Fièvre Q : une zoonose souvent méconnue

Rev Med Suisse 2013 ; 9 : 879-84

J. Delaloye
G. Greub

Drs Julie Delaloye et Gilbert Greub
Service des maladies infectieuses
Département de médecine
Dr Gilbert Greub
Institut de microbiologie
Département des laboratoires
CHUV, 1011 Lausanne
gilbert.greub@chuv.ch

La fièvre Q est une zoonose causée par une bactérie Gram négative intracellulaire stricte, *Coxiella burnetii*. Les animaux représentent le réservoir principal et la transmission aux hommes se fait généralement par inhalation d'aérosols contaminés. La fièvre Q aiguë est le plus souvent bénigne. Symptomatique, elle peut se manifester sous la forme de trois tableaux cliniques majeurs : un syndrome pseudo-grippal, une hépatite granulomateuse ou une pneumonie atypique. Les sujets présentant des facteurs de risque tels que des patients porteurs de valvulopathies, de prothèses vasculaires, les femmes enceintes ainsi que les personnes immunosupprimées, représentent une population à risque d'infection chronique, dont la forme la plus fréquente est l'endocardite.

Q fever, a zoonosis often overlooked
Q fever is a zoonosis caused by an intracellular Gram-negative bacteria, *Coxiella burnetii*. Animals are the main reservoir and transmission to men generally is occurring by inhalation of contaminated aerosols. Acute Q fever generally is benign and usually resolves spontaneously. When symptomatic, the clinical presentation typically includes one of the following three syndromes : a flu-like illness, a granulomatous hepatitis or an atypical pneumonia. Individuals presenting risk factors such as patients with valvular heart diseases and vascular prostheses, as well as pregnant women and immuno-suppressed patients represent a population at risk of chronic infection, with endocarditis as the most common clinical form.

INTRODUCTION

La fièvre Q est une zoonose causée par une bactérie Gram négative intracellulaire stricte, *Coxiella burnetii*, responsable de manifestations cliniques aiguës et chroniques très variées.[1] Elle a été décrite pour la première fois en 1935 sous le terme de *Query fever* lors d'une épidémie de maladie fébrile d'étiologie inconnue chez des employés d'un abattoir de Brisbane en Australie.[2] Les animaux représentent le réservoir principal et la transmission aux hommes se fait généralement par inhalation d'aérosols contaminés. La fièvre Q aiguë est le plus souvent bénigne et de résolution spontanée, hormis chez des individus à risque de développer une infection chronique, dont la forme la plus fréquente, l'endocardite, est grevée d'une mortalité de 25 à 60% en l'absence de traitement.

BACTÉRIOLOGIE

Coxiella burnetii est un bacille de petite taille, intracellulaire strict, non coloré au Gram mais qui peut être mis en évidence par la coloration de Gimenez. Initialement faussement décrite dans l'ordre des rickettsies, la bactérie a été reclassifiée grâce aux études phylogénétiques fondées sur la séquence de l'acide ribonucléique (ARN) ribosomal 16S dans la subdivision gamma des protéobactéries, proches du genre *Legionella*.[3] Après une entrée passive par endocytose dans sa cellule cible (monocyte, macrophage), *C. burnetii* survit et se multiplie dans le milieu acide du phagolysosome, formant ainsi une niche réplicative, protégée de l'action des antibiotiques.[4] Le cycle complexe de réplication comprend deux formes : la forme extracellulaire nommée SCV *(small colony variant)*, produite par pseudo-sporulation et caractérisée par une faible activité métabolique, un faible taux de réplication et une stabilité dans l'environnement et la forme intracellulaire infectieuse nommée LCV *(large colony variant)*, caractérisée par une activité métabolique et un taux de réplication intense, mais une faible résistance mécanique.[5] *C. burnetii* présente une variation antigénique liée à des modifications du lipopolysaccharide de surface (LPS), capitale pour le diagnostic sérologique qui permet de distinguer fièvre Q aiguë versus chronique. L'antigène de phase I, naturel et virulent, est retrouvé chez l'hôte infecté, tandis que l'antigène de phase II, non virulent, est obtenu

après culture cellulaire de la bactérie. Lors d'une infection aiguë, des anticorps dirigés contre l'antigène de phase II sont produits, tandis que dans l'infection chronique, des anticorps contre l'antigène de phase I sont synthétisés.[6]

