



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-



ANNEE: 2018

THESE N°: 336

ASPECTS ACTUELS DE LA FIÈVRE Q

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mr. Onka BEHYAMET

Né le 15 Novembre 1990 à BRAZZAVILLE

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : *Coxiella Burnetii* – Doxycycline- Endocardite - Fièvre Q - Hydroxy chloroquine - Prévention- Sérologie

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mme. M. CHADLI

Professeur de Microbiologie

Mme. N. MESSAOUDI

Professeur en Hématologie Biologie

JUGES



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
--------------------------------	-----------------------

Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. CHAD Bouziane

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Radiologie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**

Pathologie Chirurgicale

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid

Pr. HACHIM Mohammed*

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. MANSOURI Fatima

Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale

Médecine-Interne

Gynécologie -Obstétrique

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Pr. BENSOUDA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZZAD Rachid

Pr. CHABRAOUI Layachi

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Biochimie et Chimie

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**

Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUDA Adil

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. DEHAYNI Mohamed*

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. GHAFIR Driss*

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. TAGHY Ahmed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Médecine Interne

Anatomie

Chirurgie Générale

Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Pr. BEN RAIS Nozha

Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie

Biophysique

Biophysique

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**

Gynécologie Obstétrique



Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur HMI Med V
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOURIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila

Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie

(mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation Directeur ERSM
Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIQUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie

Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire



Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines





DEDICACES

A DIEU, tout puissant

*« L'Éternel est mon berger ; je ne manquerai de rien. Il me fait reposer dans de
verts pâturages, Il me dirige près des eaux paisibles.*

*Il restaure mon âme, il me conduit dans les sentiers de la justice, à cause de son
nom.*

*Quand je marche dans la vallée de l'ombre de la mort, Je ne crains aucun mal, car
tu es avec moi. Ta houlette et ton bâton me rassurent.*

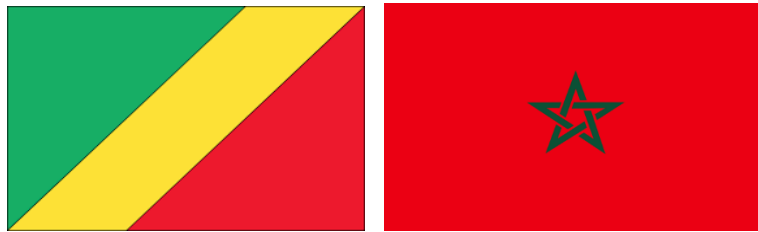
*Tu dresses devant moi une table, en face de mes adversaires ; tu oins d'huile ma
tête, et ma coupe déborde.*

*Oui, le bonheur et la grâce m'accompagneront tous les jours de ma vie, Et
j'habiterai dans la maison de l'Éternel Jusqu'à la fin de mes jours »*

La Bible – Psaume 23

A ma chère patrie la REPUBLIQUE DU CONGO

*Que DIEU bénisse cette terre, Berceau de nos ancêtres
Partout, je maintiendrai haut le flambeau afin
De toujours honorer ton nom et te rendre fier*



Au Royaume du MAROC

*Que DIEU bénisse cette Terre d'adoption,
Havre de paix, où j'ai acquis
Des connaissances, l'amitié
Infiniment merci, puisse nos liens perdurer*

