

Maladies infectieuses

Épidémie de fièvre Q liée à la visite d'une ferme d'élevage, Vaucluse-Drôme

Mai-juin 2014

Sommaire

Abréviations	2
1. Contexte	3
1.1 Alerte	3
1.2 Les infections à <i>Coxiella burnetii</i>	3
1.3 Objectifs de l'investigation épidémiologique	5
2. Investigation épidémiologique humaine	6
2.1 Méthode	6
2.1.1 Définitions de cas	6
2.1.2 Modalités de recrutement des cas	6
2.1.3 Recueil de données	7
2.1.4 Analyse des données	7
2.1.5 Investigation microbiologique	7
2.2 Résultats de l'investigation épidémiologique	8
2.2.1 Résultats descriptifs	8
2.2.2 Étude des facteurs de risque	12
2.3 Résultats microbiologiques	13
3. Investigation vétérinaire	16
3.1 Méthode	16
3.2 Résultats	17
4. Mesures de gestion et de contrôle au cours de l'épidémie	17
4.1 Mesures de dépistage et de prise en charge des cas humains de fièvre Q	17
4.2 Mesures vétérinaires de contrôle dans l'élevage	18
5. Discussion	18
5.1 Synthèse des résultats	18
5.2 Caractéristiques de cette épidémie de fièvre Q	19
5.3 Source et diffusion de l'épidémie	21
5.4 Limites de l'investigation	21
6. Conclusions et recommandations	22
Références bibliographiques	23
Annexes	25

Épidémie de fièvre Q liée à une ferme d'élevage, Vaucluse-Drôme

Mai-juin 2014

Réalisation et rédaction :

Ophélie Boulogne - Cellule de l'Institut de veille sanitaire (InVS) en régions (Cire Sud) Provence-Alpes-Côte d'Azur (Paca) et Corse

Institutions et personnes ayant participé à l'étude :

Cire Sud — Alexis Armengaud, Laurence Pascal, Philippe Malfait

Cire Rhône-Alpes — Hervé Le Perff

Agence régionale de santé (ARS) Paca — Elisabeth Lafont

ARS Rhône-Alpes — Nathalie Ragozin

Centre hospitalier (CH) de Valréas — Dr Guillaume Der Sahakian

InVS – Département maladies infectieuses (DMI) — Dieter Van Cauteren

Centre national de référence (CNR) des Rickettsies Marseille — Pr Pierre-Edouard Fournier, Dr Sophie Edouard

Laboratoire BIOMNIS — Oriane Schaal

Direction départementale de la protection des populations (DDPP) de la Drôme — Stéphane Klotz

Groupement de défense sanitaire de la Drôme — Benjamin Deltour

Remerciements :

Les auteurs remercient les médecins et laboratoires des départements de la Drôme et du Vaucluse ainsi que les personnes ayant accepté de répondre à l'investigation épidémiologique.

Abréviations

Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARS	Agence régionale de santé
CAD	Cellule d'aide à la décision
CH	Centre hospitalier
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIL	Correspondant informatique et libertés
Cire	Cellule de l'Institut de veille sanitaire en région
Cnil	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CNR	Centre national de référence
CRP	Protéine C réactive
CVAGS	Cellule de veille, d'alerte et de gestion sanitaire
DDPP	Direction départementale de la protection des populations
DGAI	Direction générale de l'alimentation
DGS	Direction générale de la santé
DT	Délégation territoriale
ECDC	European Center for Disease Prevention and Control
EDTA	Acide éthylène diamine tétra acétique
GDS	Groupement de défense sanitaire
HCSP	Haut conseil de la santé publique
IC95 %	Intervalle de confiance à 95 %
IFI	Immunofluorescence indirecte
InVS	Institut de veille sanitaire
LNR	Laboratoire national de référence
MDO	Maladie à déclaration obligatoire
OR	Odds ratio
Paca	Provence-Alpes-Côte d'Azur
PCR	Polymerase Chain Reaction
RA	Rhône-Alpes

1. Contexte

1.1 Alerte

Le week-end du 17 au 18 mai 2014, un médecin urgentiste du Centre hospitalier (CH) de Valréas au nord du département du Vaucluse (84) signalait à l'Agence régionale de santé (ARS) de la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (Paca) 7 à 8 passages aux urgences pour pneumopathies aiguës chez des sujets jeunes. Au total depuis le 13 mai, il recensait une quinzaine de cas. Ces cas étaient caractérisés par l'apparition brutale d'un syndrome pseudo-grippal avec fièvre supérieure à 38,5 °C, frissons, courbatures, nausées et asthénie. Le bilan biologique montrait un syndrome inflammatoire avec protéine C réactive (CRP) élevée, une thrombopénie chez certains patients, une absence de polynucléose, et parfois une cytolysé hépatique. Les radiographies pulmonaires montraient des foyers pulmonaires uni ou bilatéraux. La recherche d'une légionellose par dosage des antigènes solubles urinaires était négative.

La Cellule de l'Institut de veille sanitaire (InVS) en régions Paca et Corse (Cire Sud) était informée le lundi 19 mai 2014 par la plateforme de la Cellule de veille, d'alerte et de gestion sanitaire (CVAGS) de l'ARS de la région Paca et un point était fait avec le médecin urgentiste du CH de Valréas.

La survenue d'une quinzaine de cas de pneumopathies aiguës fébriles dans un délai restreint et dans cette partie plutôt rurale du département faisait évoquer le diagnostic de fièvre Q du fait de l'inhalation d'aérosols contaminés par *Coxiella burnetii*, en lien avec une exposition commune à des élevages.

En effet le médecin déclarant rapportait le déroulement d'une manifestation culturelle « Drôme de ferme en ferme » offrant la possibilité aux familles de visiter des exploitations agricoles, le week-end du 26-27 avril 2014. Lui-même était allé avec sa famille dans une ferme d'élevage d'ovins dans le sud du département de la Drôme (26).

Devant cette possible épidémie de fièvre Q, il était demandé au CH de Valréas de transmettre les sérums des patients au Centre national de référence (CNR) des rickettsies pour la réalisation des sérologies de la fièvre Q en immunofluorescence indirecte (IFI) de phase II. Le CNR réalisait également sur ces prélèvements des analyses de réaction de polymérisation en chaîne (PCR). Les résultats positifs pour la fièvre Q ont été confirmés le 21 mai par sérologies sur 3 sérums. Une Cellule d'aide à la décision (CAD) activée à l'initiative de la Direction générale de la santé (DGS) a réuni les différents partenaires¹ pour décider des différentes investigations à mener et des mesures de gestion à mettre en œuvre.

La Cire Sud et l'ARS Paca en lien avec leurs homologues de l'ARS Rhône-Alpes (RA) et le CH de Valréas ont débuté une investigation épidémiologique des cas pour étudier l'hypothèse d'exposition lors de la manifestation culturelle « La Drôme de ferme en ferme » et plus particulièrement à une ferme d'élevage d'ovins située dans le sud de la Drôme. Le Service protection et santé animales de la Direction départementale de la protection des populations de la Drôme (DDPP26), de son côté, a diligenté une inspection de la ferme d'élevage d'ovins suspectée (production d'agneaux pour leur viande), évoquant la possible exposition de 500 à 600 personnes ayant visité cette ferme lors de la manifestation culturelle.

1.2 Les infections à *Coxiella burnetii*

La fièvre Q est une zoonose ubiquitaire due à *Coxiella burnetii*. Souvent, les personnes sont exposées professionnellement à cette maladie. Il s'agit principalement des éleveurs d'ovins, de caprins et de bovins, des vétérinaires, des personnels d'abattoirs et d'équarrissage et des personnes qui travaillent dans des laboratoires d'analyses biologiques humaines et vétérinaires. La fièvre Q peut alors être reconnue comme maladie professionnelle au titre des affections dues aux rickettsies (tableau 53 du régime général et tableau 49 du régime agricole). La fièvre Q n'est pas une maladie à déclaration

¹Composition de la CAD : InVS, Cire Sud et Cire Rhône-Alpes (RA), CH de Valréas, ARS Paca (CVAGS et délégation territoriale (DT) 84), ARS RA (CVAGS, DT 26 et service communication), Direction générale de l'Alimentation (DGA), Direction de la protection des populations (DDPP) de la Drôme, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) et son laboratoire national de référence (LNR).

obligatoire (MDO) en France. Elle a été décrite lors de survenues de cas sporadiques ou lors d'investigation d'épidémies. Pour la région Paca, les observations du CNR des rickettsies effectuées sur la période 1996 à 1999 dans la zone de la plaine de la Crau (région d'élevage ovin) montrent une circulation endémo-épidémique de la fièvre Q dans cette partie des Bouches du Rhône [1]. Plusieurs épidémies ont aussi été décrites dans les départements alpins après les périodes d'agnelage (Briançon, mai-juin 1996 ; Hautes-Alpes, avril-août 2008) [2;3]. En Europe, plus de 4 000 cas de fièvre Q sont survenus à proximité d'élevages intensifs de caprins entre 2007 et 2010 aux Pays-Bas [4].

Sur le plan biologique, *Coxiella burnetii* est une bactérie intracellulaire stricte à gram négatif.

Sa particularité est de se développer en milieu acide (pH = 4-5) à l'intérieur des lysosomes et des phagolysosomes des cellules infectées (monocytes et macrophages). Elle est excrétée sous la forme de pseudo-spores, ce qui lui confère une grande résistance dans le milieu extérieur. Une autre particularité est la modification de la composition de sa membrane cellulaire en fonction de sa virulence (variation antigénique). Il existe deux phases antigéniques, une phase I virulente et une phase II avirulente qui ne s'observe qu'*in vitro*. Le passage à la phase II se caractérise par la perte d'un lipopolysaccharide de surface (lipopolysaccharide tronqué) et la modification d'une protéine de surface [5;6]. *Coxiella burnetii* est un agent dont le pouvoir infectant est élevé ; un seul élément inhalé est susceptible de provoquer la maladie [7]. Il est classé parmi les agents potentiels de bioterrorisme de classe B [8].

Les animaux, principalement les moutons et les chèvres et, dans une moindre mesure, les vaches peuvent excréter une grande quantité de coxielles dans le milieu extérieur *via* le liquide amniotique lors des périodes de mise bas. Les placentas contiennent aussi une grande quantité de coxielles, ainsi que les urines et les matières fécales, mais dans une moindre mesure. Les chats, les chiens, les oiseaux et les tiques ont également été à l'origine de transmission de la fièvre Q à l'homme.

L'homme s'infecte le plus souvent par l'inhalation de poussières contaminées. La transmission par voie aérienne étant favorisée par le vent, les cas doivent être recherchés dans un rayon de 5 km autour de la source de contamination en cas d'épidémie [4;9]. La transmission interhumaine est exceptionnelle et a été décrite uniquement chez un praticien *via* le liquide amniotique, lors de l'accouchement d'une parturiente infectée [10]. Enfin, l'évaluation du risque de transmission par ingestion de lait frais non pasteurisé ou de fromage à base de lait cru a fait l'objet d'un avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) [11].

Dans son avis du 13 juillet 2010 (saisine n° 2010-SA-0043) l'Anses précise que le risque de maladie lié à l'ingestion de lait cru et de produits dérivés issus de ruminants infectés par *Coxiella burnetii* peut être considéré comme « nul à quasi nul » pour la population générale et « minime » pour la population présentant des facteurs aggravants (femmes enceintes, patients souffrant de valvulopathie cardiaque ou immunodéprimés) susceptibles de faire des complications. L'Anses n'estime pas nécessaire d'appliquer des mesures systématiques de pasteurisation du lait cru issu de troupeaux atteints de fièvre Q, et rappelle l'importance des recommandations générales pour réduire l'ensemble des risques microbiologiques présentés par le lait cru.

La fièvre Q peut se présenter selon deux formes cliniques, aiguë et chronique. La forme aiguë est pauci-asymptomatique dans 60 % des cas. Lorsqu'elle est symptomatique, il s'agit souvent d'un syndrome grippal modéré, d'hépatites aiguës et de pneumopathies atypiques, qui constituent les formes cliniques classiques de la maladie. La forme chronique peut être inaugurale ou survenir après une forme aiguë symptomatique [5]. Les personnes à risque d'évolution vers une forme chronique sont classiquement les personnes immunodéprimées, celles ayant une valvulopathie ou prothèse valvulaire, un anévrisme ou une prothèse de l'aorte, et les femmes enceintes. L'infection à *Coxiella burnetii* est une cause d'endocardite à hémocultures négatives. Le rapport du European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) de 2010 souligne la place de l'insuffisance rénale et des lymphomes dans ces facteurs de risque [12]. D'autres manifestations cliniques de fièvre Q chronique sont possibles, comme des péricardites ou des myocardites, de même que d'autres manifestations chroniques plus rarement rencontrées comme des pseudo-tumeurs du poumon ou un syndrome de fatigue chronique [13].