ÉPIDÉMIOLOGIE, MODE DE TRANSMISSION

La fièvre Q est une zoonose ubiquitaire dans le monde. Seule la Nouvelle-Zélande en est exempte jusqu'à présent. De multiples épidémies ont été rapportées en Europe, notamment dans le sud de la France, aux Pays-Bas, en Grande-Bretagne et en Suisse, jusqu'à la récente épidémie de l'été 2012 dans le canton de Vaud, région de Lavaux (tableau 1). L'homme est un hôte accidentel, le réservoir animal étant vaste et comprenant les mammifères domestiques (bovins, ovins, caprins, chiens, chats) et sauvages (renards, rongeurs), ainsi que les oiseaux. Les arthropodes et les amibes peuvent également être infectés.[7] *C. burnetii* est excrétée dans l'urine, les selles, le lait ainsi que le placenta et se localise préférentiellement dans l'utérus et les glandes mammaires des animaux infectés. Le plus souvent asymptomatique chez l'animal, l'infection peut toutefois se réactiver lors de la gestation, entraînant souvent des avortements. L'importante concentration de *C. burnetii* retrouvée dans le placenta des animaux infectés est à l'origine d'aérosols lors de la mise bas.[8] Chez l'homme, le mode majeur de transmission résulte de l'inhalation d'aérosols contaminés (tableau 2). La bactérie peut être propagée par le vent, si bien que des individus peuvent présenter la maladie sans qu'aucun contact direct avec un animal ne soit rapporté. L'ingestion de produits laitiers non pasteurisés représente un mode de contamination mineur, tandis que la transmission interhumaine reste anecdotique. Un cas a été documenté chez un obstétricien infecté lors de manœuvres d'accouchement, et quelques cas de transmission par transfusion sanguine ont été rapportés.[9] Les tiques peuvent transmettre l'infection aux animaux, rarement à l'homme.[10] La fréquence de la maladie, le sexe ratio et l'âge de la population affectée varient selon les régions. Cependant, la maladie semble plus fréquente chez les hommes, touchant la tranche d'âge de 30 à 60 ans et rarement la population pédiatrique. Les hormones sexuelles paraissent jouer un rôle protecteur chez les femmes.[11] Les facteurs de risque de la fièvre Q aiguë comprennent l'exposition professionnelle (éleveurs, vétérinaires, personnel de laboratoire) ou non professionnelle aux animaux infectés.

Tableau 1. Quelques épidémies de fièvre Q documentées en Europe durant ces 30 dernières années

Epidémies	Nombre de cas
Val de Bagnes (Suisse), 1983	415
West Midlands (Angleterre), 1989	147
Briançon (France), 1996	29
Drôme (France), 2000	10
Chamonix (France), juin 2003	92
Hollande, 2007-2011	>4000
Lavaux (Suisse), 2012	14

Tableau 2. Principaux modes de transmission de Coxiella burnetii
(Adapté de réf.[22]).

1. Aérosols contaminés
• Principal mode de contamination
• Contact direct avec des animaux (produits de mise bas)
• Contact indirect avec des animaux (laine, laboratoire*)
• Dissémination par le vent
2. Voie orale
• Mode de transmission mineur en Suisse
• Ingestion de produits laitiers non pasteurisés
3. Voie percutanée
• Mode de transmission rare
• Piqûre de tiques
4. Transmission interhumaine
• Anecdotique
• Manœuvres obstétricales, autopsies, transfusions, congénital
5. Transmission sexuelle
• Exceptionnelle

* Par exemple: laboratoire de pathologie vétérinaire, laboratoire d'analyses du lait…

HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE ET PRÉSENTATION CLINIQUE

La période d'incubation de la fièvre Q aiguë est comprise entre dix et dix-sept jours.[11] Environ 60% des personnes infectées restent asymptomatiques, tandis que 40% d'entre elles vont développer une symptomatologie de fièvre Q aiguë, dont la présentation clinique peut être polymorphe. La majorité des personnes infectées présente un syndrome pseudo-grippal, d'évolution spontanément favorable, alors que 2% développent une pneumopathie ou une hépatopathie (figure 1).[7] Les sujets avec valvulopathie, porteurs de prothèse vasculaire, les femmes enceintes ainsi que les personnes immunosupprimées (infection VIH, splénectomie, diabète, cancer, traitement immunosuppresseur) représentent une population à risque d'infection chronique.

