

## RECOMMANDATIONS BICHAT\* SUR LA PRISE EN CHARGE CLINIQUE DES PATIENTS PRÉSENTANT UNE FIEVRE Q LIÉE OU NON À UN ACTE DE BIOTERRORISME

P Bossi, A Tegnell, A Baka, F Van Loock, J Hendriks, A Werner, H Maidhof, G Gouvras

Task force sur les menaces biologiques et chimiques, Direction de la santé publique, Commission européenne, Luxembourg

Correspondance: P. Bossi, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France, courriel: [philippe.bossi@psl.ap-hop-paris.fr](mailto:philippe.bossi@psl.ap-hop-paris.fr)

**La fièvre Q est une zoonose due à *Coxiella burnetii*. Son intérêt comme agent potentiel de bioterrorisme réside dans la transmission possible par inhalation d'un très faible nombre d'organismes aérosolisés. Un autre mode de transmission possible dans le cadre d'un acte de bioterrorisme serait l'introduction intentionnelle de la bactérie dans les aliments. Cependant, *C. Burnetii* est considéré comme l'un des agents potentiels de bioterrorisme les moins adéquats ; la période d'incubation est longue, une grande partie de ces infections sont asymptomatiques et la mortalité est faible. En cas de dissémination intentionnelle de cet agent par un terroriste, les symptômes cliniques seraient les mêmes que ceux d'une maladie contractée de manière naturelle. Cette fièvre peut être asymptomatique, aiguë, accompagnée en principe d'une pneumonie ou d'une hépatite, ou chronique, se manifestant sous la forme d'une endocardite. La plupart des cas de fièvre Q aiguë sont asymptomatiques et la guérison s'effectue spontanément, sans traitement particulier. Cependant, un traitement peut raccourcir la durée de la maladie et diminuer le risque de complications tels qu'une endocardite. Une prophylaxie postérieure à l'exposition est recommandée après une exposition dans le cadre d'une attaque bioterroriste.**

Euro Surveill 2004; 9 (12)

<http://www.eurosurveillance.org/em/v09n12/0912-239.asp>

### Introduction

La fièvre Q (fièvre Quarte) est une zoonose due à *Coxiella burnetii*, bactérie de la famille des *Rickettsia*, qui est endémique dans le monde entier à l'exception de la Nouvelle Zélande [1,2]. Le réservoir animal est vaste : bovins, ovins, caprins, animaux domestiques (chiens et chats), rongeurs sauvages, oiseaux et tiques. Les tiques, contrairement à ce qui est décrit pour les autres rickettsies, ne sont pas considérées comme un vecteur majeur de transmission à l'homme, mais comme un réservoir primaire responsable de la transmission de l'infection aux autres espèces animales [1,2]. *C. Burnetii* n'est pas pathogène chez l'animal, mais des avortements en rapport avec cette bactérie ont été décrits. L'homme est le seul hôte notoire chez lequel l'infection peut entraîner une maladie [1].

*C. Burnetii* est excrété dans le lait, les urines et les selles des animaux infectés. De plus, lors de la mise à bas, le germe est retrouvé en grande quantité dans le liquide amniotique et le placenta des animaux. Par exemple, le placenta d'une brebis infectée contient près de  $10^9$  bactéries par gramme de tissu [3].

Le germe est transmis à l'homme par consommation d'eau ou d'aliments contaminés, ou par inhalation de *C. Burnetii* aérosolisés à partir de tissus ou de fluides infectés (matériel

placentaire desséché, liquide amniotique, excréta d'animaux infectés), la cause la plus courante des épidémies de fièvre Q chez l'homme [4]. Des transmissions directes par contact avec un animal infecté ou du matériel contaminé ont également été décrites. Des épidémies répertoriées 4 à 150 cas ou plus sont signalées chaque année dans un grand nombre de pays d'Europe [5]. La transmission interhumaine est extrêmement rare : transmission sexuelle, contact avec une patiente parturiente infectée par *C. Burnetii*. Quelques rares cas de transmission par dons de sang ou de moelle osseuse ont également été décrits [3,6]. Les professions particulièrement exposées à la fièvre Q sont celles qui travaillent au contact d'animaux infectés : fermiers, vétérinaires, personnel de laboratoire, bouchers, éleveurs de moutons.