La fièvre Q est une maladie rarement détectée chez l'enfant [14]. Cela peut s'expliquer de différentes manières :

- une moindre exposition des enfants à *Coxiella burnetii* ;
- une moindre expression clinique et sévérité de la maladie que chez les adultes ;
- un défaut de diagnostic en raison de la méconnaissance de cette maladie dans l'enfance.

La survenue de la fièvre Q est plus fréquemment observée chez les hommes [15]. Chez la femme enceinte, la fièvre Q doit être évoquée lors de la recherche étiologique d'un retard de croissance intra-utérin et dans les bilans d'avortements à répétitions. C'est aussi une cause de naissance prématurée. En présence d'un antécédent de fièvre Q, un suivi sérologique mensuel de la femme enceinte est préconisé par certains auteurs car la maladie pourrait se réactiver lors des grossesses ultérieures [16].

Sur le plan thérapeutique, le caractère intra cellulaire strict et la capacité à se développer à pH acide de *Coxiella burnetii* lui confère une résistance à de nombreux antibiotiques [5;6]. Le traitement de première intention d'une fièvre Q aiguë de l'adulte est la doxycycline à la posologie de 200 mg/j en une prise journalière pendant 3 semaines. Le traitement chez l'enfant de moins de 8 ans repose sur le cotrimoxazole ou sur la doxycycline en présence d'une forme compliquée [17]. Chez la femme enceinte, certains auteurs préconisent le recours au cotrimoxazole poursuivi pendant une durée minimale de 5 semaines au minimum et jusqu'à deux semaines avant l'accouchement [16].

La conduite à tenir thérapeutique pendant la grossesse n'est pas totalement codifiée et nécessite l'avis d'un spécialiste [17]. Le traitement des endocardites à *Coxiella burnetii* repose sur une biantibiothérapie par doxycycline et hydroxychloroquine pendant 18 mois à 3 ans [18]. Une antibioprophylaxie prolongée associant ces deux antibiotiques a été proposée pour prévenir les endocardites chez les personnes ayant des facteurs de risque et développant une fièvre Q aiguë [19]. Le rapport du Haut conseil de santé publique (HCSP) du 24 mai 2013 n'a pas non plus codifié la conduite à tenir chez les personnes asymptomatiques ayant une prothèse cardiaque ou vasculaire dont la prise en charge relève de spécialistes en maladies infectieuses [17].

1.3 Objectifs de l'investigation épidémiologique

L'enquête avait les objectifs suivants :

- décrire l'épidémie et en mesurer l'ampleur ;
- identifier la ou les sources de contamination susceptibles d'être à l'origine des cas, et en particulier, tester l'hypothèse d'une transmission aéroportée à partir d'un ou plusieurs troupeaux excréteurs de la ferme de production ovine suspectée du sud de la Drôme.

2. Investigation épidémiologique humaine

2.1 Méthode

Il s'agissait d'une étude descriptive transversale complétée par une étude analytique des facteurs de risques potentiels.

Cette étude a été menée conformément aux dispositions de l'autorisation n° 341194V42 délivrée le 16 mai 2011 par la Commission nationale informatique et libertés (Cnil) à l'InVS pour les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre d'investigations urgentes. Elle a été inscrite, à ce titre, dans le registre du CIL (correspondant informatique et libertés) de l'InVS. Les questionnaires ont été détruits à la publication du rapport et les données identifiantes supprimées des bases informatisées.

2.1.1 Définitions de cas

Cas signalé : toute personne résidant ou ayant séjourné dans le sud de la Drôme ou le nord du Vaucluse dans le mois précédant la date de début des signes et ayant présenté entre le 1^{er} mai 2014 et le 12 juin 2014 une symptomatologie infectieuse évocatrice de fièvre Q, sans autre étiologie retrouvée, après recours à un professionnel de santé.

Cas confirmé : tous cas signalés ayant eu une confirmation sérologique en IFI antigène phase II immunoglobuline M (IgM) et/ou immunoglobuline G (IgG)² ou/et une PCR positive pour *Coxiella burnetii*. Les cas confirmés ayant des dates de début de signes cliniques connues ont été définis comme des cas confirmés symptomatiques et les autres cas comme des cas confirmés pauci-symptomatiques.

2.1.2 Modalités de recrutement des cas

Plusieurs moyens ont été utilisés pour recenser les cas :

- L'information du grand public par la presse.

À l'initiative du CH de Valréas, un communiqué de presse a été diffusé le 22 mai afin de sensibiliser la population locale à la présence de symptômes évocateurs de fièvre Q et inciter les patients à consulter.

- L'information des médecins généralistes et des urgences des départements du 26 et du 84.

Les médecins traitants de la zone d'attraction du CH de Valréas ont été sensibilisés les 21 et 22 mai par le médecin urgentiste de cet hôpital.

Les médecins généralistes et urgentistes du nord du Vaucluse et du sud de la Drôme ont été informés de la situation sanitaire par un courrier adressé le 23 mai par les ARS Paca et RA. Ce courrier les incitait à signaler leurs cas suspects aux autorités sanitaires (annexe 1).

Un « DGS Urgent » a été adressé le 28 mai aux médecins généralistes des deux zones géographiques informant de la nécessité de signaler et traiter les cas.

- La transmission régulière des résultats du CNR des rickettsies.

Les données du CNR des rickettsies ont été régulièrement recueillies pour prendre connaissance des résultats biologiques mais aussi pour identifier des cas qui n'auraient pas été signalés.

- La demande des résultats des analyses pour la fièvre Q auprès des laboratoires de biologie médicale du nord du Vaucluse et du sud de la Drôme sur la période d'étude.

² Taux des IgM ≥ 50 et/ou des IgG ≥ 200 selon le CNR ou taux des IgM ≥ 80 selon le laboratoire Biomnis. Pour le laboratoire Biomnis, le dépistage est positif si le titre des anticorps totaux est ≥ 320 (réactif « Rickettsia IFA Slides Focus Diagnostics »).

En fin d'investigation, un courrier a été adressé aux laboratoires de biologie médicale des départements du 26 et du 84 pour leur demander l'ensemble des résultats des analyses pour la fièvre Q qu'ils avaient effectuées sur la période d'étude.

- Les résultats des analyses pour la fièvre Q du laboratoire Biomnis pour les départements du 26 et du 84 sur la période d'étude.

En fin d'investigation, une lettre a été adressée au laboratoire Biomnis pour lui demander les résultats positifs des analyses pour la fièvre Q qu'ils avaient effectuées pour les départements du 26 et du 84 sur la période d'étude.

Lors de la prise en charge des cas, les médecins ont fréquemment prescrit une sérologie pour les personnes co-exposées même si elles n'étaient que pauci symptomatiques.

2.1.3 Recueil de données

Un questionnaire a été administré aux cas signalés lors d'un entretien téléphonique par des épidémiologistes des Cire et des ARS des régions Paca et RA.

Le questionnaire anonymisé par un numéro identifiant, comportait des rubriques sur les caractéristiques sociodémographiques des cas (âge, sexe, domicile, profession) et des rubriques sur les expositions potentielles (contact avec des animaux, consommation de lait cru ou de fromages frais, lieu de travail ou de domicile proche d'un élevage, d'une tannerie, d'un abattoir ou d'un équarrissage, notion de voyage). Un item permettait de rechercher plus particulièrement une exposition à la manifestation « La Drôme de ferme en ferme » le 26 et/ou le 27 avril 2014. Si la personne interrogée avait participé à cette manifestation, toutes les fermes qu'elle avait visitées étaient listées sur une carte localisant les différentes fermes ouvertes au public lors de cette manifestation. La plus grande partie du questionnaire était composée de questions fermées avec quelques questions ouvertes pour les items : activités extérieures de loisir, nom des fermes visitées, lieux d'achat du lait et du fromage frais (annexe 2).

2.1.4 Analyse des données

Pour le volet descriptif de l'étude, les variables qualitatives ont été présentées sous la forme d'effectifs et de pourcentages et les variables quantitatives sous la forme de médianes avec les valeurs minimum et maximum. Les comparaisons de proportions ont été réalisées par un test du khi deux ou par un test exact de Fisher si les conditions d'application du test du khi deux n'étaient pas satisfaites. Un seuil de 16 ans a été choisi pour les analyses par groupes d'âge, ce seuil correspondant à celui utilisé dans un des articles cités en référence [23]. Les comparaisons de médianes ont été réalisées par un test non paramétrique de Mann Whitney Wilcoxon. Lors de l'étude analytique des facteurs de risque de survenue de la fièvre Q, les « cas confirmés » ont été comparés aux « cas signalés non confirmés » et des odds ratios (OR) avec leur intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) ont été calculés. Le logiciel SPSS 20.0 a été utilisé.

2.1.5 Investigation microbiologique

La recherche de fièvre Q a été réalisée par le CNR des rickettsies ou le cas échéant par le laboratoire Biomnis. Le laboratoire de biologie médicale du Centre hospitalier universitaire (CHU) de Montélimar a réalisé les analyses des patients hospitalisés sur ce site.

Le diagnostic biologique reposait sur les sérologies ou sur l'amplification génique par PCR.

La technique de référence pour le sérodiagnostic est une réaction d'immunofluorescence indirecte.

Le CNR effectue un dépistage des sérums à partir de la souche de référence Nine Mile cultivée sur des fibroblastes de souris. Les sérums positifs au dépistage sont ensuite étudiés pour les deux phases antigéniques (phase I et phase II) en quantifiant les IgM, les IgG et les IgA. Pour le diagnostic de fièvre Q aiguë, une sérologie est considérée comme positive si le taux des IgM de phase II est supérieur ou égal à 50 et/ou le taux des IgG de phase II est supérieur ou égal à 200. Le seuil de positivité des IgM de phase II est de 80 pour le laboratoire Biomnis après un dépistage des anticorps

totaux positifs. Les techniques de PCR utilisées par le CNR sont des PCR quantitatives en temps réel à partir d'une sonde d'hydrolyse.

Pour les co-exposés pauci symptomatiques, le suivi des résultats des examens biologiques a été réalisé jusqu'au 5 juillet.

Une séroconversion a été définie comme l'apparition d'anticorps IgM de phase II ≥ 50 et/ou IgG de phase II ≥ 200 lorsqu'au moins 2 prélèvements sanguins étaient disponibles.

2.2 Résultats de l'investigation épidémiologique

Le 20 mai 2014, le CH de Valréas a transmis à la Cire Sud un tableau récapitulatif comprenant 22 cas de pneumopathies aiguës diagnostiquées aux urgences, dont 6 cas hospitalisés. Parmi ces cas, 17 avaient visité la ferme d'élevage d'ovins dans le sud de la Drôme le week-end du 26 et 27 avril. L'investigation menée ensuite par les Cire Sud et RA a permis de comptabiliser 93 cas signalés correspondant à 35 hommes et 58 femmes dont un tiers étaient âgés de moins de 16 ans.