Fièvre Q aiguë

La présentation clinique de l'infection aiguë est polymorphe et semble dépendre de la souche en cause. La forme la plus fréquente est une maladie fébrile d'apparition brutale, associée à des céphalées intenses, des myalgies, des arthralgies et une toux sans pneumonie, avec une guérison spontanée complète dans la majorité des cas après environ deux à quatorze jours. La pneumonie atypique représente un second tableau clinique fréquent, notamment dans la population âgée ou immunosupprimée, et se caractérise par une atteinte modérée des poumons, avec une toux non productive, des anomalies auscultatoires minimes et des signes radiologiques peu spécifiques souvent interstitiels. Un épanchement pleural ou une évolution vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS) restent toutefois possibles. Troisième tableau clinique majeur, le plus répandu à travers le monde et affectant une population jeune, l'hépatite granulomateuse se présente par l'augmentation isolée des transaminases, une hépatomégalie douloureuse ou plus rarement un ictère. Une atteinte cardiaque se produit dans environ 2% des cas, sous forme d'une péricardite ou d'une

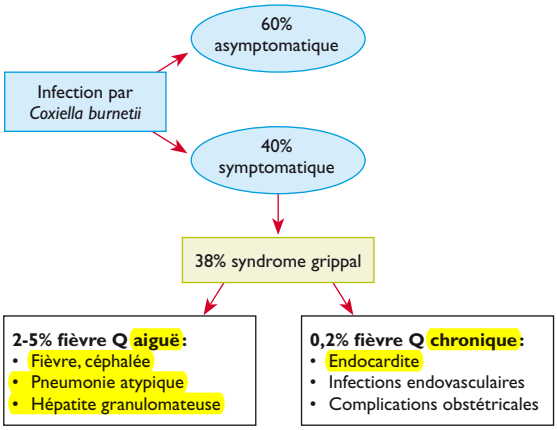

Figure 1. Histoire naturelle de la fièvre Q

Noter que la primo-infection est souvent asymptomatique et que les manifestations cliniques peuvent être très variées.

myocardite (0,6% des cas, première cause de décès).[12,13] Une atteinte neurologique sous forme de méningite aseptique, d'encéphalite, de méningo-encéphalite, de neuropathie périphérique, de polyradiculonévrite, voire plus rarement neuro-oculaire (névrite optique), est rapportée dans 1% des cas. Finalement, des lésions dermatologiques aspécifiques (rash, érythème noueux…), une atteinte rénale ou des atteintes ostéo-articulaires (arthrites, spondylodiscites) peuvent également survenir lors de l'infection aiguë.

La fièvre Q, chez la femme enceinte, est liée à un risque fœtal et maternel immédiat. Une symptomatologie de fièvre Q aiguë plus sévère et une augmentation du risque de passage à la chronicité sont rapportées chez la mère. Pour le fœtus, des avortements spontanés (100% au premier trimestre), un retard de croissance intra-utérin, la mort fœtale, l'oligoamnios et l'accouchement prématuré sont décrits.[14] Par ailleurs, l'absence de traitement engendre un risque augmenté d'avortements lors de grossesses futures, la bactérie restant localisée dans l'utérus et les glandes mammaires.[15]

