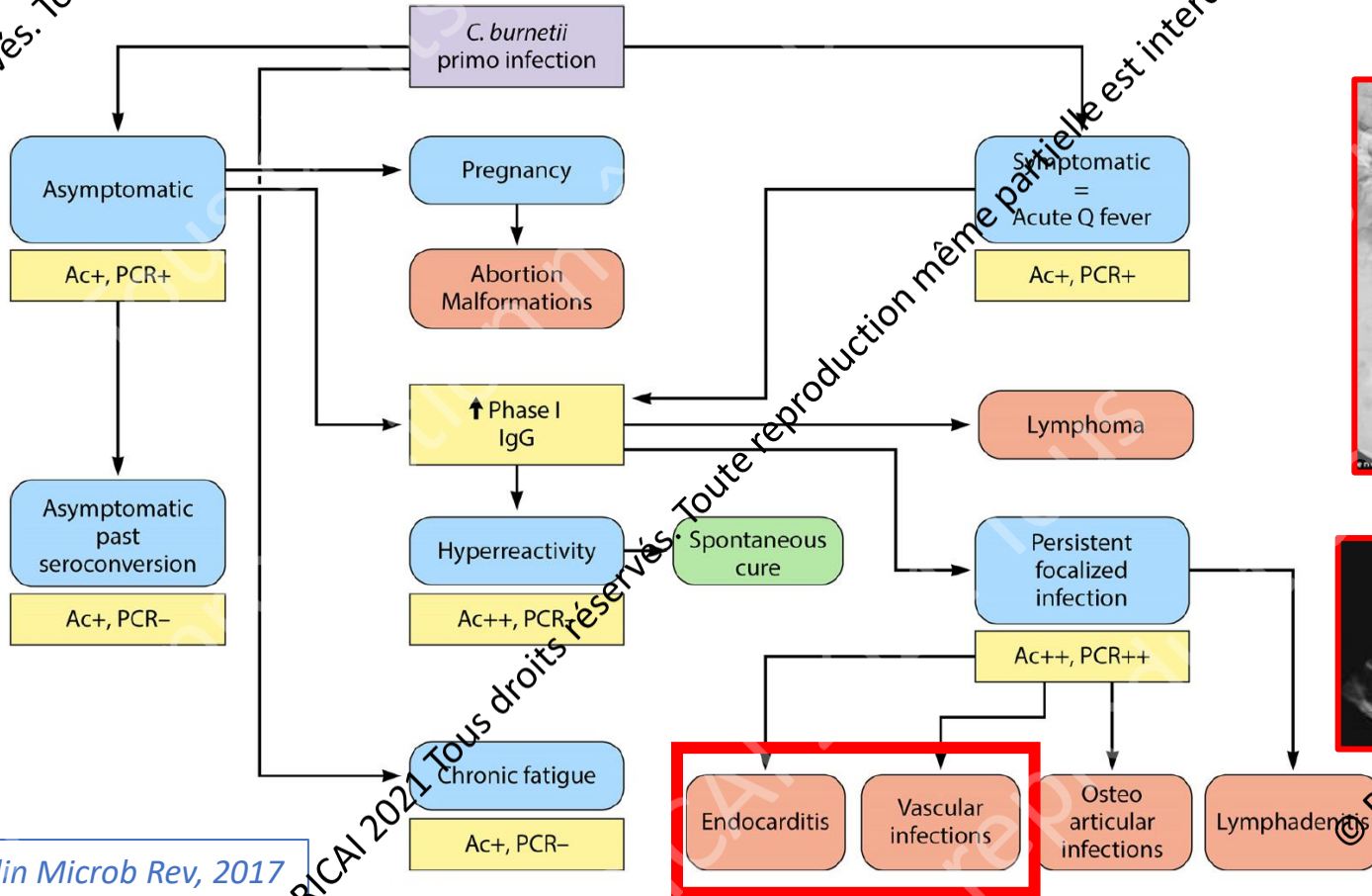
Chronic Q Fever Diagnosis— Consensus Guideline versus Expert Opinion

Linda M. Kampschreur, Marjolijn C.A. Wegdam-Blans, Peter C. Wever, Nicole H.M. Renders, Corine E. Delsing, Tom Sprong, Marjo E.E. van Kasteren, Henk Bijlmer, Daan Notermans, Jan Jelrik Oosterheert, Frans S. Stals, Marrigje H. Nabuurs-Franssen, Chantal P. Bleeker-Rovers, on behalf of the Dutch Q Fever Consensus Group¹

Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • Vol. 21, No. 7, July 2015

1183

Histoire naturelle de la fièvre Q : version 2017



Eldin, Clin Microb Rev, 2017

© RICAI 2021 Tous droits réservés

© RICAI 2021 Tous droits réservés

Diagnostic microbiologique

Sérologie par immunofluorescence indirecte (IFA)

- Séroconversion 7-21 jours après l'apparition des symptômes.
- PCR: tissu ++, plasma

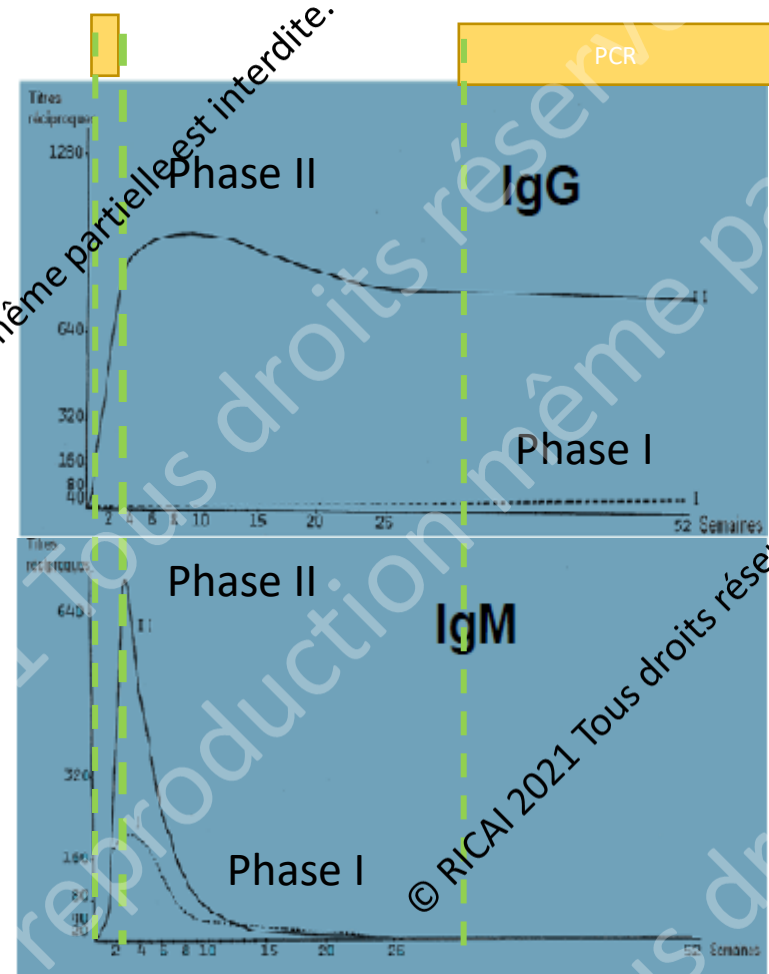
Fièvre Q aiguë

- IgG phase II ≥ 200 et/ou IgM ≥ 50
- PCR et culture: peu contributives?