2.2.1 Résultats descriptifs

2.2.1.1 Comparaison des caractéristiques socio-démographiques des cas confirmés et des cas sans confirmation biologique

Sur les 93 cas signalés, 89 ont été testés par sérologie et/ou PCR et 46 ont été confirmés. Les 47 cas signalés restant, non confirmés, se répartissaient en 43 cas avec des tests sérologiques et PCR négatifs, dont 39 sérologies réalisées précocement, sans contrôle ultérieur, et 4 cas pour lesquels les résultats ne sont pas connus. La proportion de cas âgés de moins de 16 ans était supérieure parmi les cas confirmés de fièvre Q aiguë, mais la différence n'était pas statistiquement significative (tableau 1). La proportion de cas qui résidaient à Valréas était légèrement supérieure parmi les cas confirmés de fièvre Q aiguë, mais là aussi sans que la différence soit statistiquement significative. Concernant le sexe, les proportions de femmes étaient très proches dans les 2 groupes.

| Tableau 1 |

Caractéristiques sociodémographiques des 93 cas signalés, confirmés et non confirmés de fièvre Q, Vaucluse – Drôme, mai-juin 2014

Caractéristiques	Cas signalés non confirmés (n=47)	Cas confirmés (n=46)	p
Âge (médiane ; (min – max))	34,9 (0,85 – 78,2)	34,3 (1,1 – 75,4)	0,91
Âge inférieur à 16 ans	12 (25,5 %)	19 (41,3 %)	0,11
Femmes	29 (61,7 %)	29 (63,0 %)	0,89
Lieu de résidence			
Valréas	10 (21,3 %)	16 (34,8 %)	0,16
Autre	37 (78,7 %)	30 (65,2 %)	

2.2.1.2 Répartition spatio-temporelle des cas confirmés

Le premier des 46 cas confirmés avait été malade le 5 mai 2014, soit 9 jours après la principale exposition supposée à l'origine de la contamination des cas et le dernier cas confirmé le 1^{er} juin 2014. Le délai médian d'apparition de la maladie par rapport à la journée du 26 avril 2014 était de 18 jours (étendue = 9 – 36). La courbe épidémique montrait un pic le 12 mai 2014. Trois cas qui étaient pauci-symptomatiques sans dates de début des signes précisément connues ne figurent pas sur cette courbe (figure 1).

2.2.1.3 Caractéristiques sociodémographiques des cas confirmés

Parmi les 46 cas confirmés, 19 étaient âgés de moins de 16 ans et 27 de 16 ans et plus. Le sexe-ratio H/F était de 0,46 chez les moins de 16 ans et de 0,68 chez les 16 ans et plus.

L'âge médian des cas était de 34,3 ans (étendue = 1,1 – 75,3). Chez les cas de moins de 16 ans, l'âge médian était peu différent entre les filles et les garçons de même que pour les hommes et les femmes (tableau 2).

Il n'y avait pas d'éleveurs d'animaux parmi les cas confirmés.

| Tableau 2 |

Âge médian chez les cas confirmés de fièvre Q de moins de 16 ans et de 16 ans et plus, selon le sexe, Vaucluse – Drôme, mai-juin 2014

	Cas de 16 ans et plus		Cas de moins de 16 ans	
	Homme (n=11)	Femmes (n=16)	Garçons (n=4)*	Filles (n=13)
Âge médian	37,6	40,8	9,5	9,9
Minimum – Maximum	27,1 – 60,6	32,9 – 75,4	9 – 14,6	1,1 – 15,1

*2 dates de naissance n'ont pas été renseignées précisément.

2.2.1.4 Caractéristiques cliniques des cas confirmés

Tous les cas étaient symptomatiques sauf trois qui étaient pauci-symptomatiques.

Le tableau 3 montre que la forme clinique la plus fréquente associait une fièvre (93 %) à des céphalées (74 %) et/ou des myalgies et/ou des arthralgies (74 %). Les signes digestifs étaient plus rares puisque seulement 25,6 % des cas symptomatiques présentaient des douleurs abdominales et un seul cas avait un ictère. Deux cas avaient présenté une éruption cutanée.

Les douleurs abdominales étaient un peu plus fréquentes chez les cas de moins de 16 ans que chez ceux de 16 ans et plus (respectivement 31,2 % et 22,2 %).

| Tableau 3 |

Caractéristiques cliniques des cas confirmés de fièvre Q de moins de 16 ans et de 16 ans et plus, selon le sexe, Vaucluse – Drome, mai-juin 2014

Symptômes	Cas de 16 ans et plus				Cas de moins de 16 ans				Total (n=43)	
	Hommes (n=11)		Femmes (n=16)		Garçons (n=4)		Filles (n=12)		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%		
Fièvre	10	90,9	16	100	3	50	11	91,6	40	93
Céphalées	10	90,9	13	81,2	2	66,6	7	58,3	32	74,4
Toux	2	18,2	9	56,2	0	0	2	16,6	13	30,2
Myalgies/arthralgies	9	81,8	14	87,5	3	50	6	50	32	74,4
Nausées/vomissements	3	27,3	6	37,5	3	50	3	25	15	34,9
Douleur abdominale	3	27,3	3	18,7	2	33,3	3	25	11	25,6
Éruption cutanée	1	9,1	1	6,2	0	0	0	0	2	4,6
Ictère clinique	0	0	1	6,2	0	0	0	0	1	2,3

Trente-huit cas avaient eu une radiographie pulmonaire, montrant une image suspecte pour 16 d'entre eux. Des taux normaux d'enzymes hépatiques ASAT et ALAT (transaminases) ont été rapportés pour les 12 cas testés (données inconnues pour le patient présentant un ictère clinique).

Trente-trois (71,7 %) cas avaient eu une consultation dans un service d'accueil des urgences suivie d'une hospitalisation pour 6 d'entre eux. La durée médiane d'hospitalisation était de 2,5 jours (étendue = 1 – 7). Un cas avait une comorbidité cardio-vasculaire à risque de complication.

2.2.1.5 Expositions retrouvées chez les cas confirmés

Parmi les 46 cas confirmés, 43 cas avaient participé à la manifestation « La Drôme de ferme en ferme » lors du week-end du 26-27 avril 2014. Quarante-et-un cas confirmés avaient visité la ferme de production ovine suspectée parmi lesquels 23 avaient visité cette ferme exclusivement (détails des expositions aux fermes d'élevage animal en tableau 4).

| Tableau 4 |

Répartition des 46 cas confirmés de fièvre Q aiguë selon leurs expositions aux fermes d'élevage animal, Vaucluse – Drôme, mai-juin 2014

Expositions	N
Participation à la manifestation « La Drôme de ferme en ferme »	43
Visite de la ferme de production ovine suspectée, dont :	41
- visite exclusive de la ferme de production ovine suspectée	23
- visite de la ferme de production ovine et d'une autre ferme d'élevage animal	15
- visite de la ferme de production ovine suspectée et d'une autre ferme sans précisions sur la présence ou non de bétail	3
Visite exclusive d'autres fermes d'élevage (sans visite de celle suspectée)	3
Pas de visite de fermes d'élevage	2

Trois cas n'avaient pas visité la ferme de production ovine suspectée mais s'étaient rendus dans d'autres fermes d'élevage lors de la manifestation « La Drôme de ferme en ferme » (annexe 3). L'un d'entre eux avait eu une exposition indirecte avec la ferme de production ovine suspectée puisqu'il avait été en contact avec les vêtements de son petit-fils qui venait d'être exposé aux poussières de cette ferme. Deux cas n'avaient pas visité de fermes d'élevage. Parmi eux, un travaillait de manière régulière pour des éleveurs.

La répartition des cas confirmés selon leur jour de visite de la ferme de production ovine suspectée était la suivante :

- 35 cas avaient visité la ferme de production ovine suspectée le 27 avril 2014 ;
- 4 cas le 26 avril 2014 ;
- 1 cas le 5 mai 2014 ;
- la date de visite de la ferme de production ovine n'était pas disponible pour un cas.

Le tableau 5 détaille les expositions des 46 cas confirmés de fièvre Q. Tous avaient eu des contacts avec des mammifères : des moutons, des chèvres, des vaches, des chats, des chiens ou d'autres animaux. Vingt-trois cas rapportaient une consommation alimentaire de lait cru ou de fromage frais. Les produits et les lieux d'approvisionnement étaient variés : dans une ferme (14), sur les marchés de Nyons, de Valréas et de Pont-Saint-Esprit (6), dans un supermarché (11) et auprès d'un marchand ambulant (2).

Deux cas avaient rendu visite à des personnes qui habitaient près de l'abattoir ovin de l'enclave de Grillon. Huit cas avaient voyagé dans le mois précédant la date de début des signes, un à l'étranger et sept en France dans les départements des Bouches du Rhône (Camargue), du Var, des Landes, de l'Aude et du Loiret (Orléans).

| Tableau 5 |

Détails des expositions retrouvées chez les 46 cas confirmés de fièvre Q, Vaucluse – Drôme, mai-juin 2014

Expositions	N
Contact avec des animaux	46
Moutons	38
Chèvres	18
Vaches	7
Chats-Chiens	20
Autres animaux	34
Consommation de lait cru ou de fromage frais	23

2.2.2 Étude des facteurs de risque

La proportion de cas qui avaient visité la ferme de production ovine suspectée était significativement supérieure chez les cas confirmés de fièvre Q aiguë (89,1 % *versus* 55,3 % pour les non confirmés).

Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes pour les autres facteurs de risque de fièvre Q aiguë (tableau 6). L'OR brut associé à l'exposition à la ferme de production ovine suspectée était de 6,62 (IC95 % : 2,22 – 19,7).

| Tableau 6 |

Comparaison des cas confirmés et non confirmés de fièvre Q aiguë en fonction de leurs facteurs de risque, analyse univariée, Vaucluse – Drôme, mai-juin 2014

Facteurs de risque	Cas confirmés (n=46)	Cas signalés non confirmés (n=47)	p	OR brut IC95 %
Sexe				
Féminin	29 (37 %)	29 (38,3 %)	0,89	1,06 (0,46 – 2,45)
Masculin	17 (63 %)	18 (61,7 %)		
Âge ≤16 ans				
Oui	19 (41,3 %)	12 (25,5 %)	0,16	2,05 (0,85 – 4,95)
Non	27 (58,7 %)	35 (74,5 %)		
Résider à Valréas				
Oui	16 (34,8 %)	10 (21,3 %)	0,11	1,97 (0,78 – 4,98)
Non	30 (65,2 %)	37 (78,7 %)		
Visite de la ferme de production ovine suspectée				
Oui	41 (89,1 %)	26 (55,3 %)	<10 ⁻³	6,62 (2,22 – 19,74)
Non	5 (10,9 %)	21 (44,7 %)		
Consommation alimentaire de lait cru ou de fromage frais dans le mois précédent				
Oui	23 (54,8 %)	19 (43,2 %)	0,28	1,59 (0,68 – 3,73)
Non	19 (45,2 %)	25 (56,8 %)		

L'association entre la visite de la ferme de production ovine suspectée et la maladie était statistiquement significative lorsque la visite de la ferme avait eu le 27 avril 2014. La valeur de l'OR est légèrement supérieure lorsque la visite de la ferme a eu lieu le 27 avril par rapport au 26, mais la différence n'est pas significative (tableau 7).

| Tableau 7 |

Comparaison des cas confirmés et non confirmés de fièvre Q aiguë en fonction de leur date d'exposition à la ferme de production ovine suspectée, Vaucluse – Drôme, mai-juin 2014

Visite de la ferme de production ovine suspectée*	Cas confirmés (n=46)	Cas signalés non confirmés (n=47)	OR	IC95 % OR
Oui le 27/04/2014	35 (61,4 %)	22 (38,6 %)	6,68	2,20 – 20,31
Oui le 26/04/2014	4 (50 %)	4 (50 %)	4,20	0,77 – 22,87
Non	5 (19,2 %)	21 (80,8 %)	réf.	

* La date de visite de la ferme était disponible pour 45 cas et un cas avait visité la ferme le 5 mai 2014.