Infection chronique

La fièvre Q chronique peut se développer des mois, voire des années, après l'infection aiguë et touche préférentiellement des sujets présentant des facteurs de risque (femmes enceintes, anomalies vasculaires ou valvulaires, immunosuppression). L'endocardite représente le tableau clinique le plus fréquent et le plus sévère de la fièvre Q chronique, grevée d'une mortalité de 25 à 60% en l'absence de traitement. Le diagnostic est souvent tardif en raison de signes cliniques et biologiques peu spécifiques, d'hémocultures négatives et d'une échographie démontrant rarement des végétations. Une fièvre Q chronique doit donc être systématiquement évoquée devant une endocardite d'étiologie inconnue. Parfois, un agent d'endocardite classique (par exemple: *Staphylococcus aureus*) peut surinfecter une endocardite due à *C. burnetii*, rendant ce diagnostic particulièrement difficile.[16] L'infection endovasculaire (infection d'anévrisme, infection de prothèse vasculaire) est, en fréquence, le deuxième tableau clinique de la fièvre Q chronique, pouvant se compliquer de fistule intestinale ou de spondylodiscite, de mauvais pronostic en l'absence de traitement et pouvant requérir une intervention chirurgicale.[17] D'autres manifestations plus rares de la fièvre Q chronique telles qu'une ostéomyélite, une hépatite, des pseudo-tumeurs spléniques ou pulmonaires, des maladies auto-immunes ainsi que des atteintes ostéo-articulaires ont été décrites.[18] Un syndrome de fatigue chronique est également évoqué.

DIAGNOSTIC PARACLINIQUE

Les anomalies biologiques non spécifiques les plus fréquentes sont une thrombopénie, une augmentation des transaminases, une augmentation de la protéine C réactive (CRP) et de la vitesse de sédimentation. La créatine phosphokinase (CK) et la lactate déshydrogénase (LDH) peuvent être augmentées dans 20% des cas. Une atteinte rénale est fréquente. Par ailleurs, des anomalies immunologiques sous forme d'autoanticorps sont parfois retrouvées dans la forme chronique.[19] Le diagnostic spécifique repose essentiellement sur la sérologie et la biologie moléculaire (tableau 3).

Sérologie

La sérologie par immunofluorescence indirecte (IFA), qui mesure les IgM, IgG et IgA contre les antigènes de phases I et II, représente la méthode de référence pour le sérodiagnostic de la fièvre Q ainsi que pour le suivi d'évolution de la maladie. La séroconversion s'observe en général entre sept et quatorze jours après l'apparition des symptômes. Des titres d'IgG ≥ 1:200 UI/ml et d'IgM ≥ 1:50 UI/ml contre les antigènes de la phase II signent l'infection aiguë.[20]

Tableau 3. Méthodes diagnostiques

1. Sérologie par immunofluorescence indirecte:
   - Variation antigénique liée à une modification du lipopolysaccharide de surface (LPS)
   - Séroconversion 2-3 semaines après le début des symptômes cliniques
   - Distinction entre la forme aiguë et chronique

Anticorps contre antigène de phase II
IgG ≥ 1:200 UI/ml — IgM ≥ 1:50 UI/ml — **Fièvre Q aiguë**

Anticorps contre antigène de phase I
IgG ≥ 1:800 — **Fièvre Q chronique**

2. Biologie moléculaire: amplification génomique d'ADN par polymerase chain reaction (PCR)
   - Aiguë: sérum ou sang EDTA, échantillons d'expectorations
   - Chronique:
     - atteinte endovasculaire: valves cardiaques, prothèses, sang EDTA/sérum
     - placenta
     - atteinte hépatique: biopsie du foie

3. Immunohistochimie
   - Sur des fragments biopsiques
   - Immunoperoxydase (par exemple anticorps mono/polyclonaux)

4. Culture cellulaire
   - Réalisée uniquement dans certains laboratoires (risque infectieux, faible sensibilité, intracellulaire strict)
   - Culture sur lignées de fibroblastes pulmonaires embryonnaires humains (HEL)

Une augmentation isolée des IgM > 1:50 UI/ml peut indiquer une infection débutante ou peut représenter un faux positif et nécessite une seconde sérologie, après sept à quatorze jours, afin d'objectiver une éventuelle ascension des titres. En cas de fièvre Q chronique, le titre d'IgG contre les antigènes de la phase I sera ≥ 1:800 UI/ml et le taux d'IgA contre les antigènes de la phase I sera ≥ 1:50 UI/ml.[20]