Fièvre Q persistante

- IgG phase I $\geq 800/1600$ vs. ≥ 6400
- PCR sur sérum ou tissu; immunohistochimie, culture

Fournier et al. J Clin Microbiol. 2003
Péter et al. Caduceus Express. 2013



Traitement et évolution

Evolution

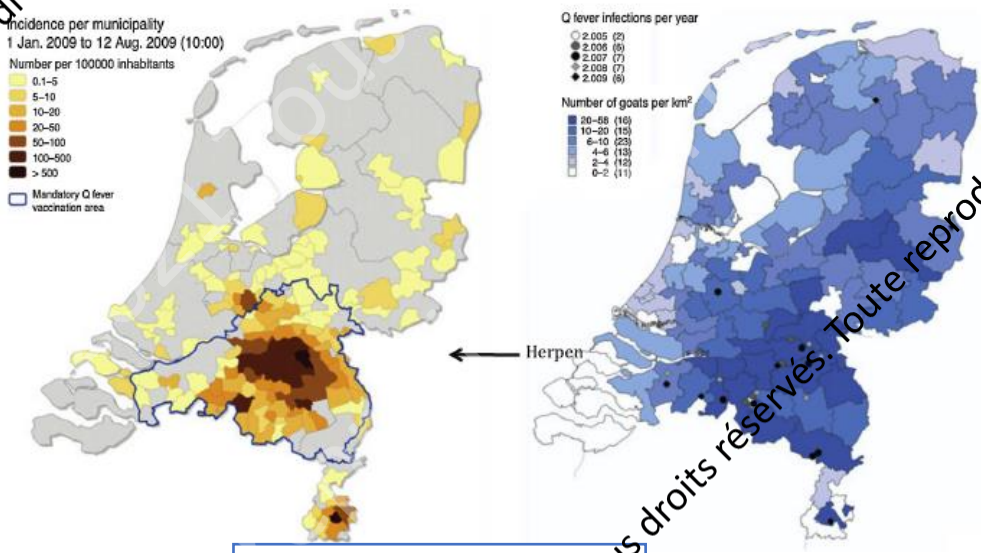
- La fièvre Q aiguë est souvent bénigne.
- Evolution spontanément favorable en 2 semaines
- Rare cas graves
- Risque principal: évolution vers une infection focalisée persistante



Traitement

- ✓ Fièvre Q aiguë
 - doxycycline 200 mg/j pendant 14-21 jours
 - 2nd line: fluoroquinolones, TMP/STX+/-macrolides
- ✓ FQ aiguë + valvulopathie et/ou immunodépression
 - Antibiotic prophylaxis
 - doxycycline 200 mg/d + hydroxychloroquine 600 mg/j
 - 12 mois
- ✓ Fièvre Q persistante
 - doxycycline 200 mg/j+ hydroxychloroquine 600 mg/j
 - 18 à 24 mois

Caractéristiques épidémiologiques

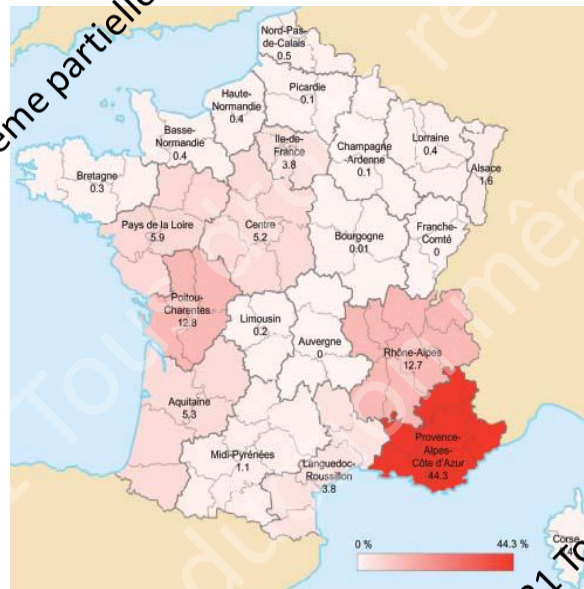
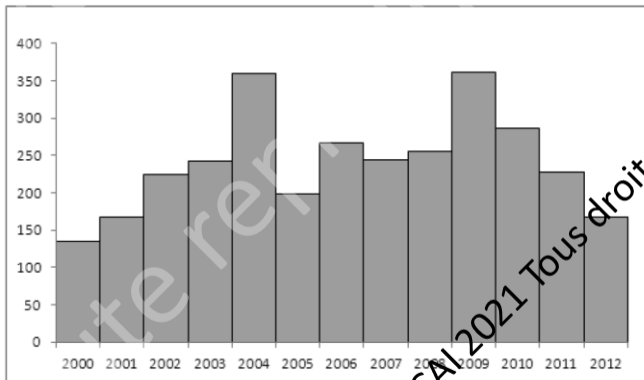
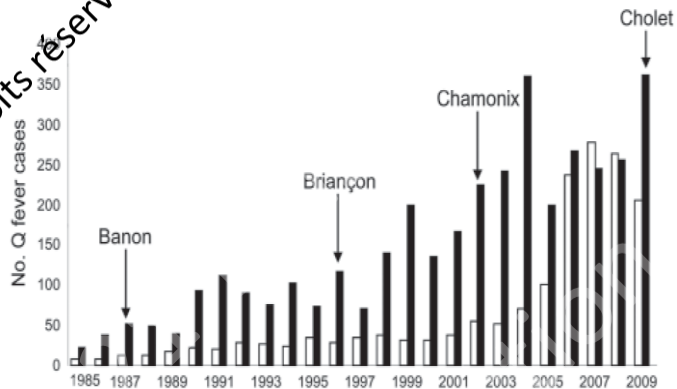


The Netherlands 2007-2010

Karagiannis et al., Euro Surveill, 2007
 Roest et al., Emerg Infect Dis, 2011
 Schneberger. Med Mal Infect. 2014

- Prévalence très variable d'un pays à l'autre
 - Situation endémique ou épidémique
- Zones endémiques
- cas sporadiques réguliers, activités à risque identifiables (agriculture, travail d'abattoir ou tourisme rural).
 - Ex: France, Espagne, Israël, Etats-Unis ...
 - les foyers hyperendémiques peuvent également être identifiés (ex: Martigues)
 - Afrique: situation hyperendémique?
 - Guyane
- Epidémies à grande échelle, comme en Europe
 - Canada, sud de la France, Grèce, Suisse, Grande-Bretagne, Allemagne.
 - Epidémie des Pays-Bas, 2007-2010
 - 4026 cas humains notifiés
 - plus grande épidémie de fièvre Q jamais signalée

La fièvre Q en France métropolitaine : une infection émergente?