### Fièvre Q et bioterrorisme

L'intérêt de *C. Burnetii* comme agent potentiel de bioterrorisme réside dans sa transmission à l'homme par inhalation de particules infectées aérosolisées [7]. L'homme est très sensible à cette maladie. La charge bactérienne infectante est très faible, et il a été montré que l'inhalation de 1 à 10 bactéries suffirait au développement d'une infection [8]. *C. Burnetii* est résistant à la chaleur, à la dessiccation et à un grand nombre de désinfectants courants. Cet organisme peut survivre pendant de très longues périodes dans l'environnement sous forme sporulée. De plus, un autre mode de transmission possible dans le cadre d'un acte de bioterrorisme est l'introduction intentionnelle de la bactérie dans les aliments. À notre connaissance, *C. Burnetii* n'a jamais été utilisé comme arme biologique. Cet agent est d'ailleurs considéré comme le moins à même d'être utilisé comme arme bactériologique : en effet, l'incubation de la fièvre Q est longue, une grande partie des infections est asymptomatique et la mortalité est faible. *C. Burnetii* pourrait plutôt être utilisé comme agent incapacitant. En cas de dissémination intentionnelle de cet agent par un terroriste, les symptômes cliniques seraient les mêmes que ceux d'une maladie contractée de manière naturelle.

### Caractéristiques microbiologiques

*C. Burnetii* est un coccobacille gram négatif pléomorphe, de la famille des *Rickettsia* [3]. Cette bactérie à développement intracellulaire obligatoire peut survivre dans les phagolysosomes des cellules infectées, où un pH bas est requis pour le fonctionnement métabolique du germe. Une caractéristique majeure de *C. Burnetii* est sa variabilité antigénique due à une perte partielle d'un lipopolysaccharide (LPS) [3]. Ce LPS est un facteur de virulence majeur de *C. Burnetii*. Lorsqu'il est isolé à partir d'hommes ou d'animaux infectés, *C. Burnetii* exprime des antigènes de phase I et est très infectant. Après culture, la bactérie, en rapport avec la modification des LPS, passe à la forme antigénique de classe II, moins infectante. Ce phénomène

est important pour la différenciation sérologique de la fièvre Q aiguë et chronique [3].

### Symptômes cliniques

Les symptômes cliniques de la fièvre Q sont très variables et non spécifiques. L'infection peut être asymptomatique, aiguë (pneumonie ou hépatite) ou chronique (habituellement endocardite) (TABLEAU 1).

#### Fièvre Q aiguë

La moitié des patients infectés par *C. Burnetii* présentent des symptômes et des manifestations cliniques. La période d'incubation varie de 9 à 39 jours, pour une moyenne de 2 à 3 semaines. Elle dépend de la quantité de germes initialement infectants [1,4]. L'inoculum est également proportionnel à la gravité de la maladie [4]. La fièvre Q guérit le plus souvent spontanément, étant prise alors pour une maladie virale aiguë dont la durée peut aller de quelques jours à deux semaines. Elle est la plupart du temps asymptomatique. Le début est souvent brutal : fièvre élevée, frissons, sueurs profuses, fortes douleurs rétrobulbaires, myalgies, malaise, confusion, léthargie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, toux sèche, pharyngite et douleurs thoraciques. Une atteinte pulmonaire est présente dans la moitié des cas, sous la forme d'une pneumopathie d'allure atypique rapidement progressive ou d'une maladie fébrile sans symptômes respiratoires (probablement la forme la plus courante de la maladie) [9-12]. La radiographie du thorax peut montrer des opacités segmentaires ou non à base pleurale (fréquentes), des condensations pulmonaires arrondies, des épanchements pleuraux, des atélectasies, et rarement des adénopathies hilaires [10]. La radiographie pulmonaire peut être normale. Les principaux diagnostics différentiels sont les pneumopathies à *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* et *Chlamydia pneumoniae*.

Une hépatite aiguë ou chronique granulomateuse est fréquente [13]. Certains cas de méningo-encéphalites ou d'encéphalites, de méningites aseptiques, de myélites, de névrites optiques et de polyneuropathies ont aussi été rapportés [14]. Les signes neurologiques ne sont pas spécifiques, mais des troubles du comportement ou psychiatriques sont fréquents. Des cas de péricardite ont été rapportés; ce symptôme s'observe aussi pendant la phase chronique [15].