Biologie moléculaire

L'amplification directe par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) à partir du sérum, de sang EDTA ou d'expectorations pour une suspicion de fièvre Q aiguë ou à partir de différents prélèvements (valve, anévrisme, placenta, biopsie hépatique…) pour la forme chronique est l'approche diagnostique la plus sensible et la plus spécifique pour le diagnostic d'infection à *C. burnetii*.[21] La PCR utilisée à Lausanne présente une sensibilité analytique inférieure à dix copies et une spécificité de 100% (aucun faux positif sur plus de 3000 échantillons testés). Le délai de sept à quatorze jours entre la présentation clinique et l'apparition des anticorps dans le sérum représente un point faible du diagnostic sérologique et justifie l'utilisation de la PCR sur du sérum ou préférentiellement du sang EDTA. En effet, il a été constaté que la PCR sur ce type d'échantillon se positive avant la détection des anticorps, puis devient négative après leur apparition. La PCR sur sérum ou sang EDTA peut aussi être effectuée lors d'une infection chronique endovasculaire.

Culture

La virulence de la bactérie étant élevée, sa culture, bien que fastidieuse, nécessite des conditions de laboratoire de sécurité de niveau P3. L'isolement de *C. burnetii* à partir d'échantillons biologiques est effectué par culture sur des cellules HEL (fibroblastes embryonnaires humains), les bactéries étant détectées par la coloration de Gimenez ou par immunofluorescence.[20]

Immunohistochimie

La mise en évidence de *C. burnetii* dans les prélèvements biologiques est possible par immunohistochimie ou par immunofluorescence directe avec des anticorps monoclonaux ou polyclonaux. Une atteinte granulomateuse (foie, myocarde, ganglion) peut être documentée par l'examen anatomopathologique des organes touchés lors de fièvre Q.

TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE

En cas de diagnostic confirmé de fièvre Q aiguë, une échographie cardiaque doit être réalisée dans tous les cas à la recherche d'anomalies valvulaires, même minimes. Le traitement de référence de la fièvre Q aiguë symptomatique, chez un patient sans facteur de risque, est la doxycycline, à la posologie de 200 mg/jour. Il n'existe pas d'essai clinique randomisé pour déterminer la durée du traitement. Une durée de 14 à 21 jours, ou jusqu'à 7 jours après l'apyréxie, est actuellement proposée. Le cotrimoxazole doit être utilisé en cas d'allergie ou de contre-indications.[22] Les fluoroquinolones sont une alternative fiable. Par ailleurs, les nouveaux macrolides (télithromycine) ont démontré une activité in vitro et sont une option intéressante. Chez l'enfant, la doxycycline est le traitement de choix, étant admis que l'âge n'est plus une contre-indication à ce traitement lors de fièvre Q aiguë. Chez la femme enceinte, un traitement par cotrimoxazole doit être administré, ceci jusqu'à l'accouchement.[23] Suite au traitement antibiotique de la fièvre Q aiguë, un suivi sérologique doit être effectué à trois et six mois, afin de documenter un éventuel passage à la chronicité. Le traitement de la fièvre Q aiguë chez les patients avec une valvulopathie, mise en évidence lors du bilan, consiste en l'administration de doxycycline 200 mg/jour et d'hydroxychloroquine 600 mg/jour pour douze mois, afin de prévenir le développement d'une infection chronique (endocardite). L'utilisation conjointe d'hydroxychloroquine permet une alcalinisation du lysosome et favorise ainsi l'activité bactéricide de la doxycycline inactive à pH acide.[24]