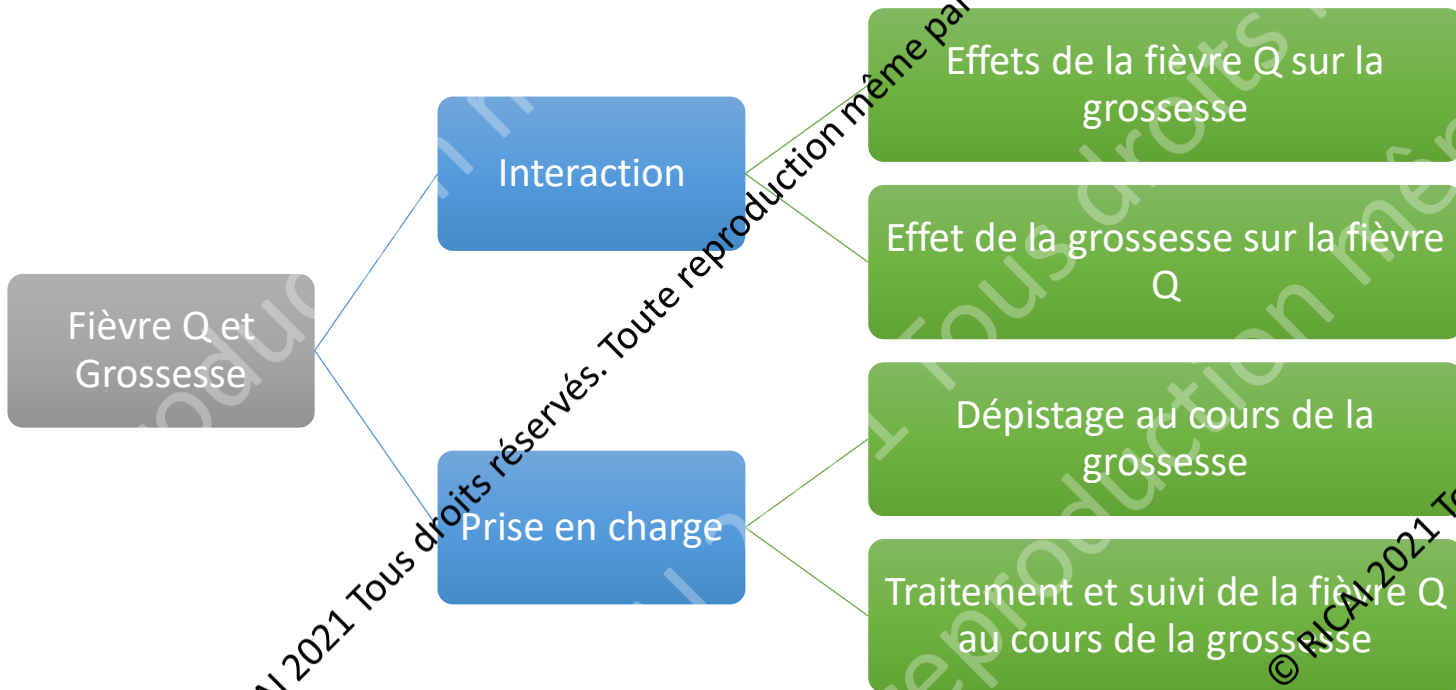
Distribution géographique de cas de fièvre Q en France 2000-2009

*Frankel et al., Emerg Inf Dis, 2011
HCSP, 2013*

Fig.1 - Nombre annuel de nouveaux cas de fièvre Q aiguë diagnostiqués par le CNR

FIÈVRE Q ET GROSSESSE

QUELS ENJEUX POUR LES PATIENTES



Association de la séroprévalence de la fièvre Q et complications de la grossesse : sud de la France ++

Étude menée à la fin des années 1990 à Martigues

(Stein & Raoult, *Clin Infect Dis*, 1998)

- 5 cas d'infection par la fièvre Q pendant la grossesse ayant entraîné un avortement ou un accouchement prématuré sur une période de 3 ans.
- Identifient alors 18 autres cas dans la littérature d'association fièvre Q et complications grossesse (Rep Tchèque, Canada, Italie, Israël, UK)

Enquête menée mars à mai 1996 dans les services d'obstétrique des départements du sud-est de la France

(Rey et al. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000)

- séroprévalence de 6,15 % de la fièvre Q sur près de 12 000 femmes enceintes testées.
- femmes présentant des signes sérologiques récents ou chroniques d'infection → taux de grossesses anormales 2 à 3 x plus élevés que les femmes séronégatives
- petits poids de naissance et naissances prématurées plus fréquentes dans les régions d'élevage

Enquête de séroprévalence même région ; juin 97 – nov. 98

(Langley et al. *Am J Obstet Gynecol*. 2003)

- dosage Ac anticorps anti *C. burnetii* dans le sang du cordon de 7658 femmes
- séroprévalence de 3,8% (291/7658)
- Association entre naissance \leq 36 SA et phase I
- association entre présence d'Ac de phase I chez les femmes testées et une mort fœtale passée ou actuelle (OR 3,2, IC 95 % 1,09-9,3).
- PCR culture sur échantillons placentaires de 153 femmes séropositives ou de 93 femmes séronégatives : toutes négatives