Contrairement aux autres rickettsioses, les manifestations cutanées sont rares : un exanthème maculopapuleux ou purpurique n'est observé que dans 10% des cas [3].

Les autres manifestations inhabituelles sont les suivantes : hémophagocytose, anémie hémolytique, anémie hypoplastique transitoire, thyroïdite, gastro-entérite, pancréatite, adénopathies évoquant un lymphome, érythème noueux, nécrose médullaire, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, glomérulonéphrite mésoangioproliférative liée aux anticorps antiphospholipides et rupture de la rate [3].

Les femmes enceintes présentent un risque de mort fœtale *in utero* et de fausse couche, même si la plupart du temps l'infection est cliniquement asymptomatique [16]. Un cas de transmission intra-utérine a été rapporté [3].

Les tests de laboratoire ne révèlent généralement aucune anomalie, si ce n'est une hyperleucocytose modérée (30% des patients), une thrombocytopenie (25% des patients), un taux de sédimentation d'habitude modérément élevé. Les anomalies de la fonction hépatique sont très courantes: taux élevés de phosphatases alcalines et de transaminases (70% des patients). Une hyponatrémie peut être notée (28% des patients) [10].

#### Fièvre Q chronique

Elle est définie par une infection évoluant depuis plus de six mois. Elle peut survenir entre 1 an et 20 ans après l'infection initiale par *C. Burnetii*. Elle survient de préférence chez les patients à valvulopathies, plus rarement chez les patients immunodéprimés (transplantation d'organes, pathologies malignes, néphropathies chroniques) ou chez les femmes enceintes.

La complication la plus fréquente est l'endocardite [17,18]. Elle concerne habituellement la valve aortique, plus rarement la valve mitrale et les cas de valvulopathie préexistante ou de greffe valvulaire. La fièvre Q est la cause la plus fréquente d'endocardite à hémocultures négatives [18]. Celle-ci survient chez les patients à valvulopathie préexistante ou porteurs d'une prothèse valvulaire [18]. Le diagnostic est évoqué devant une fièvre inexpliquée, une insuffisance cardiaque avec dysfonctionnement valvulaire, une hémolyse, une glomérulonéphrite ou un accident vasculaire cérébral hémorragique [18].

Les autres complications sont la méningite aseptique, l'encéphalite, et l'ostéomyélite.

Un syndrome de fatigue chronique a été rapporté chez des patients présentant une forme chronique de fièvre Q.

Les résultats de laboratoire évoquent un syndrome inflammatoire.

#### Diagnostic

Les définitions des cas suspectés et des cas intentionnels figurent aux tableaux 1 et 2.

Le diagnostic de certitude repose sur les sérologies (l'immunofluorescence indirecte est la méthode de référence). Les IgM et les IgG antiphase II sont détectés 2 à 3 semaines après l'infection et signent une fièvre Q aiguë. Les anticorps IgG antiphase I à un titre égal ou supérieur à 1/800<sup>ème</sup> en micro-immunofluorescence sont les marqueurs d'une fièvre Q chronique [2,3]. Les anticorps de phases I et II sont détectables plusieurs mois à plusieurs années après l'infection initiale.

Les cultures cellulaires ou les hémocultures visant à isoler *C. Burnetii* dans un spécimen clinique restent le plus souvent négatives.

*C. Burnetii* peut également être isolé dans les tissus infectés par des techniques immunohistochimiques de coloration et de détection de l'ADN).

#### Traitement

La plupart des cas de fièvre Q aiguë sont asymptomatiques et guérissent spontanément en l'absence de traitement spécifique. Cependant, le traitement peut réduire la durée de la maladie et les risques de complications comme l'endocardite. En l'absence de traitement, le taux de mortalité de la fièvre Q aiguë est d'environ 1%.

La doxycycline est le traitement de référence de la fièvre Q aiguë, à la dose de 200 mg par jour pendant 15 à 21 jours (TABLEAU 4) [19]. Les fluoroquinolones ont montré de bons résultats et peuvent également être utilisées. Chez la femme enceinte, les fluoroquinolones (si le terme est proche) ou l'association thriméthoprime-sulfaméthoxazole peuvent être prescrites.