2.3 Résultats microbiologiques

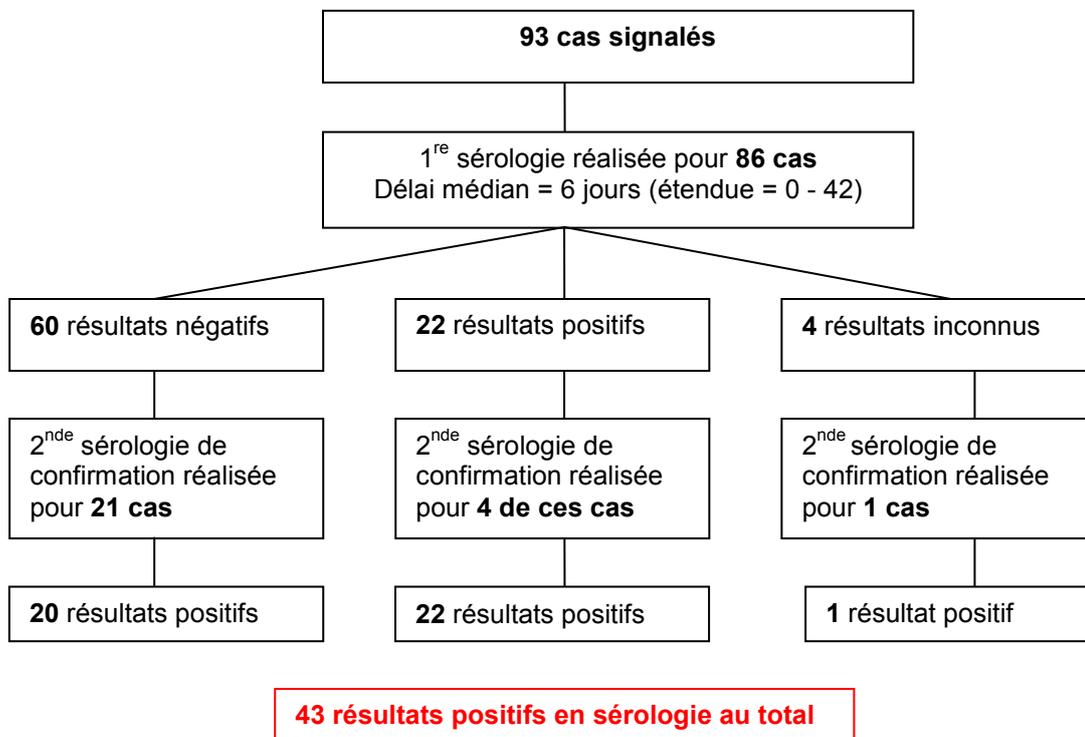
Sur les 93 cas signalés, 86 ont été testés par au moins une sérologie avec un délai médian de réalisation de 6 jours après la date de début des signes (étendue = 0 – 42, n=74).

Les résultats des 86 sérologies se répartissaient de la manière suivante (figure 3) :

- 60 résultats initialement négatifs dont 20 confirmés lors d'un prélèvement ultérieur (séroconversion) ;
- 22 résultats d'emblée positifs (reconfirmés ultérieurement pour 4 d'entre eux) ;
- 4 résultats initialement inconnus dont un testé positif ultérieurement.

| Figure 3 |

Résultats des tests sérologiques réalisés chez les cas signalés, Vaucluse – Drôme, mai-juin 2014



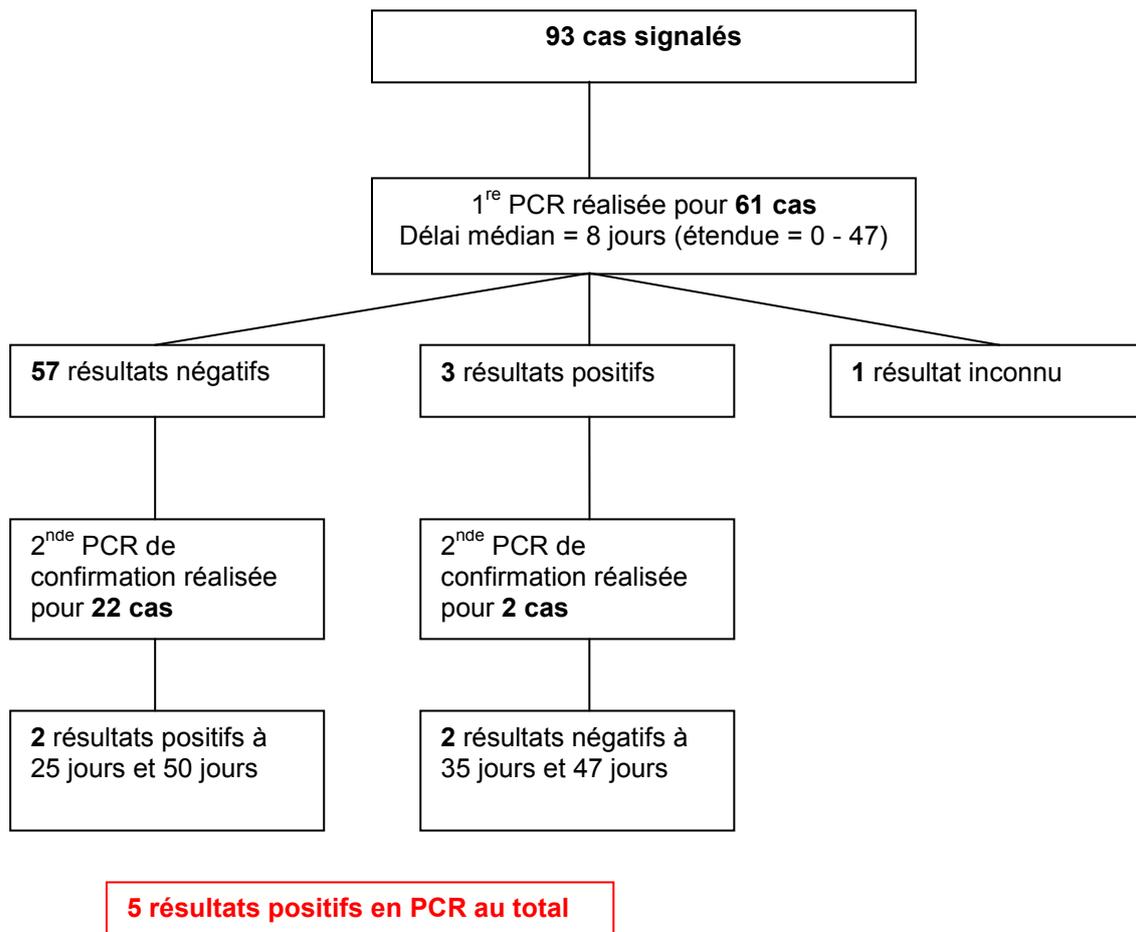
Parallèlement, 61 cas ont été testés par au moins une PCR avec un délai médian de réalisation de 8 jours après la date de début des signes (étendue = 0 – 47; n=51).

Les résultats de ces PCR se répartissaient de la manière suivante (figure 4) :

- 57 résultats initialement négatifs parmi lesquels 2 PCR de confirmation ont été testées positives tardivement par rapport à la date de début des signes ;
- 3 résultats d'emblée positifs parmi lesquels 2 PCR de confirmation ont été testées négatives tardivement par rapport à la date de début des signes. Parmi ces 3 cas qui avaient des PCR initialement positives, 2 avaient des résultats de sérologie négatifs ;
- 1 résultat inconnu.

| Figure 4 |

Résultats des tests par PCR réalisés chez les cas signalés, Vaucluse – Drôme, mai-juin 2014



Ainsi, 46 cas ont été confirmés, 41 exclusivement par la sérologie, 3 exclusivement par la PCR et 2 à la fois par la sérologie et la PCR. Sur les 46 cas confirmés, 41 cas ont été testés en PCR, dont 5 cas se sont révélés positifs (annexe 4). La sensibilité observée dans cette étude pour ces PCR a été estimée à 12,2 %.

La figure 5 montre les résultats des tests biologiques (sérologies, PCR) en fonction du délai par rapport à la date de début des signes. Parmi les 42 cas confirmés de fièvre Q aiguë pour lesquels ces délais étaient disponibles, 8 avaient une sérologie positive avant 10 jours. Vingt-quatre cas avaient eu 2 sérologies. Parmi ces 24 cas, les résultats étaient les suivants :

- 20 séroconversions : 15 chez des cas de 16 ans et plus et 5 chez des cas de moins de 16 ans ;
- 3 ascensions du titre des anticorps IgM de phase II plus ou moins accompagnées de l'apparition d'anticorps IgG de phase II ;
- une absence de séroconversion sur 2 sérologies réalisées à 5 jours et à 35 jours après la date de début des signes. Une PCR était positive pour ce cas.

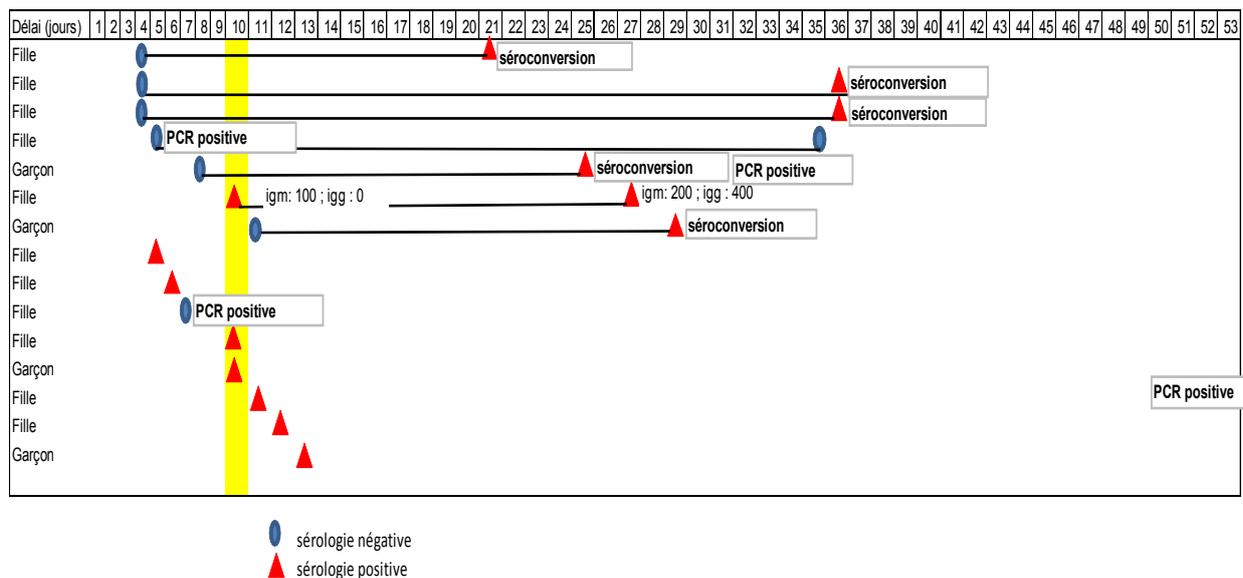
Cinq PCR étaient positives dont 4 chez des cas de moins de 16 ans. Trois PCR étaient positives dans les quinze premiers jours suivant la date de début des signes alors que les sérologies réalisées au même moment étaient négatives. Deux PCR étaient positives tardivement :

- 25 jours après la date de début des signes chez un cas qui avait une séroconversion ;
- 50 jours après la date de début des signes chez un cas qui n'avait pas eu de sérologie à ce moment (figure 5).

| Figure 5 |

Représentation des résultats des sérologies et des PCR en fonction du délai de réalisation du prélèvement par rapport à la date de début des signes chez les cas confirmés de fièvre Q aiguë de moins de 16 ans et ceux de 16 ans et plus, Vaucluse – Drôme, mai-juin 2014

Moins de 16 ans



Les analyses biologiques ont été effectuées par le laboratoire départemental d'analyses de la Loire. Des prélèvements ont été réalisés sur deux échantillons de 15 brebis par deux techniques différentes (PCR, sérologies Elisa) pour savoir s'il y avait une infection récente du troupeau.

Par ailleurs, des prélèvements environnementaux ont été réalisés avec des chiffonnettes afin de collecter et analyser les poussières. Ces prélèvements ont été analysés au laboratoire national de référence de la fièvre Q à l'Anses de Sophia-Antipolis.

3.2 Résultats

Cette ferme exploitait un cheptel de 250 brebis. Cet élevage avait la particularité de répartir les agnelages sur une période de 8 mois. Un avortement avait eu lieu dans la nuit du 26 au 27 avril et 3 avortements supplémentaires avaient été enregistrés : un le 28 avril et 2 chez des jumeaux le 5 mai. Par ailleurs, un stockage de fumier « ouvert » situé à 50 mètres du bâtiment d'élevage et à proximité d'une pâture était signalé lors de l'inspection.

Les investigations biologiques vétérinaires ont montré une circulation active de *Coxiella burnetii* dans l'élevage.

Concernant le volet animal, 14 sérologies sur 15 étaient positives pour *Coxiella burnetii* avec un fort taux d'anticorps. Trois PCR sur 15 étaient positives et pour l'une d'entre elles 9 475 bactéries/écouvillon vaginal étaient comptabilisées. Ce prélèvement fortement positif était celui de la brebis ayant mis bas le 27 avril.

Concernant le volet environnemental, deux résultats d'analyse des chiffonnettes sur quatre ont montré une présence de *Coxiella burnetii* dans l'environnement de l'élevage investigué : l'un dans le fumier et l'autre au niveau de la bergerie. L'échantillon contenant le plus grand nombre de bactéries correspondait aux lieux des mises-bas, pouvant expliquer la contamination à cet endroit de la bergerie.