Séroprévalence de la fièvre Q chez les femmes enceintes

Référence	Design de l'étude	Pays / années	Nb de participants / test sérologique	Séroprévalence
Rey 2006	Étude séroprévalence femmes enceintes	France, 1996	12000/IFA	0,15%
Langley 2003	Séroprévalence sang de cordon	France, 1997-1998	7658	3,8%
McCaughey 2008	séroprévalence	Irlande du Nord, 1986-1987	214	12,8%
Vaidya 2008	Avortements spontanés	Inde	368 prlvmt de 74 femmes	25,6% 21,6% PCR pos
Van der Hoek 2011	Femmes enceintes 12 SA	Pays-Bas 2007-2008	1174	3,4%
Nielsen 2012	Seroprevalence grosses pathos vs normales	Danemark, 1996-2000	218	5% vs 6%
Quijada 2012	Grossesse vs pop générale	Espagne, 2009-2010	500 (273 FCS vs 227 naissances normales)	32,2% vs. 23,3%
Boden 2012	Séroprévalence	Allemagne, 2003, 2005	93	11 (11,8%) fièvres Q aiguës
Nielsen 2013	Cohorte nationale	Danemark, 1996-2002	856 (397 avec exposition au bétail) et 459 (sans exposition)	19,7% (37% vs. 4,7%)
Eyigör 2013	FCS vs. Grossesse normale	Turquie	58 (36 vs. 22)	27,8% vs. 4,5%
Munster 2013	Séroprévalence pendant une épidémie	Pays-Bas, 2010	1229	15% (complications 12% chez seropos et 13% chez seroneg)
Khayyat 2016	Séroprévalence	Iran, 2014	400	39,8% grossesse patho vs. 23,8% grosse normale
Jaubert 2020	Séroprévalence	La Réunion, 2014	1112	18,3% (pas d'asso retrouvées avec complications obst)

Quelle causalité entre fièvre Q et complications de la grossesse

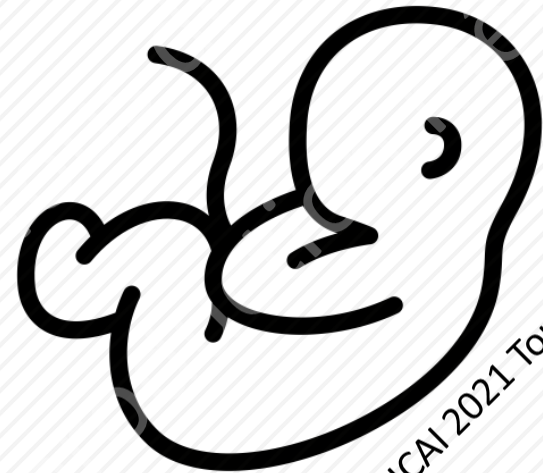
- Plusieurs études dans d'autres pays ont suivi avec des résultats variables.
- Études ≠ par leur conception, le test sérologique utilisé, le titre d'anticorps définissant une sérologie positive, le moment de la grossesse où l'enquête a été réalisée et les résultats évalués.
- Association significative ou non significative entre une infection récente ou passée par *C. burnetii* et les avortements, les naissances prématurées ou le faible poids de naissance.
- Etudes rapportant des taux de séroprévalence de base plus élevés (ex : Irlande du Nord, en Inde, en Espagne et en Iran) ont trouvé une association entre la séropositivité à *C. burnetii* et les complications de la grossesse
- La plupart des études : rétrospectives et pas de différence entre une infection aiguë ou récente et une infection passée.
- Difficile de conclure à une association causale à partir d'études épidémiologiques et présence de facteurs confondants
- Par exemple, une sérologie positive pour la fièvre Q peut représenter une simple exposition à des animaux de ferme dans des populations de faible statut socio-économique, ce statut étant connu pour affecter les résultats de la grossesse en soi.

McCaughey et al. *Zoonoses Public Health*. 2008
Quijada et al. *Clin Microbiol Infect*. 2012
Nielsen et al. *Emerg Infect Dis* 2014
Khayyat Khameneie et al. *Iran J Public Health* 2016

Complications de la grossesse chez les femmes enceintes atteintes de Q et effets du traitement

Description 1^{er} cas - 1994

- Infirmière d'USI de 26 ans diagnostiquée avec une PAC confirmée à *C. burnetii* à 8 SA de grossesse.
- Pas de facteur de risque retrouvé
- Ttt TMP-STX 3 semaines avec des antibiotiques
- Hospitalisée à 24 SA pour contractions utérines entraînant une MFIU
- Prélèvements
 - Placenta : multiples foyers de nécrose et positif pour *C. burnetii* en IF.
 - Fœtus : rate et les reins positifs en IF + lésions inflammatoires aspécifiques du poumon
 - Sérum maternel positif en Ac anti Cb
- Quelques jours après l'ITG, l'obstétricien qui avait délivré fœtus et placenta a développé une PAC à *C. burnetii*



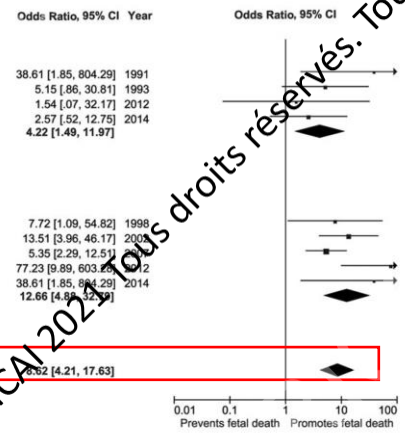
Complications de la grossesse chez les femmes enceintes atteintes de Q et effets du traitement

À la suite de ce cas, d'autres rapports de cas d'infection par la fièvre Q pendant la grossesse et de complications associées ont été signalés

- Malformations congénitales décrites très rarement : hypospadias, syndrome de Potter avec agénésie rénale bilatérale, hydronéphrose congénitale, syndactylie, omphalocèle avec hypoplasie surrénalienne. Seulement la dernière avec une infection microbiologiquement prouvée du fœtus.
- Une méta-analyse de 136 rapports de cas
 - OR de mort fœtale de 8,62 (IC 95 % 4,21 à 17,63) pour la fièvre Q non traitée pendant la grossesse par rapport à la population générale
 - OR de mort fœtale 0,14 (IC95% 0,05-0,38) fièvre Q grossesse traitée vs pas traitée