Le taux de mortalité des patients atteints de fièvre Q chronique est compris entre 30 et 60%. Le traitement doit associer la doxycycline et un deuxième antibiotique au choix : fluoroquinolone, rifampicine ou thriméthoprime-sulfaméthoxazole pendant au moins quatre ans, ou doxycycline et hydroxychloroquine pendant 1,5 à 3 ans. Dans certains cas une intervention chirurgicale est nécessaire.

Une prophylaxie secondaire à une exposition est recommandée pendant 8 à 12 jours après l'exposition (TABLEAU 4)

Seul un vaccin cellulaire vivant inactivé (Q-Vax) est disponible et recommandé pour les professions exposées à *C. Burnetii*

(personnel de laboratoire, personnel des abattoirs, vétérinaires, etc.). Il n'est pas disponible pour la population générale ni recommandé en prophylaxie. Un vaccin à base de résidu chloroforme-méthanol (CMR) a été mis au point [20]. L'efficacité de ce vaccin a été démontrée chez la souris et les cochons d'Inde. La dose de vaccin CMR nécessaire pour protéger 50% des souris (DP<sub>50</sub>) contre un aérosol léthal (11LD<sub>50</sub>) était d'un tiers de la dose Q-Vax. Cependant, pour les cochons d'Inde exposés à l'aérosol (60LD<sub>50</sub>), la PD<sub>50</sub> CMR était égale à quatre fois la dose Q-Vax. On en a conclu que le CMR pourrait être une alternative efficace aux vaccins cellulaires contre la fièvre Q.

En conclusion, la fièvre Q a été envisagée comme agent potentiel de bioterrorisme. Son agent est stable et transmissible par la voie aérienne. La maladie a une mortalité faible, une morbidité relativement élevée et, partant, un impact relativement limité par rapport à celui d'autres agents.

## Références

- Norlander L. Q fever epidemiology and pathogenesis. *Microbes Infect* 2000; 2: 417-24
- Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 518-53
- Fournier PE, Marrie T, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1823-34
- Byrne W. Q fever. In Zajtchuk R, ed. *Textbook of Military Medicine: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare*. Washington, DC: US Department of the Army, Surgeon General, and the Borden Institute 1997: 523-37
- Anonymous. Q fever in Europe. *Eurosurveillance Monthly* 1997; 2: 13-5
- Mann J, Douglas J, Inglis J et al. D fever; person to person transmission within a family. *Thorax* 1985; 41: 974-5
- Franz D, Jahrling P, Friedlander A et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997; 278: 399-411
- Sawyer L, Fishbein D, McDale D. Q fever; current concepts. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 935-46
- Marrie T. *Coxiella burnetii* (Q fever). Gerald L Mandell, John E Bennett and Raphael Dolin, Eds. *Principles and practice of Infectious Diseases*. 4<sup>th</sup> ed: New York: Churchill Livingstone, Inc, 1995: 1727-35
- Caron F, Meurice JC, Ingrand P et al. Acute Q fever pneumonia: a review of 80 hospitalized patients. *Chest* 1998; 114: 808-13
- Antony S, Schaffner W. Q fever pneumonia. *Semin Respir Infect* 1997; 12: 2-6
- Marrie T. *Coxiella burnetii* (Q fever) pneumonia. *Clin Infect Dis* 1995; 21 suppl 3: S253-64
- Zaidi S, Singer C. Gastrointestinal and hepatic manifestations of tick borne diseases in the United States. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1206-12
- Bernit E, Pouget J, Janbon F et al. Neurological involvement in acute Q fever: a report of 29 cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 2002; 162: 693-700
- Levy P, Carrieri P, Raoult D. *Coxiella burnetii* pericarditis; report of 15 cases and review. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 393-7
- Stein A, Raoult D. Q fever during pregnancy: a public health problem in southern France. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 592-6
- Stein A, Raoult D. Q fever endocarditis. *Eur Heart J* 1995; 16 suppl B: 19-23
- Salamand A, Collart F, Caus T et al. Q fever endocarditis: over 14 years of surgical experience in referral centre for rickettsioses. *J Heart Valve Dis* 2002; 11: 84-90
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products/CPMP guidance document on use of medicinal products for treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism. July 2002; [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)
- Waag D, England M, Pitt M. Comparative efficacy of a *Coxiella burnetii* chloroform:methanol residue (CMR) vaccine and a licensed cellular vaccine (Q-Vax) in rodents challenged by aerosol. *Vaccine* 1997; 15: 1779-83
- Décision de la Commission du 19 mars 2002. Définitions de cas pour la déclaration des maladies transmissibles au réseau communautaire en application de la décision n° 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil. *Journal officiel des Communautés européennes*. JO L 86 du 3.4.2002, p. 44
- Décision de la Commission du 17 juillet 2003 modifiant la décision n° 2119/98/CE du Parlement européen et du Conseil et la décision 2000/96/CE en ce qui concerne les maladies transmissibles énumérées dans ces décisions et modifiant la décision 2002/253/CE en ce qui concerne les définitions de cas pour les maladies transmissibles. *Journal officiel de l'Union européenne*. JO L 184 du 23.7.2003, p. 35 à 39