4. Mesures de gestion et de contrôle au cours de l'épidémie

4.1 Mesures de dépistage et de prise en charge des cas humains de fièvre Q

Dès que l'hypothèse d'une transmission aéroportée de fièvre Q a été évoquée, plusieurs actions de prises en charge des cas et de prévention ont été réalisées :

- prise de contact avec le service des maladies infectieuses du CHU Nord à Marseille pour établir une conduite à tenir thérapeutique ;
- envoi des prélèvements des cas signalés au CNR des rickettsies au CHU Timone ;
- recueil des informations cliniques et épidémiologiques concernant les cas signalés.

Par ailleurs, le médecin déclarant a contacté les médecins généralistes de la zone d'attraction du CH de Valréas pour les sensibiliser au diagnostic de fièvre Q.

Lorsque le diagnostic de fièvre Q a été confirmé, une CAD a été activée à l'initiative de la DGS réunissant les différents partenaires impliqués. Cette CAD a permis de définir les actions à mettre en œuvre et a facilité les échanges d'informations entre les acteurs des deux régions Paca et Rhône-Alpes. Le type d'enquête à mener ainsi que les modalités de recherche des cas ont également été discutés et les outils d'investigation et de communication à utiliser ont été validés par l'ensemble des acteurs.

Suite à cette CAD, un courrier a été adressé le 23 mai par les ARS des 2 régions concernées à l'attention des médecins généralistes et urgentistes de Paca et de Rhône-Alpes. Ce courrier leur

rappelait la conduite à tenir diagnostique et thérapeutique vis-à-vis de leur patient, en particulier en présence de facteurs de risque associés. Ce courrier indiquait aussi qu'une première sérologie négative devait être suivie d'une sérologie de confirmation 15 jours plus tard. Un DGS urgent a été adressé le 28 mai 2014 aux médecins généralistes des 2 zones géographiques.

Les données du CNR des rickettsies ont été transmises à la Cire tout au long de l'investigation.

En l'absence de résultat fourni par le CNR, les laboratoires de biologie médicale qui avaient réalisé le prélèvement ont été contactés. En fin d'investigation, les données des laboratoires de biologie médicale des zones concernées ainsi que celles du laboratoire Biomnis pour les départements 26 et 84 ont été recueillies par la Cire. Les patients testés positifs qui avaient échappé au dispositif ont ainsi pu être interrogés.

Un échange d'informations avec les médecins traitants et/ou les pédiatres a été réalisé par l'ARS ou la Cire, après chaque interrogatoire des cas.

4.2 Mesures vétérinaires de contrôle dans l'élevage

Sur le plan vétérinaire, la fièvre Q fait partie des dangers sanitaires de troisième catégorie pour lesquels les mesures de prévention, de surveillance ou de lutte relèvent de l'initiative privée. Dans cette situation associant un élevage excréteur de *Coxiella burnetii* et une épidémie de cas humains, le Préfet prend des dispositions visant à concourir au maintien de la sécurité publique (articles L.2212-2 et L.2215 du code général des collectivités territoriales).

Les mesures suivantes ont été mises en place avec l'appui du vétérinaire sanitaire de l'élevage et du groupement de défense sanitaire de la Drôme (GDS26). La ferme d'élevage d'ovins (production d'agneaux pour leur viande) mise en cause a été fermée au public en attendant la mise en œuvre de l'ensemble des mesures de contrôle vétérinaire. L'éleveur de cette ferme ainsi que les autres personnes y travaillant ont été informés par les vétérinaires des précautions à prendre lors des manipulations du fumier et les mises bas (port de combinaisons et masques à usage unique).

Le bâtiment hébergeant le troupeau a été nettoyé et désinfecté. Le fumier qui était à l'intérieur du bâtiment a été stocké sous bâche à l'extérieur pendant deux mois avant de pouvoir être épandu.

Le troupeau a été traité par antibiotique (Dumphacycline LA) et une vaccination des jeunes femelles de renouvellement a été réalisée une semaine plus tard selon le protocole de l'Anses.

5. Discussion

5.1 Synthèse des résultats

Une épidémie de fièvre Q est survenue, entre le 5 mai et le 12 juin 2014, parmi la population de la commune de Valréas et des communes avoisinantes. Celles-ci font partie d'une enclave du département du Vaucluse située dans le sud du département de la Drôme. L'investigation menée a recensé 46 cas confirmés de fièvre Q et a permis de suspecter rapidement une ferme d'élevage d'ovins (production d'agneaux pour leur viande) du sud de la Drôme. Plusieurs arguments ont conforté cette hypothèse :

- l'aspect de la courbe épidémique était compatible avec une exposition à une source commune et la période d'exposition, estimée en fonction de la durée d'incubation de la maladie, correspondait aux dates de la manifestation culturelle « La Drôme de ferme en ferme » du 26-27 avril 2014 ;
- quarante-et-un des 46 cas confirmés ont été exposés à la ferme de production ovine suspectée lors de cette manifestation culturelle et pour 23 de ces cas aucune autre exposition potentiellement à risque n'était détectée ;
- seule la ferme de production ovine suspectée était statistiquement associée à la survenue des cas de fièvre Q. La force de l'association entre l'exposition à la ferme de production ovine suspectée et la maladie, bien que très élevée, était vraisemblablement sous-estimée. En effet, une partie des

cas non confirmés de fièvre Q dans notre étude pourrait correspondre à d'authentiques cas de fièvre Q, non confirmés du fait de l'absence de sérologies tardives disponibles. Or, seules des sérologies négatives 28 jours ou plus après la date de début des signes auraient permis d'éliminer le diagnostic de fièvre Q aiguë. Tous ces éléments ont eu pour conséquence de minimiser considérablement l'OR associé à l'exposition à la ferme de production ovine suspectée, ce qui renforce l'hypothèse d'une contamination des cas lors de la visite de cette ferme. L'avortement d'une brebis dans la nuit du 26 au 27 avril, a fait émettre l'hypothèse d'une majoration du risque de fièvre Q lorsque l'exposition avait eu lieu le 27 par rapport au 26. Mais la force d'association entre l'exposition à la ferme de production ovine suspectée et la maladie mesurée le 27 ne différait pas statistiquement de celle mesurée pour le 26. Cependant, bien que l'association entre la visite de la ferme de production ovine et la maladie ne soit pas statistiquement significative lorsque la visite a eu lieu le 26 avril 2014, on ne peut exclure que la ferme ait déjà été à risque à cette date. En effet, des avortements avaient déjà été enregistrés avant le 27 avril 2014. De plus, le faible nombre de personnes qui ont visité la ferme le 26 avril peut expliquer que l'association ne soit pas statistiquement significative. De la même manière, un cas avait visité la ferme le 5 mai 2014 alors que des avortements avaient eu lieu le même jour ;

- les investigations vétérinaires ont apporté la preuve d'une circulation active de *Coxiella burnetii* au sein du troupeau de la ferme de production ovine suspectée et ont montré que la brebis qui avait avorté la nuit du 26 au 27 avril 2014 était excrétrice de *Coxiella burnetii* (alors que la majorité des cas humains confirmés ont été exposés le 27 avril).

Ainsi, ce faisceau d'arguments est en faveur d'une transmission de la fièvre Q par inhalation de *Coxiella burnetii* à partir de l'élevage excréteur de la ferme de production ovine du sud de la Drôme lors de la manifestation « La Drôme de ferme en ferme » les 26-27 avril 2014.

5.2 Caractéristiques de cette épidémie de fièvre Q

Les caractéristiques sociodémographiques des cas de fièvre Q aiguë rapportés dans notre étude diffèrent de ceux couramment décrits dans la littérature. En effet, cette épidémie a touché une proportion plus importante de femmes (63 %) et d'enfants (41 %) qu'à l'accoutumée. Il semble que ce profil particulier soit le reflet d'un recrutement inhabituel lié à la manifestation « La Drôme de ferme en ferme » à laquelle avaient principalement participé des familles. La fièvre Q présente la particularité d'être asymptomatique dans 60 % des cas [5]. Habituellement, lors des épidémies de fièvre Q décrites dans la littérature, il y a plus d'hommes malades (symptomatiques) que de femmes. Toutefois, ces épidémies de fièvre Q sont surtout survenues dans des populations professionnelles du monde agricole où les femmes et les enfants sont habituellement moins représentés. Il est également possible que les femmes expriment moins souvent la maladie que les hommes. Des hypothèses physiopathologiques ont été avancées pour expliquer le rôle du sexe dans la survenue de la maladie comme l'effet protecteur des hormones ou de la surexpression d'un gène chez les hommes [20;21]. De même, les enfants seraient peut-être moins souvent symptomatiques que les adultes [22;23].

Les études de séroprévalence, qui englobent les cas asymptomatiques, pourraient refléter davantage l'exposition à *Coxiella burnetii*. Une étude de séroprévalence [24] menée récemment dans le nord de l'Irlande auprès d'une cohorte de 2 394 sujets cardiaques se démarque de ces biais potentiels de recrutement liés aux expositions professionnelles et à l'expression clinique. Le taux de séroprévalence de la fièvre Q chez les hommes était de 14,3 % très proche de celui observé chez les femmes (11,2 %, $p < 0,05$) et la séroprévalence chez les enfants de 12 à 15 ans révolus était de 7,1 %. Cette étude irlandaise nous renseigne ainsi davantage sur l'exposition à *Coxiella burnetii* dans une population plus générale affranchie des biais de recrutement professionnel.

La répartition par âge et par sexe des cas confirmés décrits dans notre étude s'écarte des chiffres irlandais, vraisemblablement en raison du recrutement familial lié à l'exposition à cette manifestation « La Drôme de ferme en ferme ».

Dans la littérature, lors d'épidémies de fièvre Q survenues en milieu urbain ou dans des zones à haute densité de population, le nombre de malades observés était plus élevé chez les hommes que chez les femmes [4;25]. Ces résultats laissent présager, qu'en dépit d'une exposition similaire, les hommes développent plus souvent des formes cliniques de la maladie que les femmes. Malgré cette sur-expressivité de la fièvre Q chez les hommes adultes, nous retrouvons dans notre étude davantage de

femmes et d'enfants, ce qui conforte l'hypothèse d'une exposition intense d'une population recrutée sur des critères touristiques à un environnement contaminé par *Coxiella burnetii*.

Les signes cliniques les plus fréquemment rapportés dans notre étude sont de la fièvre, des céphalées et des arthralgies et/ou des myalgies. Cette présentation clinique est souvent observée dans la littérature [15]. Plus de la moitié des cas confirmés (n=25) présentaient une toux et/ou une radiographie pulmonaire anormale. Les résultats des radiographies pulmonaires ont été rapportés par les cliniciens pour 16 d'entre eux. Elles montraient des opacités bilatérales mal systématisées dans la moitié des cas. Les taux des enzymes hépatiques ASAT et ALAT rapportés pour 12 des cas confirmés étaient normaux. Un seul cas confirmé présentait un ictère clinique (sans résultat biologique). En Europe, différentes formes cliniques de fièvre Q aiguë ont été décrites ; en particulier la proportion d'hépatites et de pneumonies qui est variable en fonction des pays et au sein d'un même pays [15;26;27]. En France, les formes avec hépatite ont été plus souvent décrites [15;25]. Des facteurs d'hôte comme le statut immunitaire, les variations de virulence des souches de *Coxiella burnetii* ou de la voie de contamination ont été évoqués pour expliquer ces différences [6;15]. Nous n'avons observé que 6 hospitalisations de courte durée, et aucune forme grave de fièvre Q aiguë alors qu'il a pu être décrit dans la littérature notamment, des cas d'infection du système nerveux central (méningo-encéphalites, encéphalites), de myocardites et de péricardites chez des enfants [23]. Un seul cas avait un facteur de risque d'évolution vers une forme chronique. Les formes chroniques graves les plus habituellement rencontrées sont des endocardites, des infections anévrismales et des infections sur prothèses valvulaires ou vasculaires ainsi que des complications spécifiques chez les femmes enceintes. Des cas d'avortements récidivants, de retard de croissance intra-utérin, de mort fœtale *in utero*, d'oligoamnios et de naissances prématurées ont en effet été décrits dans cette population ainsi que des réactivations lors des grossesses ultérieures [16]. L'immunosuppression qui est associée à la grossesse est un facteur de risque d'évolution vers une forme chronique, comme les immunosuppressions d'autres causes. Ces formes chroniques peuvent survenir en différé et même des années après le diagnostic de fièvre Q aiguë [4]. De plus, elles peuvent survenir après une phase aiguë asymptomatique. Ainsi, comme notre étude a été réalisée 2 mois après l'exposition à *Coxiella burnetii*, nous ne pouvons pas exclure la survenue ultérieure de quelques cas de formes chroniques dans les suites de cet épisode épidémique.