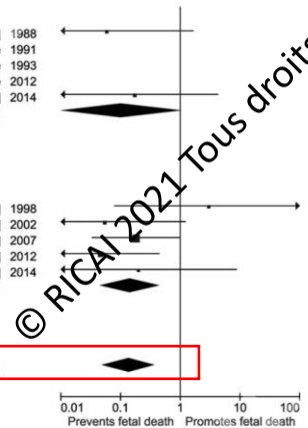
Untreated Q fever and fetal death

	Untreated Q fever Events	General population ^a	Odds Ratio, 95% CI	Year
Outside the French NRC for Q fever				
Dindinaud (France)	2	2	38.61 [1.85, 804.29]	1991
5 untreated case reports ^b	2	5	5.15 [0.86, 30.81]	1993
Munster (Netherlands)	0	2	1.54 [0.7, 32.17]	2012
Nielsen (Denmark)	2	8	2.57 [1.52, 12.75]	2014
Subtotal (95% CI)	17		4.22 [1.49, 11.97]	
Total events	6			
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$ ($P = .41$)				
Test for overall effect: $Z = 2.71$ ($P = .007$)				
French NRC for Q fever				
Stein (France)	2	4	7.72 [1.09, 54.82]	1998
Raoult (France)	7	11	13.51 [3.96, 46.17]	2002
Carcopino (France)	9	22	5.35 [2.29, 12.51]	2007
Angelakis (France)	10	11	77.23 [9.89, 603.22]	2012
Million (France)	2	2	38.61 [1.85, 804.29]	2014
Subtotal (95% CI)	50		12.66 [4.88, 32.99]	
Total events	30			
Heterogeneity: $I^2 = 45\%$ ($P = .12$)				
Test for overall effect: $Z = 5.22$ ($P < .00001$)				
Total (95% CI)	67		8.62 [4.21, 17.63]	
Total events	36			
Heterogeneity: $I^2 = 32\%$ ($P = .16$)				
Test for overall effect: $Z = 5.90$ ($P < .00001$)				
Test for subgroup differences: $I^2 = 56.9\%$ ($P = .13$)				



B Antibiotics for the prevention of fetal death associated with Q fever

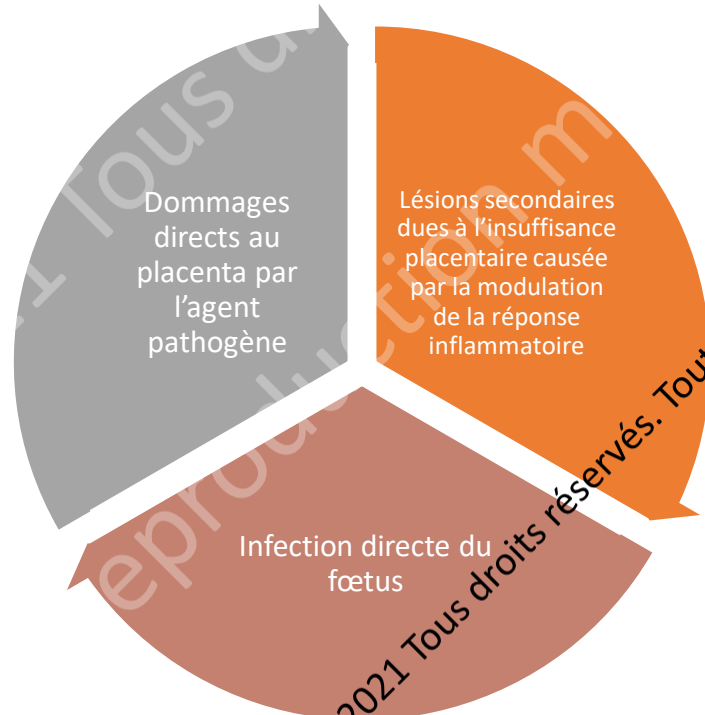
	Treated Events	Untreated Events	Total	Odds Ratio, 95% CI	Year	
Outside the French NRC for Q fever						
12 case reports	0	8	2	4	0.06 [0.0, 1.67]	1988
Dindinaud (France)	0	0	2	2	Not estimable	1991
Marrie (Canada)	0	1	0	1	Not estimable	1993
Munster (Netherlands)	0	3	0	2	Not estimable	2012
Nielsen (Denmark)	0	7	2	8	0.17 [0.1, 4.31]	2014
Subtotal (95% CI)	0	19	17		0.10 [0.1, 1.05]	
Total events	0	6				
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$ ($P = .65$)						
Test for overall effect: $Z = 1.92$ ($P = .05$)						
French NRC for Q Fever						
Stein (France)	1	1	2	4	3.00 [0.8, 115.34]	1998
Raoult (France)	0	5	7	11	0.05 [0.0, 1.24]	2002
Carcopino (France)	2	18	9	22	0.18 [0.03, .99]	2007
Angelakis (France)	6	19	10	11	0.05 [0.0, .45]	2012
Million (France)	1	2	2	2	0.20 [0.0, 8.82]	2014
Subtotal (95% CI)	10	45	50		0.15 [0.05, .46]	
Total events	10	30				
Heterogeneity: $I^2 = 2\%$ ($P = .39$)						
Test for overall effect: $Z = 3.29$ ($P = .001$)						
Total (95% CI)	64	67			0.14 [0.05, .38]	
Total events	10	36				
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$ ($P = .63$)						
Test for overall effect: $Z = 3.85$ ($P = .0001$)						
Test for subgroup differences: $I^2 = 0\%$ ($P = .79$)						



Million et al. Clin Inf Dis, 2014

© RICA 2021 Tous droits réservés.

Pathogénèse des complications de la grossesse



- Chez l'animal, *C. burnetii* induit une réaction inflammatoire provoquant une placentite, nécrose et vascularite conduisant dans certains cas à des avortements.
- Chez les femmes présentant des complications de grossesse liées à la fièvre Q, on a décrit une placentite, une nécrose du placenta et un décollement du placenta.
- *Cb* isolé à la fois du placenta et des tissus fœtaux.
- Pas d'infection congénitale à *Coxiella* décrite dans la littérature



© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Pathogénèse des complications de la grossesse

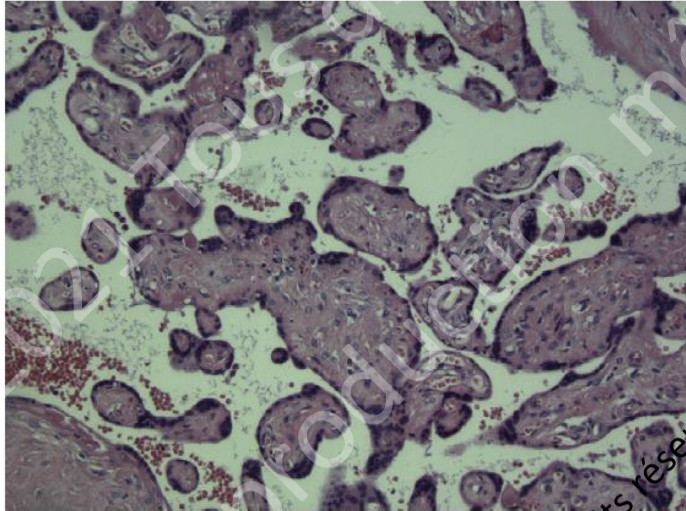


Fig. 1. Hematoxylin and eosin stain of placental tissue from asymptomatic case no 3, demonstrating fibrotic chorionvilli, loss of capillaries, stromal karyorrhexis and haemorrhage (magnification 10 \times).