\* **BICHAT**, la task-force sur les menaces biologiques et chimiques de la Commission européenne, a élaboré ces recommandations qui peuvent servir de base aux consignes établies par les autorités nationales et également être utilisées directement par les cliniciens, les médecins généralistes et les spécialistes lorsqu'ils ont affaire à des patients susceptibles d'avoir été infectés par une dissémination volontaire d'agents biologiques. Réf.: Bossi P, Van Look F, Tegnell A, Gouvras G. Les recommandations BICHAT sur la prise en charge clinique lors d'un acte de bioterrorisme. *Euro Surveillance* 2004; 9(12)

<http://www.eurosurveillance.org/em/v09n12/0912-230.asp>

**Remarque d'ordre rédactionnel:** les recommandations cliniques présentées ici ont été revues par la task-force et par deux experts désignés par chaque État membre de l'Union européenne. Cet examen s'est achevé fin février 2003. Les recommandations révisées ont été soumises au comité de sécurité sanitaire qui les a approuvées en avril 2003 et a accepté leur publication dans une revue de grande diffusion afin de toucher le plus vaste public possible. Le contenu de ces recommandations a encore été amélioré à l'occasion du processus éditorial d'Eurosurveillance.

**TABLEAU 1****Présentation clinique et caractéristiques biologiques de la fièvre Q**

Symptômes cliniques
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptômes cliniques polymorphes et non spécifiques</li> </ul>
Fièvre Q aiguë
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manifestations et symptômes de la maladie chez 50% des patients</li> <li>• Période d'incubation de 2 à 3 semaines</li> <li>• Fièvre guérissant le plus souvent spontanément</li> <li>• Symptômes: début brutal : fièvre élevée, frissons, sueurs profuses, fortes douleurs rétrobulbaires, myalgies, malaise, confusion, léthargie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, toux sèche, pharyngite et douleurs thoraciques</li> <li>• Atteinte pulmonaire dans la moitié des cas symptomatiques</li> <li>• Hépatite aiguë fréquente</li> <li>• Risque de mort fœtale <i>in utero</i> et de fausse couche pour les femmes enceintes</li> <li>• Résultats de laboratoire: ↑ transaminases et phosphatase alcaline, leucocytose modérée (30%), thrombocytopénie (25%)</li> </ul>
Fièvre Q chronique
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistance de la maladie pendant plus de six mois</li> <li>• Patients atteints de valvulopathies, patients immunodéprimés, femmes enceintes</li> <li>• Complication la plus fréquente: endocardite</li> <li>• Patients atteints de valvulopathies préexistantes ou porteurs d'une prothèse valvulaire</li> </ul>
Diagnostic
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isolation de <i>C. burnetii</i> dans un spécimen clinique</li> <li>• Détection par PCR de <i>C. burnetii</i> dans un spécimen clinique</li> <li>• Diagnostic spécifique: immunofluorescence indirecte:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorps IgM et IgG antiphase II détectés après 2 à 3 semaines → fièvre Q aiguë</li> <li>• Anticorps IgG antiphase I à des taux <math>\geq 1:800</math> → fièvre Q chronique</li> </ul> </li> </ul>