Dans notre étude, l'épisode épidémique a été suspecté au tout début et a pu être confirmé très précocement avec des confirmations biologiques pour la fièvre Q obtenues entre J +5 et J +7 après la date de début des signes (3 sérologies IgM de phase II testées positives le 21 mai 2014). Cette démarche de diagnostic précoce a été initiée afin que les mesures de gestion et de contrôle de l'épidémie puissent être mises en œuvre rapidement. En conséquence, la moitié des premières sérologies ont été réalisées dans les 6 premiers jours suivant la date de début des signes. Classiquement, les anticorps IgM de phase II lors d'un épisode de fièvre Q aiguë s'élèvent le plus souvent après 10 jours suivant la date de début des signes [18]. Il s'avère cependant qu'une part non négligeable de sérologies était positive avant ce délai. Par ailleurs, seulement 5 PCR sur les 85 réalisées étaient positives. Des résultats discordants sur la sensibilité des PCR pour le diagnostic de fièvre Q aiguë ont été publiés dans la littérature. Ainsi, Fournier, *et al.* ont trouvé une sensibilité de la PCR de 26 % pour le diagnostic de fièvre Q aiguë en l'absence d'anticorps dirigés contre *Coxiella burnetii* alors que cette sensibilité était de 98 % dans l'étude publiée par Schneeberger, *et al.* [28;29]. Cependant, les techniques utilisées dans ces deux études étaient différentes, ainsi que le contexte épidémiologique. Le CNR des rickettsies précise que les PCR utilisées lors de cette enquête ont été réalisées sur sérum et sur des patients présentant des formes cliniques de fièvre Q aiguë. Dans ce contexte, la PCR a une sensibilité assez faible car le nombre de copies d'ADN y est réduit, contrairement aux formes chroniques (endocardites, infections vasculaires) où ce type d'échantillon est d'un meilleur rendement diagnostique. Ainsi, la sensibilité de 12 % observée pour les PCR dans notre étude n'est pas surprenante. Pour accroître la sensibilité de ces PCR, le meilleur prélèvement serait le sang total prélevé sur EDTA (chélateur ; acide éthylène diamine tétra acétique). Cependant sur ces échantillons de sang total la sérologie n'est pas réalisable, d'où la préférence pour des prélèvements de sérum dans les enquêtes épidémiologiques.

Le CNR a pu réaliser le génotypage d'une souche de *Coxiella burnetii* pour l'un des cinq cas testés positifs en PCR. Malheureusement, ce cas n'avait pas été exposé à la ferme de production ovine du sud de la Drôme Le génotypage des souches de *Coxiella burnetii* peut contribuer à identifier la source de contamination des cas par la comparaison des souches humaines et des souches animales ou des souches prélevées dans l'environnement [4;30]. Dans une épidémie de 70 cas de fièvre Q aiguë survenue en Hongrie en 2013, les génotypes de souches de *Coxiella burnetii* prélevées sur un

troupeau de moutons et les souches humaines étaient identiques entre elles et étaient différentes de celles déjà isolées dans d'autres régions de Hongrie.

5.3 Source et diffusion de l'épidémie

La survenue de l'épidémie de fièvre Q est liée à l'exposition à la ferme de production ovine du sud de la Drôme. La quasi-totalité des cas a été exposée par contact direct avec le troupeau et la plupart d'entre eux ont rapporté avoir visité la ferme le 27 avril, jour suivant l'avortement d'une brebis dans cet élevage. Il a été montré que l'excrétion de germes dans l'environnement est augmentée à la suite d'un avortement en raison du tropisme de *Coxiella burnetii* pour le placenta et de la quantité très importante de germes excrétés par cette voie [31]. Par ailleurs, la présence d'un stock de fumier « ouvert » à proximité de la ferme et le vent présent ces jours-là ont pu favoriser la contamination des cas. Une revue de la littérature sur la fièvre Q dans 4 pays européens de 1982 à 2010 a en effet montré que d'autres facteurs moins bien compris que l'interaction homme-animal et un événement précipitant, c'est-à-dire une vague d'avortements dans le troupeau, sont souvent en cause dans la genèse des épidémies humaines de fièvre Q [31]. Dans l'importante épidémie (plus de 4 000 cas) survenue aux Pays-Bas entre 2007 et 2010, il s'agissait d'une modification du système de production agricole ayant pour conséquence l'exposition d'une large population non-immune à des quantités importantes de fumier issu d'élevages caprins. Le rôle des facteurs environnementaux tels qu'ils ont pu être rapportés dans d'autres études semblait plus négligeable dans la survenue de cette épidémie [4;31]. Parmi ces facteurs environnementaux décrits par ailleurs, on peut citer par exemple : la proximité du lieu d'habitation par rapport à la ferme où a été observée une série d'avortements (< 5km), la situation géographique de cette ferme et des zones de pâturage (en flanc de colline), des conditions climatiques favorisant (présence d'un vent froid et sec vers les habitations).

Ces éléments amènent à proposer que ces expositions potentielles soient prévenues en restreignant les manifestations culturelles et touristiques aux élevages testés négatifs pour la fièvre Q, selon un protocole à définir qui pourrait faire l'objet d'une note de service de la Direction générale de l'alimentation (DGAL).

Concernant les autres expositions potentielles des cas de fièvre Q aiguë décrites dans notre étude, la variabilité des sources d'approvisionnement et des produits à base de lait cru et la diversité des fromages frais consommés n'est pas en faveur d'une autre source commune de contamination. Notons, en outre, que le risque de développer une fièvre Q à la suite de telles consommations alimentaires a été évalué comme nul à négligeable en France par l'Anses [11].

Concernant les 5 cas confirmés de fièvre Q aiguë (sur les 46 investigués) qui n'ont pas visité la ferme de production ovine suspectée, ceux-ci pourraient faire partie du « bruit de fond », des cas sporadiques de fièvre Q aiguë étant habituellement retrouvés en région Paca lors des mois de mai et juin. En effet, la fièvre Q est endémique en France et la région Paca pourrait être la région avec la plus haute prévalence de fièvre Q aiguë [32]. Parmi ces 5 cas, un s'est peut-être contaminé de manière indirecte par l'inhalation de poussières après contact avec les vêtements d'un cas confirmé exposé aux poussières de la ferme suspectée.

5.4 Limites de l'investigation

Nous avons enregistré 93 signalements de fièvre Q aiguë sur la période d'investigation. La définition de cas suspects était particulièrement sensible afin de détecter également les cas paucisymptomatiques qui peuvent représenter jusqu'à 60 % des formes cliniques de fièvre Q. Ce choix de l'exhaustivité du recueil des données était intégré dans une démarche de dépistage afin de recruter et traiter le maximum de cas de fièvre Q pour éviter les complications de la maladie. Les sérologies précoces qui ont été réalisées dans ce cadre et pour confirmer l'épidémie à son tout début se sont souvent avérées négatives et, malgré les recommandations, n'ont pas été renouvelées plus tardivement chez des patients déjà guéris.

Le délai de réalisation des premières sérologies après la date de début des signes était de moins de 7 jours pour 50 % des cas (médiane de 6 jours et étendue de 0 à 42 jours). La cinétique des anticorps montre que les IgM de phase II s'élèvent entre 10 jours et 3 mois après la date de début des signes et

90 % des patients ont des anticorps détectables 3 semaines après la date de début des symptômes [17]. Parmi les 60 patients qui avaient des résultats négatifs à la première sérologie, seulement 21 ont eu une deuxième sérologie de confirmation malgré les courriers envoyés aux médecins traitants précisant de contrôler la sérologie 15 jours après les premiers résultats. Les 39 cas restant, testés trop précocement négatifs et qui n'ont pas fait l'objet d'une sérologie ultérieure, sont susceptibles d'être des cas de fièvre Q aiguë non comptabilisés et dont il faudrait tenir compte dans le bilan et l'impact réel de cette épidémie.

Ainsi, le nombre de cas confirmés de fièvre Q aiguë résultant de l'exposition à la ferme de production ovine a été très probablement sous-estimé et l'impact réel de l'épidémie a probablement été beaucoup plus important. Ce classement en cas signalés non confirmés de personnes qui pourraient être de vrais cas de fièvre Q (non diagnostiqués) a pour conséquence de sous-estimer considérablement la force de l'association mesurée entre la ferme de production ovine suspectée et la maladie.

Malgré la sensibilité du dépistage, notre étude n'est pas exhaustive, car nous n'avons enregistré que 93 signalements sur les 500 à 600 personnes qui auraient été potentiellement exposées à un agent dont on connaît l'extrême pouvoir infectant (une seule *Coxiella* est susceptible d'infecter une personne). L'hypothèse que de nombreux cas n'aient pas été signalés et soient passés inaperçus est plausible en raison de la fréquence des formes pauci-symptomatiques de fièvre Q aiguë et de la non-spécificité des symptômes. Ensuite, cette manifestation culturelle a pu attirer des personnes venues d'autres départements que le Vaucluse et la Drôme qui, ayant développé la maladie 3 semaines plus tard dans d'autres régions, ont pu également ne pas être signalées.

La sensibilisation des praticiens libéraux (du sud de la Drôme et du nord du Vaucluse) par courrier et par voie de presse n'a pas été forcément suffisante pour contrôler les sérologies en un second temps. Les appels successifs des épidémiologistes auprès des cliniciens afin qu'ils effectuent ces sérologies de contrôle se sont confrontés aux difficultés de réaliser ces examens sur des patients déjà guéris.

Enfin concernant le type d'étude menée, l'idéal aurait été de réaliser une enquête de cohorte auprès de toutes les personnes ayant visité la ferme de production ovine suspectée le week-end du 26 et 27 avril 2014. Mais aucune liste de visiteurs n'était disponible compte tenu que la visite de la ferme était libre et ouverte au grand public.

6. Conclusions et recommandations

Cette étude a montré qu'une transmission de la fièvre Q par inhalation de *Coxiella burnetii* a eu lieu lors de la visite d'un élevage ovin contaminé du sud de la Drôme dans le cadre de la manifestation « La Drôme de ferme en ferme » les 26-27 avril 2014. L'impact de cette exposition sur la santé humaine n'a pas été négligeable avec 46 cas confirmés de fièvre Q aiguës et de nombreux cas signalés (n=47) qui n'ont pu être confirmés par une seconde sérologie. Les caractéristiques sociodémographiques inhabituelles des patients atteints (enfants et femmes) sont le reflet d'une exposition liée au recrutement familial de cette manifestation culturelle et touristique.

Notre étude pourrait contribuer à la sensibilisation des vétérinaires, techniciens d'élevages et éleveurs sur le risque de transmission à l'homme de la fièvre Q. Pour les services de l'État, la fièvre Q chez l'animal n'est pas une maladie à déclaration obligatoire et de surcroît, ne fait pas l'objet de mesures de police sanitaire obligatoire. De ce fait, l'adoption de mesures de maîtrise de la fièvre Q dans un cheptel cliniquement atteint ne repose actuellement que sur de simples recommandations.

Il apparaît souhaitable que lors de manifestations culturelles de type « La Drôme de ferme en ferme » des règles de prévention puissent être définies et mises en œuvre avant l'ouverture au public des fermes d'élevage. Ces expositions potentielles à l'agent de la fièvre Q pourraient par exemple être prévenues en restreignant ces manifestations culturelles et touristiques aux élevages testés négatifs pour *Coxiella burnetii* selon un protocole à définir.