Complications obstétricales plus fréquentes chez les femmes symptomatiques qu'asymptomatiques



Mères symptomatiques : nécrose



Mères asymptomatiques : changements plus chroniques et fibrotiques

pathogénèse médiée par l'interruption de la circulation sanguine du fœtus ou la destruction des capillaires due à la villosité

Munster et al. Placenta. 2012

Principales complications retrouvées au cours de la grossesse

Pregnancy complications among pregnant women with Q fever reported in case series, with and without treatment, selected against Q fever

Reference	Raoult 2002 [26]	Raoult 2000 [31]	Carcopino 2007 [23]	Angelakis 2013 [24]	Nielsen 2008 [14]	Munster 2013 [9]	Boden 2012 [6]	Million 2014 [25]
Country	France	France	France	France	Denmark	Netherlands	Germany	**a
Number of pregnancies with Q fever	17	15	53	30	19	183	11	136
Complication (n)								
Fetal death	8	10	16	16	3	0	1	46
Prematurity	8		13	4	1	13	1	
Low birthweight	1	3				9		
Intrauterine growth restriction			14	1	2			
Congenital malformation				1			1	7
With treatment	0/4	6/6 ^b	7/16	6/14	1/7	12/82	2/3	10/64
Without treatment	8/11	9/9 ^b	30/53	16/16	8/12	10/101	1/8	36/67

^a A meta-analysis of case reports and case series reported from different countries.

^b A great difference was observed in fetal mortality in favour of treatment.

- Plusieurs cas cliniques et case-series avec des fréquences variables de complications de la grossesse
- En général, le risque de complications était plus élevé au 1^{er} trimestre de la grossesse et plus faible en cas de traitement par antibiotiques
- Les taux élevés de complications de la grossesse rapportés dans le sud de la France et au Danemark vs. résultats des séries de cas au cours d'épidémies notamment aux Pays-Bas (1,4 % à 2,2 %).
- Manquent les cas de complications en début de grossesse ayant entraîné un avortement en raison du dépistage tardif?

Etudes sur les effets du ttt ATB pour fièvre Q au cours de la grossesse

- Etude de cohorte rétrospective 16 femmes enceintes avec TMP/STX pendant 5 semaines vs. 37 sans traitement. Complications obstétricales chez 81,1% des femmes enceintes sans traitement vs. 43,9% des femmes enceintes traitées (p 0.009), dont 0 MFIU.
- De plus, ce traitement a réduit le taux de placentite et l'évolution vers un profil sérologique chronique : 42% des femmes enceintes traitées ont présenté des complications obstétricales contre 100% des femmes enceintes non traitées.
- Méta-analyse a inclus 136 grossesses. Risque accru de mort fœtale lorsque sérologie *C. burnetii* positive, mais réduction significative du risque si femmes enceintes traitées

Carcopino et al. Clin Infect Dis. 2007

Million et al. Clin Infect Dis. 2014

Angelakis et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013

Table 3. Comparison of outcomes of 53 pregnant patients with Q fever who received and did not receive long-term cotrimoxazole therapy

Outcome	All patients	Long-term cotrimoxazole therapy		P
		Yes (n = 16)	No (n = 37)	
Obstetric complications	37 (69.8)	7 (43.8)	30 (81.1)	.009
Abortion	5 (9.4)	0 (0)	5 (13.5)	.152
Time to abortion, median weeks of gestation (range)	10.6 (8–16)	...	10.6 (8–16)	
IUGR	14 (26.4)	4 (25)	10 (27)	.582
Oligoamnios ^a	4 (7.5)	0 (0)	4 (10.8)	.226
IUFD ^b	10 (18.9)	0 (0)	10 (27)	.018
Time of IUFD, median weeks of gestation (range)	24.5 (20–34)	...	24.5 (20–34)	
TOP ^c	2 (3.8)	0 (0)	2 (5.4)	.483
Premature delivery ^d	13 (24.5)	3 (18.8)	10 (27)	.398
Time to premature delivery, median weeks of gestation (range)	33 (26–36)	34 (30–35)	32 (26–36)	.87
Maternofetal death	1 (1.9)	0 (0)	1 (2.7)	.698
Identification of placentitis ^e				
All	8 (34.8)	1 (10)	7 (18.8)	.038
By PCR and culture	6 (26.1)	1 (10)	5 (13.5)	.084
By PCR only	2 (8.7)	0 (0)	2 (5.4)	
“Chronic” serologic profile	28 (52.8)	3 (18.8)	25 (67.6)	.001
Postpartum treatment for chronic infection	25 (47.2)	4 (25)	21 (56.8)	.033
Endocarditis	3 (5.7)	3 (18.8)	3 (8.1)	.332
≥1 subsequent pregnancy ^f	19 (35.8)	4 (25)	15 (40.5)	.222
Time to the first subsequent pregnancy outcome, median years (range)	3 (1–6)	2.5 (1–4)	2 (1–6)	.823
Cotrimoxazole treatment, no. (%) of patients who had ≥1 subsequent pregnancy	6 (24)	1 (25)	5 (23.8)	.694
Favorable outcome, no. (%) of pregnancies	25 (100)	4 (100)	21 (100)	

NOTE. IUFD, intrauterine fetal death; IUGR, intrauterine growth retardation; TOP, termination of pregnancy.

Effets du traitement antibiotique sur la survenue des complications de la grossesse en cas de fièvre Q

- Traitement ATB anti *C. burnetii* associé à un taux plus faible de complications de la grossesse dans la plupart des endroits (à l'exception des Pays-Bas qui ont étudié les complications tardives).
- Cependant, il est difficile de déterminer à partir de ces études la contribution réelle de l'infection aux résultats négatifs spécifiques de la grossesse. Par définition, les rapports de cas partent de la maladie et négligent la population infectée qui n'a pas eu de complications.
- Bénéfice du traitement dans la prévention des complications de grossesse suggéré dans des contextes de forte endémicité dans le sud de la France.
- Mais comparaisons non ajustées portant sur de très petits échantillons parfois biaisées en faveur des effets du traitement, car les femmes non traitées étaient diagnostiquées lorsqu'elles présentaient des complications.