En cas de diagnostic de fièvre Q chronique, une échographie cardiaque (transthoracique puis transœsophagienne si la première est négative) doit être effectuée à la recherche d'une valvulopathie ou de végétations. En l'absence d'anomalies valvulaires, le bilan doit encore être complété par un CT-scan thoraco-abdominal ou un PET-CT à la recherche d'anévrismes vasculaires ou d'infections vasculaires. Si cet examen est négatif et que le patient présente des anomalies de la fonction hépatique ou des douleurs osseuses, une biopsie hépatique à la recherche d'une hépatite et une IRM osseuse à la recherche d'une ostéomyélite doivent être encore effectuées. En cas de fièvre Q chronique (endocardite, infection vasculaire, hépatite, ostéite), un traitement par doxycycline 200 mg/jour et hydroxychloroquine 600 mg/jour doit être administré pour une durée minimum de dix-huit mois à trois ans.[25] Une surveillance mensuelle (toxicité biologique, clinique, sérologie) doit être effectuée, de même que des dosages plasmatiques des médicaments, le taux de doxycycline devant être supérieur à 5 µg/ml et celui d'hydroxychloroquine à 1 ± 0,2 µg/ml (www.ifr48.com). Une surveillance ophtalmologique (fond d'œil, vu l'effet secondaire sur la rétine de l'hydroxychloroquine) doit être effectuée chaque semestre. Par ailleurs, des conseils quant à une protection solaire (photosensibilité liée à la doxycycline) ainsi qu'une contraception efficace (doxycycline et hydroxychloroquine contre-indiquées pendant la grossesse) sont nécessaires. L'efficacité du traitement est jugée sur la diminution du titre d'anticorps d'au moins deux dilutions (IgG et IgA) à douze mois. Seuls des titres en IgG de phase I < 1:800 UI/ml permettent l'interruption du traitement (figure 2).

PATHOGENÈSE ET BIOLOGIE

C. burnetii possède un petit chromosome circulaire de 1 995 275 paires de bases, variable selon les souches. Par ailleurs, quatre types de plasmides facultatifs ont été identifiés, permettant de définir quatre génotypes, caractérisés par des variations du LPS, des cinétiques de croissance ainsi que du pouvoir pathogène.[4] *C. burnetii* survit dans l'environnement des macrophages en interférant avec les processus de la phagocytose, le trafic intracellulaire et le *killing*, permettant ainsi l'établissement d'une infection chronique. La survie en pH acide permet le passage des nutriments nécessaires à la croissance de la bactérie et la protège de l'effet

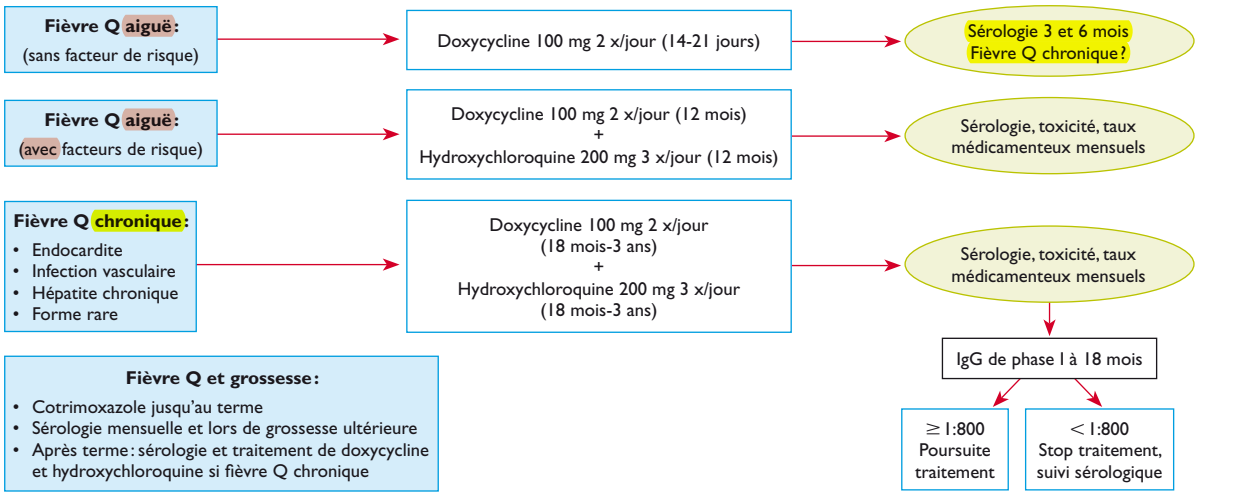

Figure 2. Prise en charge de la fièvre Q

Le traitement et le suivi dépendent de la présence ou non de facteurs de risque de passage à une fièvre Q chronique. Le traitement de choix est la doxycycline avec ou sans hydroxychloroquine, un agent qui n'agit pas directement sur la bactérie, mais qui va diminuer l'acidité de la vacuole réplicative et augmenter en conséquence l'efficacité thérapeutique de la doxycycline.