Références bibliographiques

- [1] Tissot Dupont H, Amadei MA, Nezri M, Raoult D. Wind in November, Q fever in December. *Emerg Infect Dis*. 2004 Jul; 10(7): 1264-69.
- [2] Armengaud A, Kessalis N, Desenclos JC, Maillot E, Brousse P, Brouqui P, *et al*. Urban outbreak of Q fever, Briançon, France, March to June 1996. *Euro Surveill*. 1997 Feb ; 2(2) :12-3. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=137>
- [3] Sillam F, *et al*. Investigation d'une épidémie de fièvre Q dans le département des Hautes-Alpes. Avril-août 2008. Rapport d'investigation. Saint Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, juin 2010, 19p. Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/publications/2010/fievre_q_hautes_alpes_2008/rapport_fievre_q_hautes_alpes_2008.pdf
- [4] Delsing CE, Kullberg BJ, Bleeker-Rovers CP. Q fever in the Netherlands from 2007 to 2010. *Neth J Med*. 2010; 12(68): 382-87.
- [5] Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 4(12): 518-53.
- [6] Raoult D, Marrie TJ, Mege JL. Natural history and physiopathology of Q fever. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5: 219-26.
- [7] Brooke RJ, Kretzschmar ME, Mutters NT, Teunis PF. Human dose response relation for airborne exposure to *Coxiella burnetii*. *BMC Infect Dis*. 2013 Oct 21;13:488.
- [8] Parker NR, Barralet JH, Morton Bell A. Q fever. *Lancet*. 2006; 367: 679-88.
- [9] van der Hoek W, Dijkstra F, Schimmer B, Schneeberger PM, Vellema P, Wijkmans C, *et al*. Q fever in the Netherlands: an update on the epidemiology and control measures. *Euro Surveill*. 2010; 5(12):pii=19520. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19520>
- [10] Raoult D, Stein A. Q fever during pregnancy – a risk for women, fetuses, and obstetricians. *N Engl J Med*. 1994 ; 330-71.
- [11] Anses 2010. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail concernant les risques pour l'homme associés à l'ingestion de lait cru ou de produits transformés à base de lait cru issus de troupeaux atteints de fièvre Q . Anses, juillet 2010, 8p. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/avis-de-l%E2%80%99agence-nationale-de-s%C3%A9curit%C3%A9-sanitaire-de-l%E2%80%99alimentation-de-l%E2%80%99environnement-et-291>
- [12] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Technical report. Risk assessment on Q fever. Stockholm: ECDC; May 2010. Disponible sur: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1005_TER_Risk_Assessment_Qfever.pdf
- [13] Wildman MJ, Smith EG, Groves J, Beattie JM, Caul EO, Ayres JG. Chronic fatigue following infection by *Coxiella burnetii* (Q fever): ten-year follow-up of the 1989 UK outbreak cohort. *Q J Med*. 2002; 95: 527-38.
- [14] Bart IY, Schabos Y, van Hout RWNM, Leenders ACAP, de Vries E. Pediatric acute Q fever mimics other common childhood illness. *PLoS ONE*. 2014; 9(2): e88677. doi:10.1371/journal.pone.0088677.
- [15] Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, Gouvernet J, Fournier PE, Bernit E, *et al*. Q fever 1985-1998 Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine*. 2000; 79 (2): 109-23.
- [16] Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Q fever during Pregnancy: a cause of poor fetal and maternal outcome. *Ann. N Y Acad Sci*. 2009; 1166: 79-89.
- [17] HCSP 2013. Avis et rapport du Haut conseil de la santé publique relatif aux recommandations de prise en charge des personnes infectées par *Coxiella burnetii* et des personnes exposées à *Coxiella burnetii* dont les acteurs des filières d'élevage. Haut conseil de la santé publique, mai 2013. Disponible sur : <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapports>
- [18] Fondation Méditerranée infection. Unité de recherche sur les maladies infectieuses et tropicales émergentes. Faculté de médecine de la Timone, Marseille, France. Protocoles thérapeutiques de la fièvre Q décembre 2014. Disponible sur: <http://www.mediterranee-infection.com/article.php?leref=107&titre=le-traitement-de-la-fievre-q>

- [19] Edouard S, Million M, Royer G, Giorgi R, Grisoli D, Raoult D. Reduction in incidence of Q fever endocarditis: 27 years of experience of a national reference center. *J Infect.* 2014 Feb; 68(2): 141-8.
- [20] Leone M, Honstetter A, Lepidi H, Capo C, Bayard F, Raoult D, Mege JL. Effect on sex on *Coxiella burnetii* infection: protective role of 17 β -Estradiol. *JID.* 2004; 189: 339-45.
- [21] Mehraj V, Textoris J, Capo C, Raoult D, Leone M, Mege JL. 2012. Overexpression of the Per2 gene in male patients with acute Q fever. *JID* 206: 1768-70.
- [22] Dupuis G, Péter O, Pedroni D, Petite J. Aspects cliniques observés lors d'une épidémie de 415 cas de fièvre Q. *Schweiz. med Wschr.* 1985 ; 115: 814-8.
- [23] Maletzou HC, Raoult D. Q fever in children. *Lancet Infect Dis.* 2002 Nov; 2(11): 686-91.
- [24] McCaughey C, McKenna J, McKenna C, Coyle PV, O'Neill HJ, Wyatt DE, *et al.* Human Seroprevalence to *Coxiella burnetii* (Q fever) in Northern Ireland. *Zoonoses Public Health.* 2008 May; 55(4):189-94.
- [25] Dupuis G, Petite J, Péter O, Vouilloz M. An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley. *Int J Epidemiol.* 1987 Jun; 16(2): 282-7.
- [26] del Alarcon A, Villanueva JL, Viciano P, Lopez-Cortes L, Torronteras R, Bernabeu M, *et al.* Q fever: epidemiology, clinical features and prognosis. A study from 1983 to 1999 in the South of Spain. *J Infect.* 2003; 47: 110-6.
- [27] Wielders CCH, Wuister AMH, de Visser VL, de Jager-Leclercq MG, Groot CAR., Dijkstra F, *et al.* Characteristics of hospitalized acute Q fever patients during a large epidemic, The Netherlands. *PLoS ONE.* 2014; 9(3): e91764. doi:10.1371/journal.pone.0091764.
- [28] Fournier PE, Raoult D. Comparison of PCR and serology assays for early diagnosis of acute Q fever. *J Clin Microbiol.* 2003; 41: 5094-98.
- [29] Schneeberger PM, Hermans MH, van Hannen EJ, Schellekens JJ, Leenders AC, Wever PC. Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever. *Clin Vaccine Immunol.* 2010; 17: 286-90.
- [30] Gyuranecz M, Sulyok KM, Balla E, Mag T, Balázs A, Simor Z, *et al.* Q fever epidemic in Hungary, April to July 2013. *Euro Surveill.* 2014;19(30):pii=20863. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20863>
- [31] Georgiev M, Afonso A, Neubauer H, Needham H, Thiéry R, Rodolakis A, *et al.* Q fever in humans and farm animals in four European countries, 1982 to 2010. *Euro Surveill.* 2013; 18(8):pii=20407. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20407>
- [32] Frankel D, Richet H, Renvoisé A, Raoult D. Q fever in France, 1985-2009. 2011; *Emerg Infect Dis* 17(3): 350-6.

ANNEXE 1 - Courrier ARS Paca et Rhône-Alpes aux médecins généralistes et aux hôpitaux du nord du Vaucluse et du sud de la Drôme



— Direction Santé Publique et Environnementale
— Département Veille et sécurité sanitaire
— Service CVAGS

— Affaire suivie par : Dr Elisabeth Lafont
— Téléphone : 04.13.55.82.99
— Courriel : elisabeth.lafont@ars.sante.fr

— Marseille, le 23 mai 2014

— **Objet : courrier d'information à l'attention des professionnels de santé (médecins traitants) du Vaucluse Nord**

Depuis le vendredi 16 mai, 23 personnes de tous âges se sont présentées aux Urgences du Centre Hospitalier de Valréas pour un syndrome grippal avec fièvre élevée. Le tableau clinique peut associer une fièvre (T°40°), des courbatures, des frissons, des céphalées, des nausées, des vomissements et une toux sèche. Les symptômes apparaissent progressivement en 48 heures. La radiographie des poumons met en évidence des signes de pneumopathie alvéolaire avec des foyers pulmonaires.

A ce jour, un faisceau d'arguments concordant oriente vers une épidémie de fièvre Q de source animale, des sérologies se sont révélées positives en IgM sur 3 patients.

Le point commun entre les patients investigués semble être une participation à **la manifestation de ferme en ferme qui a eu lieu les 26 et 27 avril et la visite de fermes d'élevage d'ovins en période d'agnelage** dans la Drôme, en particulier la ferme X.

La conduite à tenir au 22 mai 2014 est de :

Si des patients viennent vous consulter pour un syndrome grippal, céphalées, toux sèche, nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre persistante inexpliquée, ou qu'un diagnostic de pneumopathie est suspecté, il faut vérifier si ces personnes ont visité une ferme en période de mise bas et faire un bilan à la recherche d'une fièvre Q (bilan sanguin avec marqueur hépatiques, marqueurs de l'inflammation, radiographie pulmonaire et sérologie *Coxiella burnetii*).

La période d'incubation pour la fièvre Q est en moyenne de 3 semaines mais peut varier de 13 à 28 jours. Les symptômes persistent en moyenne une quinzaine de jours. Les personnes à risque sont les femmes enceintes (avortement spontané, hypotrophie, mort fœtale *in utero*, accouchement prématuré, hydramnios), les personnes porteuses de valvulopathies (endocardites) et les personnes immunodéprimées.

Si la **sérologie est positive et en faveur d'une infection récente** ; il faut instaurer une antibiothérapie et ce quelques soient les symptômes.

- Adulte : Doxycycline 200mg/j pendant 21 jours
- Enfant de 8 à 15 ans : Doxycycline 4mg/kg sans dépasser 200 mg/jr 21 jours

- Enfant de moins de 8 ans : Bactrim 30mg/kg /j en 2 prises 21 jours. Si symptomatologie sévère, la Doxycycline 4mg/kg sans dépasser 200 mg/jr peut être utilisée.
- Femmes enceintes : Bactrim en 2 prises 21 jours (2cp/j), préconisé jusqu'à 15j avant l'accouchement.

En cas d'intolérance à la Doxycycline, des macrolides peuvent être prescrit (clarithromycine, roxithromycine).

Si la **sérologie est négative** il faut contrôler la sérologie 15 jours après pour identifier une éventuelle séroconversion et tenir compte de la clinique pour le traitement :

- Si présence de symptômes : même traitement que précédemment sauf dans les formes frustes (simple fièvre) de l'enfant de moins de 8 ans,
- En l'absence de symptômes attendre les résultats de la sérologie de contrôle.

Si vous avez des patients suspects d'être atteints de la fièvre Q, merci d'informer les autorités sanitaires :

- **Plate forme de veille et d'urgence sanitaire ARS PACA pour les patients domiciliés dans le VAUCLUSE**
Tel: 04.13.55.80.00, Fax : 04.13.55.83.44
ars13-alerte@ars.sante.fr
- **Plate forme de veille et d'urgence sanitaire ARS RA pour les patients domiciliés dans la DRÔME**
Tel: 08.10.22.42.62
ars69-alerte@ars.sante.fr

Vous trouverez des documents de référence sur la fièvre Q auprès du **Centre National de Référence**, CNR rickettsia, coxiella et bartonella, Université de la Méditerranée - Faculté de Médecine de Marseille - CNRS UMR 6236, 27 BVD Jean Moulin, 13385 Marseille.
Tel : +33 (0)4 91 38 55 17 Fax : +33 (0)4 91 38 77 72.

Pour rappel, la fièvre Q est une zoonose due à la prolifération d'une bactérie intracellulaire appelée *Coxiella burnetii*. Elle se transmet à l'homme essentiellement par inhalation de particules infectées provenant de troupeaux de caprins, ovins et dans une moindre mesure de bovins. Chez ces animaux, l'infection se traduit par la survenue d'avortements. Chez l'homme, la fièvre Q aiguë est asymptomatique dans 60 % des cas. Lorsqu'elle se manifeste, il s'agit de syndrome pseudo-grippal, de pneumopathie ou d'hépatite. Elle peut évoluer vers une forme chronique dans 1 à 5 % des cas.

Le Haut Conseil de la santé publique a réalisé un bilan des connaissances disponibles concernant les risques de transmission à partir des élevages excréteurs, de complications pour les femmes enceintes et leurs fœtus, de formes chroniques et les personnes susceptibles d'en développer.

Il émet des recommandations sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique des personnes infectées et une conduite à tenir vis-à-vis des personnes exposées.

Le Haut Conseil de la santé publique recommande notamment pour les personnes exposées (professionnels et personnes vivant sous le même toit) dans un élevage en cas de risque avéré pour l'homme, que soit mis en place un circuit d'information entre acteurs de la santé animale, filières professionnelles de l'élevage et services de santé, sécurité au travail ; pour les femmes enceintes, d'éviter les pratiques les plus à risque telles que les mises bas, dans les exploitations dans lesquelles se trouvent un ou des animaux excréteurs.