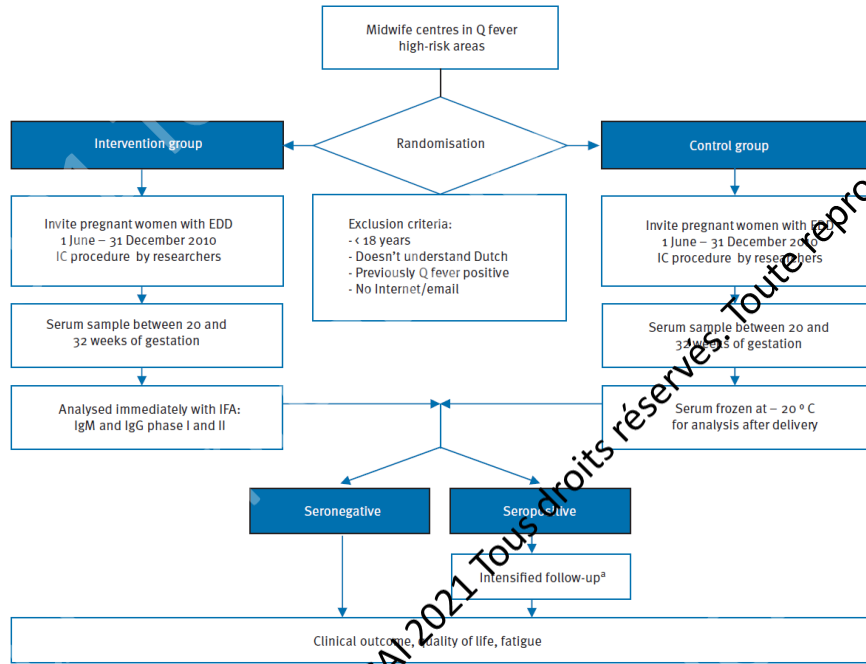
Grossesse = facteur de risque de fièvre Q chronique maternelle ?

- Etude CNR sur la fièvre Q en France, 1985-1998, 20/313 patients atteints de fièvre Q chronique étaient des femmes enceintes, un pourcentage bien plus élevé que celui attendu dans la population générale (*Raoult et al. Medicine. 2000*)
- A l'inverse, dans une série de cas de 53 femmes présentant des complications de la fièvre Q pendant la grossesse en France, 52,8% avaient un profil sérologique de fièvre Q chronique, dont trois avaient une endocardite (*Carcopino et al. Clin Infect Dis. 2007*).
- Recherche de facteurs de risque de progression de l'infection aiguë vers l'infection chronique dans la cohorte hollandaise, 3 femmes enceintes identifiées parmi 105 patients avec fièvre Q chronique, contre 0/201 cas de fièvres Q aiguës traitées qui n'ont pas évolué vers une infection chronique (p 0,04) (*Kampschreur et al. Emerg Inf Dis. 2012*)

- risque plus élevé de progression de la fièvre Q vers la fièvre Q chronique pendant la grossesse.
- Mécanisme = suppression immunitaire de la grossesse

Kampschreur et al. Emerg Inf Dis. 2012
Fenollar et al. Clin Inf Dis. 2001

Recherche d'une stratégie de dépistage des femmes enceintes



Essai contrôlé randomisé en grappes aux Pays-Bas 2009-2010 : 55 centres de sage-femmes randomisés groupe d'intervention de 536 femmes enceintes dépistées entre 20 et 32 SA, et traitées en cas de fièvre Q aiguë ou chronique vs. groupe témoin de 693 femmes enceintes qui n'ont subi qu'un dépistage.

Munster et al. Eurosurv. 2012

Stratégie de dépistage, épidémie des Pays Bas

Complications in seropositive participants, study on screening for *Coxiella burnetii* infection during pregnancy, the Netherlands, 2010 (n=1,229)

	Intervention group		Control group		Unadjusted OR ^a (95% CI)	P value ^a	Adjusted OR ^b (95% CI)	P value ^b
	Total n=536 (%)	Seropositives n=82 (%)	Total n=693 (%)	Seropositives n=101 (%)				
Overall complication ^c	12 (2.2)	12 (14.6)	10 (1.4)	10 (9.9)	1.56 (0.67-3.65)	0.30	1.54 (0.60-3.96)	0.37
Preterm delivery	8 (1.5)	8 (9.8)	5 (0.7)	5 (5.0)	2.09 (0.68-6.41)	0.20	1.80 (0.37-8.0)	0.47
Small for gestational age	4 (0.7)	4 (4.9)	5 (0.7)	5 (5.0)	1.04 (0.28-3.87)	0.96	1.04 (0.28-3.87)	0.96
Perinatal mortality	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	Not applicable			

Pregnancy outcome for seropositive versus seronegative participants^a, study on screening for *Coxiella burnetii* infection during pregnancy, the Netherlands, 2010 (n=1,229)

	Seropositive n=183 (%)	Seronegative n=1046 (%)	OR (95% CI) ^b	Mean difference ^b (95% CI)	P value ^b
Gestational age at delivery (in weeks) mean±SD	39.6 ± 1.8	39.7 ± 1.7	NA	0.12 (-0.15-0.38)	0.38
Preterm delivery <37 weeks	13 (7.1)	58 (5.5)	1.30 (0.70-2.43)	NA	0.41
Preterm delivery <34 weeks	3 (1.6)	13 (1.2)	1.32 (0.37-4.69)	NA	0.66
Birth weight (in grams) mean±SD	3,519 ± 527	3,507 ± 546	NA	4.8 (-81-90)	0.91
Small for gestational age	79 (4.9)	78 (7.5)	0.64 (0.32-1.30)	NA	0.22
Perinatal mortality	0 (0.0)	6 (0.6)	NA		0.60 ^c
Overall complication ^d	22 (12)	133 (13)	0.94 (0.58-1.52)	NA	0.79

- Dans les 2 groupes, séroprévalence 15 %, aucune fièvre Q chronique
- Complications obst : groupe d'intervention 2,2 % des femmes séropositives vs. 1,4 % chez les femmes séropositives du groupe témoin (OR 1,54, IC 95 % 0,60-3,96).
- Faible incidence de la fièvre Q dans la population étudiée : ne permet pas d'étendre cette conclusion à d'autres contextes
- Pas de dépistage au 1^{er} trimestre, lorsque le risque de complications de la grossesse, avec fausse couche, pourrait être le plus élevé

Traitement de la fièvre Q chez les femmes enceintes



Doxycycline

ETAT DES CONNAISSANCES

Aspect malformatif

- Les données chez les femmes enceintes exposées à la doxycycline au 1er trimestre sont nombreuses et rassurantes.

Coloration des dents de lait

- Les cyclines administrées au 3ème trimestre et ≥15 jours sont susceptibles de colorer les dents de lait du futur enfant, sans hypoplasie de l'émail ni de prédisposition aux caries. Rapportées que pour des expositions ≥28 SA.
- Ce risque ne concerne pas les dents définitives dont la calcification ne commence qu'après la naissance.