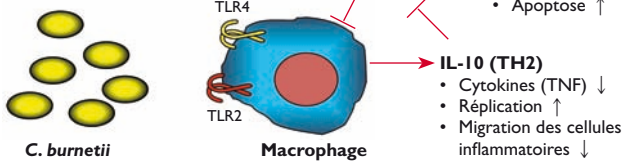

Figure 3. Pathogenèse de l'infection due à *Coxiella burnetii*

Noter que l'infection des macrophages induit une augmentation d'interleukine 10 (IL-10), une cytokine «anti-inflammatoire» polarisant la réponse cellulaire plutôt vers un type TH2.

des antibiotiques en modifiant leur action.[4] La détection de *C. burnetii* se fait initialement par les cellules immunitaires innées via les récepteurs *Toll-like* (TLR). TLR4 reconnaît le LPS de la bactérie, tandis que TLR2 reconnaît le peptidoglycane.[26] TLR4 participe en partie à la phagocytose de la bactérie, à la formation des granulomes et à la production des cytokines. TLR2 participe également à la formation des granulomes et à la production des cytokines. L'immunité cellulaire joue un rôle fondamental dans l'élimination de l'infection grâce à la prédominance de la réponse TH1 et de la production d'IFNγ, qui participe au *killing* de la bactérie par les macrophages en restaurant la fusion du phagolysosome, en induisant la production du TNF et en favorisant l'apoptose des cellules infectées. Le passage à l'infection chronique est marqué par l'évolution vers une réponse immunitaire TH2, régulée par l'interleukine 10 (IL-10). L'IL-10 inhibe la production des cytokines pro-inflammatoires, favorise la réplication de la bactérie et bloque la migration des cellules inflammatoires.[27] L'IL-10 est produite en grande quantité dans l'infection chronique. Le risque de passage à la chronicité ainsi que le pronostic défavorable de la maladie sont liés à des taux élevés d'IL-10 (figure 3).

Récemment, des expériences in vitro ont suggéré un rôle potentiel des cellules T «Treg» dans l'évolution vers la fièvre Q chronique.[28]

CONCLUSION

La fièvre Q devrait être évoquée devant un état fébrile prolongé, une hépatite, une pneumonie ou une endocardite d'étiologie indéterminée. Le diagnostic repose surtout sur la PCR et la sérologie. La reconnaissance des facteurs de risque est essentielle afin d'administrer un traitement antibiotique adéquat pour une durée prolongée et prévenir ainsi le développement d'une fièvre Q chronique, dont le traitement reste difficile et le taux de mortalité élevé. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Implications pratiques

- Une cytolyse hépatique, dans le cadre d'un syndrome grippal, doit faire évoquer une fièvre Q aiguë
- Une exposition à des ruminants est rarement retrouvée à l'anamnèse des patients infectés par *Coxiella burnetii*, malgré le rôle de ces animaux comme source d'épidémie
- L'infection chronique par *C. burnetii* se caractérise par une réponse inflammatoire de type TH2, avec des taux élevés d'interleukine 10 (IL-10)
- La fièvre Q doit systématiquement faire partie du diagnostic différentiel des endocardites à hémocultures négatives
- La guérison d'une fièvre Q chronique est difficile à déterminer et se fonde sur une baisse du titre IgG anti-phase I à < 1:800 UI/ml
- Une fièvre Q chronique doit être suivie par un infectiologue spécialiste