Concernant le risque de formes chroniques, le HCSP recommande d'identifier soigneusement les facteurs de risque au cours d'une fièvre Q aiguë et de proposer un suivi clinique et sérologique.

Rapport du HCSP : l'avis du haut Comité de la Santé Publique du 24 mai 2013 accessible par le lien suivant : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=401>

ANNEXE 2 - Questionnaire d'enquête

Initiales enquêteur

N° de Fiche.....

Enquête Fièvre Q aiguë – Valreas 2014

ARS PACA – DT-ARS 84 - CIRE Sud - 132 Bd de Paris, CS50039, 13331 Marseille Cedex 03
☎ : 04 13 55 81 01 e-mail : ars-paca-cire@ars.sante.fr

Nom	Epouse	
Prénom	Sexe <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	Date de Naissance / /
Adresse		
N° Ilot	N° Collectivité	CP Ville.....
Médecin traitant		
Laboratoire	Analyses	Médicales
Profession		

Resultats sérologiques pour Fièvre Q (Coxiella burnetti)

sérologie 1

Sérologie IFI phase 2 : pos si IgM > 50 Neg Pos date / / 2014

Sérologie IFI phase 2 : pos si IgG > 200 Neg Pos date. / / 2014

sérologie 2 ?

Sérologie IFI phase 2 : pos si IgM > 50 Neg Pos date / / 2014

Sérologie IFI phase 2 : pos si IgG > 200 Neg Pos date. / / 2014

PCR / Isolement Coxiella burnetti : Neg Pos date / / 2014

CLASSEMENT EN CAS CONFIRME : Oui Non NSP

CLASSEMENT EN CAS PROBABLE ? : Oui Non NSP

CLASSEMENT EN CAS SUSPECT ? : Oui Non NSP

SIGNES CLINIQUES et RADIOLOGIQUES

Date du début des 1^{er} signes cliniques / / 2014

Fièvre (>38.5)	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> NSP
Céphalées	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> NSP
Toux	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> NSP
Myalgies	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> NSP
Arthralgies	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> NSP
Nausées - Vomissements	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> NSP
Douleurs abdominales	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> NSP
Eruption cutanée	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> NSP
Ictère	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> NSP

Pneumopathie confirmée à la Radio des Poumons Oui Non NSP

Date de la radio des poumons / / 2014

Avez vous consulté un médecin ? Oui Non NSP
 Avez vous été hospitalisé (y compris passage aux urgences) ? Oui Non NSP
 Si oui : Urgences hospitalisation
 Si oui date / urgences ou hospitalisation / / 2014
 Si oui coordonnées hopital + médecin

ANTECEDENTS

Valvulopathie - Prothèse valvulaire ou vasculaire Oui Non NSP
 Immunosuppression (maladie chronique - traitement) Oui Non NSP
 Grossesse Oui Non NSP
 Si oui : trimestre ?

FACTEURS D'EXPOSITION entre fin AVRIL et MAI 2014

Mode de vie / habitat rural Oui Non NSP
 Profession agricole / vétérinaire / abattoir Oui Non NSP
 Contacts avec des mammifères Oui Non NSP
 moutons Oui Non NSP
 chèvres Oui Non NSP
 vaches Oui Non NSP
 chats Oui Non NSP
 animaux gestants ou nouveaux-nés (avorton) Oui Non NSP

Précisez le lieu et la et date _____

Consommation de lait cru ou fromage frais Oui Non NSP
 SI OUI : lieux d'approvisionnement (Préciser)
 Ferme
 Marché
 Supermarché
 Fromager
 Restaurant
 Ambulant

Entre avril et mai 2014, avez vous fréquenté les lieux ou manifestations suivantes:

Manifestation « Drome à la ferme » Oui Non NSP
 Précisez la date et le lieu _____

Ferme X Drome Oui Non NSP
Date de cette visite :..... / / 2014
 Autre 1 Oui Non NSP
 Autre 2 Oui Non NSP

Autres cas dans l'entourage

Autre cas de pneumopathie aigue dans l'entourage ?

Oui Non NSP

Si OUI préciser (Nom, prénom, tel, lien familiale, autre lien (precisez),)

Activités communes :

Autres expositions potentiellement à risque

- Activités extérieures de loisir dans les 3 semaines précédant les signes :

- promenades (à pied ou vélo) oui non

- footing oui non

- sport en plein air oui non

- montagne (escalade, alpinisme, ..) oui non

- sports d'eaux oui non

- autres (précisez).....

- Situation du domicile par rapport à des élevages (ou troupeaux en pâture) :

< 100 m oui non quels animaux :

entre 100 m et 1km oui non quels animaux :

> 1km oui non quels animaux :

- Situation du lieu de travail /scolarisation par rapport aux élevages (ou troupeaux en pâture) :

< 100 m oui non quels animaux :

entre 100 m et 1km oui non quels animaux :

> 1km oui non quels animaux :

- Domicile ou lieu de travail proche d'un abattoir ou d'un équarrissage :

Oui non Si oui, nom et lieu :

- Domicile ou lieu de travail proche d'une tannerie :

Oui non Si oui, nom et lieu :

- Voyage dans le mois précédant les signes :

Dates du voyage/séjour : du.....au.....

Département ou pays de séjour :

ANNEXE 3 - Principales fermes visitées par les 46 cas confirmés de fièvre Q, les 26-27 avril 2014, sud Drôme et nord Vaucluse

Fermes	Type de production	Nombre de cas	Nombre de cas ayant aussi visité la ferme X
Ferme de production ovine suspectée A	Moutons	40	-
Ferme B	Lait de chèvre, agneaux	7	7/7
Ferme C	Chèvres	5	5/5
Ferme D	Chèvres, production de fromages	5	5/5
Ferme E	Fromage de chèvre	4	4/4
Ferme F	Canards	4	3/4
Ferme G	Autruches	3	3/3
Ferme H	Fromage au lait de brebis, viandes (cochon, agneau, veau)	3	3/3
Ferme I	Porcs	3	3/3
Ferme J	Fromage de chèvre	1	0/1

ANNEXE 4 - Délais de réalisation des PCR par rapport à la date de début des signes, cas confirmés de fièvre Q, sud Drôme et nord Vaucluse, avril-mai 2014

Sérologie	Première PCR		Deuxième PCR	
	Résultat	Délai*	Résultat	Délai*
Positif	1	Négatif	19	Négatif
Positif	2	Négatif	8	Négatif
Positif	3	Négatif	21	Négatif
Positif	4	Négatif	33	Négatif
Positif	4	Négatif	36	Négatif
Positif	4	Négatif	36	Négatif
Positif	4	Négatif	36	Négatif
Positif	4	Négatif	21	Négatif
Positif	4	Négatif		
Positif	5	Négatif		
	5	Positif	35	Négatif
Positif	6	Négatif	24	Négatif
Positif	7	Négatif		
	7	Positif		
Positif	7	Négatif		
Positif	8	Négatif		
Positif	8	Négatif	25	Positif
Positif	9	Négatif	38	Négatif
Positif	9	Négatif	48	Négatif
Positif	10	Négatif		
Positif	10	Négatif		
Positif	10	Négatif	27	Négatif
Positif	11	Négatif	52	Négatif
	11	Positif	47	Négatif
Positif	11	Négatif	50	Positif
Positif	11	Négatif	36	Négatif
Positif	11	Négatif	29	Négatif
Positif	12	Négatif		
Positif	12	Négatif	51	Négatif
Positif	13	Négatif		
Positif	13	Négatif	52	Négatif
Positif	14	Négatif	35	Négatif
Positif	17	Négatif		
Positif	17	Négatif	39	Négatif
Positif	21	Négatif		
Positif	42	Négatif		
Positif	47	Négatif		
Positif				
Positif				
Positif	–	Négatif	36	Négatif
Positif				
Positif				
Positif				
Positif	–	Négatif		
Positif	–	Négatif		
Positif	–	Négatif		

*Délai en jours par rapport à la date de début des signes

Épidémie de fièvre Q liée à la visite d'une ferme d'élevage, Vaucluse-Drôme

Mai-juin 2014

En mai 2014 en quelques jours, 15 patients étaient admis pour pneumopathies fébriles aux urgences de l'hôpital de Valréas. La plupart avait visité une ferme ovine du sud de la Drôme le week-end des 26-27 avril 2014 lors d'une manifestation culturelle. La survenue de cas groupés de pneumopathies fébriles 3 semaines après cet événement évoquait une épidémie de fièvre Q aiguë. Cette hypothèse était confirmée biologiquement par le Centre national de référence (CNR) des rickettsies de Marseille.

L'investigation épidémiologique avait pour objet de confirmer l'origine de l'épidémie. Les cas potentiels ont été recherchés auprès des médecins généralistes et hospitaliers et des laboratoires de biologie médicale du nord Vaucluse et du sud de la Drôme. Les fermes visitées lors de la manifestation ont été répertoriées ainsi que les habitudes alimentaires et les contacts animaux des patients.

Quarante-six cas confirmés de fièvre Q aiguë ont été identifiés avec une prédominance de femmes (sexe-ratio H/F 0,6) et d'enfants de moins de 16 ans (41 %). L'âge médian était de 34 ans. Les signes cliniques les plus fréquents étaient de la fièvre, des céphalées, des arthralgies et/ou des myalgies. Plus de la moitié des cas présentait de la toux et/ou une radiographie pulmonaire anormale. Quarante et un des 46 cas avaient visité la même ferme ovine, dont 23 exclusivement cette ferme. L'étude analytique a permis de confirmer que seule la ferme suspectée ressortait comme facteur de risque de survenue de la maladie. Les investigations vétérinaires ont retrouvé une circulation active de *Coxiella burnetii* au sein de cet élevage.

Cette étude illustre la transmission de la fièvre Q par inhalation de *Coxiella burnetii* provenant d'un élevage ovin contaminé, plus particulièrement en période d'agnelage. Le potentiel évolutif de la fièvre Q aiguë vers des formes graves incite à la vigilance et ces expositions pourraient être prévenues en restreignant ces visites du public aux élevages testés négatifs.

Mots clés : fièvre Q, épidémie, France, élevage de moutons

Q fever outbreak related to a visit to a farm, Vaucluse-Drôme

May-June 2014

In May of 2014, on a few days, 15 patients were admitted for pneumonia to the emergency room of the hospital of Valréas in Vaucluse, France. Most of them reported to have visited a sheep farm in southern Drôme at a cultural event on the weekend of April 26-27, 2014. Suspected cases were biologically confirmed by the national reference laboratory centre. As these cases occurred 3 weeks after this event, an outbreak of Q fever was suspected.

An epidemiological investigation was conducted in order to identify the source of the outbreak. General practitioners, hospital physicians and clinical laboratories in northern Vaucluse and southern Drôme, were requested to notify possible cases of Q fever. Farms visited during the weekend of April 26-67 were recorded, and patients were asked about their eating habits and contacts with animals.

*Forty-six confirmed cases of acute Q fever were recorded. The sex ratio M/F was 0.6 and people under 16 years old accounted for 41% of cases. The median age was 34.3 years old. Most common clinical signs were fever, headache, arthralgia and/or myalgia. More than half of the cases had cough and/or an abnormal chest X-rays. Forty-one of the 46 cases had visited the same sheep farm and 23 of them that farm exclusively. Analytical study confirmed that the only risk factor identified was this sheep farm. In parallel, veterinary investigations at this farm showed recent contamination of the herd by *Coxiella burnetii*.*

*This study highlights the transmission of acute Q fever by inhalation of *Coxiella burnetii* from a contaminated sheep herd, particularly during lambing. Q fever's potential to evolve toward chronic forms requires vigilance and these exposures could be prevented by restricting the public visits to farms tested negative.*

Citation suggérée :

Boulogne O, Der Sahakian G, Pascal L, Armengaud A, Malfait P. Épidémie de fièvre Q liée à la visite d'une ferme d'élevage, Vaucluse-Drôme. Mai-juin 2014. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2016. 32 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

12 rue du Val d'Osne

94415 Saint-Maurice Cedex France

Tél. : 33 (0)1 41 79 67 00

Fax : 33 (0)1 41 79 67 67

www.invs.sante.fr

ISSN : 1956-6956

ISBN-NET : 979-10-289-0207-0

Réalisé par Service communication – InVS

Dépôt légal : mars 2016