**TABLEAU 2****Définitions des cas de fièvre Q**

Cas possible
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non applicable à la fièvre Q</li> </ul>
Cas suspecté
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cas compatible avec la description clinique et répondant aux critères de laboratoire applicables à un cas probable ou présentant un lien épidémiologique avec un tel cas</li> </ul>
Cas confirmé
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cas compatible avec la description clinique et confirmé en laboratoire ou présentant un lien épidémiologique avec un tel cas</li> </ul>

Source: [21-22]

**TABLEAU 3**

**Définitions des cas de fièvre Q due à une dissémination intentionnelle**

Dissémination intentionnelle suspectée
<ul style="list-style-type: none"><li>Vaste épidémie de fièvre Q confirmée dont l'origine ne semble pas naturelle</li></ul>

**TABLEAU 4**

**Recommandations pour le traitement et la prophylaxie post-exposition de la fièvre Q**

		Traitement des cas cliniques suspectés ou confirmés (1 à 3 semaines)	Prophylaxie post-exposition (1 semaine)
<b>Adultes</b> <b>Femmes enceintes</b>	<b>Traitement et prophylaxie de première</b>	- Doxycycline: 100 mg IV x 2/j avec relais par	- Doxycycline: 100 mg x 2/jour per os

Il est préconisé d'arrêter si possible l'allaitement.	<b>intention</b> <b>Traitement et de prophylaxie deuxième intention</b>	100 mg x2/j per os - Erythromycine: jusqu'à 1g IV en 4 prises par jour avec relais par 500 mg en 4 prises par jour per os <b>ou</b> - Clarithromycine: 500 mg IV x 2/j avec relais par 500 mg x 2/j per os <b>ou</b> - Roxithromycine: 150 mg x 2/j per os (2 à 3 semaines)	- Erythromycine: 500 mg per os en 4 prises par jour. <b>ou</b> - Clarithromycine: 500 mg x 2/j per os <b>ou</b> - Roxithromycine: 150 mg x 2/j per os
	<b>Traitement de première intention en cas de méningo-encéphalite (2 à 3 semaines)</b>	- Ciprofloxacin: 400 mg IV x 2/j avec relais par 500 mg x 2/j per os <b>ou</b> - Ofloxacin: 400 mg IV x 2/j avec relais par 400 mg x 2/j per os <b>ou</b> - Lévofoxacin: 500 mg IV x1/j avec relais par 500 mg x 1/j per os	
<b>Enfants</b>	<b>Traitement et prophylaxie de première intention</b>	- Doxycycline: . >8 ans and > 45 kg: dose adulte . >8 ans et < 45 kg ou < 8 ans: 2,2 mg/kg IV x 2/j avec relais par 2,2 mg/kg x 2/j per os (max 200 mg/j)	- Doxycycline: . >8 ans et > 45 kg: dose adulte . >8 ans et < 45 kg or < 8 ans: 2.2 mg/kg x 2/j per os (max 200 mg/j)
	<b>Traitement et de prophylaxie deuxième intention</b>	- Erythromycine: 50 mg/kg/jour IV en 4 prises avec relais par: > 35 kg: 500 mg per os x 4/j. .....< 35 kg: 50 mg/kg/jour per os x 2/j <b>ou</b> - Clarithromycine: . > 40 kg: dose adulte . < 40 kg: 7.5 mg/kg x 2/j per os (max 500 mg par jour) <b>ou</b> - Roxithromycine: 8 mg/kg/j per os en 2 prises (2 à 3 semaines)	- Erythromycine: . > 35 kg: 500 mg per os x 4/jour. . < 35 kg: 50 mg/kg/jour per os en 2 prises par jour per os <b>ou</b> - Clarithromycine: . > 40 kg: dose adulte . < 40 kg: 7,5 mg/kg x 2/j per os (max 500 mg par jour) <b>or</b> - Roxithromycine: 8 mg/kg/jour per os en 2 prises
	<b>Traitement de première intention en cas de méningo-encéphalite (2 à 3 semaines)</b>	- Ciprofloxacin: 10-15 mg/kg IV x 2/j avec relais par 10-15 mg/kg x 2/j per os	

Source: [19]