Bibliographie

1 Angelakis E, Raoult D. Q Fever. Vet Microbiol 2010;140:297-309.
2 Derrick EH. The course of infection with Coxiella burnetii. Med J Aust 1973;1:1051-7.
3 Stein A, Saunders NA, Taylor AG, Raoult D. Phylogenic homogeneity of Coxiella burnetii strains as determinated by 16S ribosomal RNA sequencing. FEMS Microbiol Lett 1993;113:339-44.
4 Ghigo E, Pretat L, Desnues B, et al. Intracellular life of Coxiella burnetii in macrophages. Ann N Y Acad Sci 2009;1166:55-66.
5 Heinzen RA, Hackstadt T, Samuel JE. Developmental biology of Coxiella burnetii. Trends Microbiol 1999; 7:149-54.
6 Hackstadt T, Williams JC. Biochemical stratagem for obligate parasitism of eukaryotic cells by Coxiella burnetii. Proc Natl Acad Sci USA 1981;78:3240-4.
7 ** Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. Lancet Infect Dis 2005;5: 219-26.
8 Million M, Lepidi H, Raoult D. Q fever: Current diagnosis and treatment options. Med Mal Infect 2009; 39:82-94.
9 Hogema BM, Slot E, Molier M, et al. Coxiella burnetii infection among blood donors during the 2009 Q-fever outbreak in The Netherlands. Transfusion 2012; 52:144-50.
10 Nett RJ, Book E, Anderson AD. Q Fever with unusual exposure history: A classic presentation of a commonly misdiagnosed disease. Case Rep Infect Dis 2012; 2012:916142.
11 Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, et al. Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. Medicine (Baltimore) 2000;79:109-23.
12 Levy PY, Carrieri P, Raoult D. Coxiella burnetii pericarditis: Report of 15 cases and review. Clin Infect Dis 1999;29:393-7.
13 Fournier PE, Etienne J, Harle JR, Habib G, Raoult D. Myocarditis, a rare but severe manifestation of Q fever: Report of 8 cases and review of the literature. Clin Infect Dis 2001;32:1440-7.
14 * Baud D, Greub G. Intracellular bacteria and adverse pregnancy outcomes. Clin Microbiol Infect 2011; 17:1312-22.
15 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.
16 Kaech C, Raoult D, Greub G. Incidental live-saving polymerase chain reaction in a case of prosthetic valve dual-pathogen endocarditis. Clin Infect Dis 2008;47:144.
17 Wegdam-Blans MC, Vainas T, van Sambeek MR, et al. Vascular complications of Q-fever infections. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011;42:384-92.
18 * Wegdam-Blans MC, Kampschreur LM, Delsing CE, et al. Chronic Q fever: Review of the literature and a proposal of new diagnostic criteria. J Infect 2012; 64:247-59.
19 Sanmarco M, Soler C, Christides C, et al. Prevalence and clinical significance of IgG isotype anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome: A comparative study with anticardiolipin antibodies. J Lab Clin Med 1997;129:499-506.
20 Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. J Clin Microbiol 1998;36:1823-34.
21 Fenollar F, Raoult D. Molecular diagnosis of bloodstream infections caused by non-cultivable bacteria. Int J Antimicrob Agents 2007;30(Suppl. 1):S7-15.
22 Raoult D. Treatment of Q fever. Antimicrob Agents Chemother 1993;37:1733-6.
23 Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A. Managing Q fever during pregnancy: The benefits of long-term cotrimoxazole therapy. Clin Infect Dis 2007; 45:548-55.
24 Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, et al. Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. Clin Infect Dis 2001;33:312-6.
25 * Raoult D, Houpikian P, Tissot Dupont H, et al. Treatment of Q fever endocarditis: Comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. Arch Intern Med 1999;159:167-73.
26 ** Capo C, Mege JL. Role of innate and adaptive immunity in the control of Q Fever. Adv Exp Med Biol 2012;984:273-86.
27 Amara AB, Bechah Y, Mege JL. Immune Response and Coxiella burnetii Invasion. Adv Exp Med Biol 2012; 984:287-98.
28 Layez C, Brunet C, Lepolard C, et al. Foxp3(+) CD4(+)CD25(+) regulatory T cells are increased in patients with Coxiella burnetii endocarditis. FEMS Immunol Med Microbiol 2012;64:137-9.

* **à lire**
** **à lire absolument**