EN PRATIQUE

Au 1er trimestre, il est possible d'utiliser la doxycycline.

Au-delà du 1er trimestre :

- en raison du risque de coloration des dents de lait, préférer un autre antibiotique, surtout si le traitement doit être prolongé,
- dans les situations où la doxycycline présente un réel avantage, son utilisation est envisageable même au-delà du 1er trimestre, le seul risque pour l'enfant étant celui d'une coloration des dents de lait.

Cotrimoxazole

ETAT DES CONNAISSANCES

Aspect malformatif

- au 1er trimestre.
- Un doublement de la fréquence globale des malformations par rapport à la population générale a été évoqué.
- principalement des anomalies de fermeture du tube neural et dans une moindre mesure des cardiopathies.
- Ces données doivent être confirmées.
- Le mécanisme en cause pourrait être l'action anti-folates du triméthoprime.

Aspect néonatal

- Aucun ictère néonatal n'a été rapporté chez les nouveau-nés de mères exposées au sulfaméthoxazole en fin de grossesse.

EN PRATIQUE

- Avant 10 SA :
 - Préférer un autre ATB en raison d'une suspicion d'augmentation de certaines malformations avec le cotrimoxazole.
 - En l'absence d'alternative, son utilisation est envisageable en lui associant une supplémentation en acide folique [...] 5 mg/j pendant la durée du traitement par cotrimoxazole.
 - Informer la patiente des effets évoqués et prévoir une surveillance échographique ciblée.
- Au-delà de 10 SA : l'utilisation du cotrimoxazole est possible.

Macrolides et Fluoroquinolones

- L'utilisation de la clarithromycine est possible, quel que soit le terme de la grossesse
- L'utilisation de la ciprofloxacine est possible quel que soit le terme de la grossesse et la voie d'administration

Hydroxychloroquine

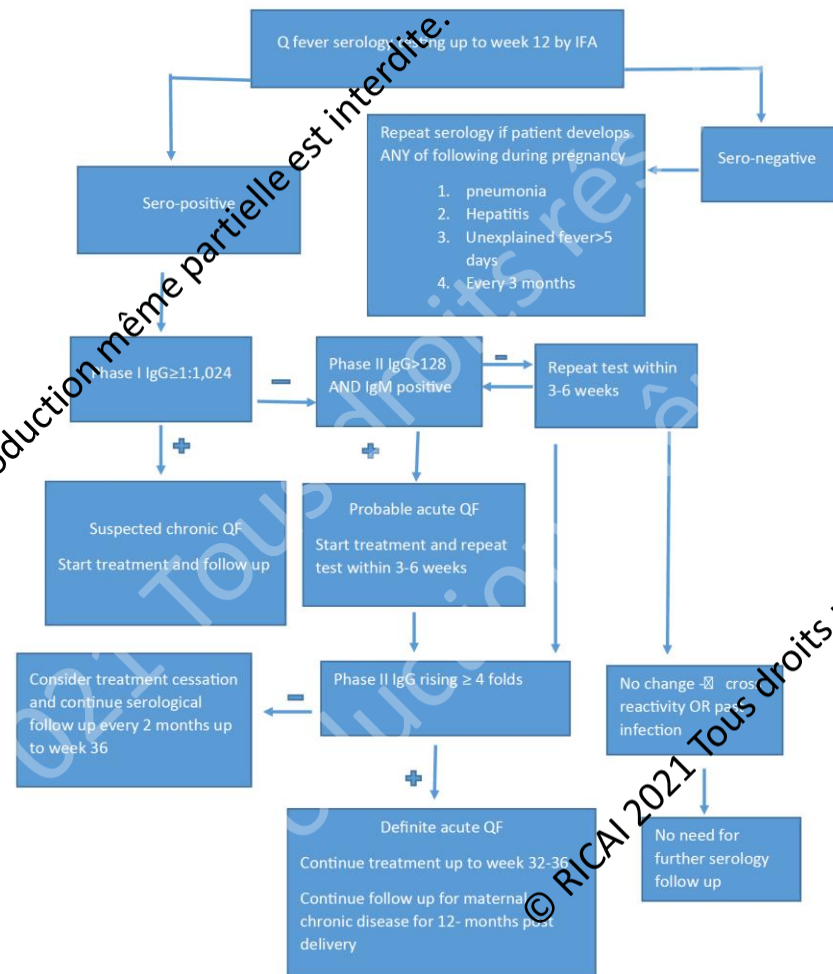
ETAT DES CONNAISSANCES

- Les données disponibles chez les femmes enceintes exposées à HCQ en cours de grossesse sont très nombreuses et **rassurantes**.
- L'HCQ passe le placenta. Les concentrations sanguines néonatales mesurées au sang de cordon sont équivalentes à celles de la mère.
- Aucune répercussion OPH chez les enfants exposés in utero.
- Son utilisation chronique chez la femme enceinte est recommandée dans différentes pathologies (lupus, syndrome des Sjögren...).

Si l'HCQ est nécessaire à l'équilibre de la pathologie maternelle, son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse

Algorithme diagnostique pour les tests sérologiques et le suivi de la fièvre Q (FQ) pendant la grossesse.

- Seuils sérologiques basés sur les valeurs des tests d'IF couramment publiés dans la littérature.



Traitement de la fièvre Q de la femme enceinte

- Fièvre Q aiguë
 - privilégier le TMP/STX + acide folique 5 mg/j
 - À poursuivre jusqu'à la fin de la grossesse vs. 32-36 semaines
 - Fluoroquinolones et même doxycycline possibles
 - Clarithromycine >> azithromycine
 - Après le traitement, un suivi sérologique étroit doit être effectué 3, 5, 9, 12, 18 et 24 mois pour détecter précocement l'évolution vers une infection focalisée persistante.
- Fièvre Q focalisée persistante
 - Débuter par un traitement par cotrimoxazole
 - Relais par doxycycline / hydroxychloroquine après l'accouchement



41^e

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14
DÉCEMBRE 2021

PALAIS DES CONGRÈS • PARIS



Take home messages : peu de certitudes

- Fièvre Q aiguë au cours de la grossesse : association avec fausses couches tardives, MFIU, petits poids de naissance
- Facteur favorisant la survenue d'une fièvre Q chronique persistante
- Nécessité du suivi de la maman en post-partum
- Pas de nécessité du suivi du nouveau-né si va bien
- Sérologie fièvre Q positive au cours de la grossesse au cours de la grossesse: association avec fausses couches tardives, MFIU, petits poids de naissance?
- Dépistage systématique dans les zones d'endémie?
- Quelles zones d'endémies?