A ma chère mère

Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments

Merci pour tes conseils et ton

Soutien inconditionnels

Que DIEU t'accorde Santé et Longévité

Infiniment merci maman

A mon cher père

Merci de m'avoir tant inspiré et

De toujours me soutenir

Que DIEU t'accorde Santé et

Longévité

Infiniment merci papa

A feu mon grand-frère Onka Patrick

Parti trop tôt, en mémoire de sa bienveillance

Au cœur de mes souvenirs d'enfance

Pour avoir tant pris soin de moi

Que Dieu l'accueille dans sa sainte miséricorde

A mes chers frères et sœurs

Patricia, Kama, Chardel

Vissimy, Désoli, René

Vous êtes les meilleurs

Puisse Dieu vous bénir et vous accorder

Santé et longévité

A la Famille EBIOU

Aymard Delmas, Patricia, Jean Marc Prodige

Merci pour vos prières

Votre soutien multiforme

Puisse Dieu vous accorder

Santé et Longévité

A toute ma grande Famille

Oncles et tantes, Cousins et cousines,

Neveux et nièces, Petits et petites filles

Veillez retrouver en ce travail

L'expression de mon affection et de ma gratitude

Au Président de La République du CONGO

Son excellence Denis Sassou-Nguesso
Chef Suprême des Forces Armées Congolaises
Que Dieu l'assiste

A feu Sa Majesté, Le Roi HASSAN II

Que Dieu l'accueille en sa sainte miséricorde

A Sa Majesté, Le Roi MOHAMMED VI

Chef Suprême et Chef d'Etat-Major des FAR
Que Dieu glorifie son règne
Et préserve son Royaume

A Son Altesse Royale

Le Prince Héritier Moulay El Hassan
Que Dieu le garde

A Son Excellence Monsieur Jean Marie Mowelle

Ambassadeur Extraordinaire et Plénipotentiaire

De La République du Congo au Maroc

En témoignage de notre grand respect et

Notre profonde considération

A Monsieur le Capitaine de Vaisseau Marcel Ngouya

Attaché de Défense près l'ambassade de la République

Du Congo au Maroc

En témoignage de notre grand respect,

Notre profonde considération et notre sincère admiration

Merci pour votre soutien

A Monsieur le commandant Arnaud César Pangamboa

Secrétaire du Cabinet de Défense près l'ambassade de la

République du Congo au Maroc

En témoignage de notre grand respect,

Notre profonde considération

Merci pour vos conseils et votre grandeur d'âme

A Monsieur le Médecin, Général de Brigade

Abdelkrim MAHAMOUDI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Inspecteur du service de Santé des FAR

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin, Général de Brigade

Abdelhamid HDA

Professeur de Cardiologie

Directeur de l'HMIMV-Rabat

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A Monsieur le Médecin, Colonel-Major

Abdelouahed BAITE

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Directeur de l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A l'École Militaire Préparatoire Général Leclerc

A son encadrement, à mes anciens, à mes jeunes

Puisse Dieu raffermir nos liens et nous guider

A la Promotion Henri Ondziel Bangui 2003-2010

Autrefois amis mais aujourd'hui frères

Veillez retrouver en ce travail

L'expression de mon affection et ma gratitude

Vous êtes en or

Puisse Dieu nous garder, raffermir nos liens

Et nous guider

Aux officiers et élèves officiers du Congo

Aux officiers et élèves officiers des pays amis

Aux officiers et élèves officiers Marocains

A mes anciens, à mes promos, à mes jeunes

De l'ERSSM, de l'ARM, de l'ERA

Aux promotions 2009 et 2009 de l'ERSSM

Un honneur d'avoir cheminé ensemble

Puisse Dieu raffermir nos liens et nous guider

A ma promotion de l'ERSSM : 2010

*Hamissou Ibrahim, Ouattara Swalo Rachid,
EyingaNsola Muriel, LekebaMbena, Ahmada El Had
BamneyFerniot Josias, Lahlou Nourredine, NguadiJaoud,
Sara babour, MouadAmraoui, Hanine Ismail, Youssef Aadi ...*

A toutes et à tous

Puisse Dieu raffermir nos liens et nous guider

Aux Internes de la Faculté de Pharmacie et de Médecine de Rabat

A l'AMIR, à mes anciens, à la promotion 2016, à mes jeunes

Puisse Dieu raffermir nos liens et nous guider

A la communauté Congolaise des médecins militaires de l'ERSSM

KebiChardel, Makelelesly, GandaudGyls, Elenqa Meryl

Itoua yoyo, Bobanga Matas, OngagnaNogaelle,

Ognanque Frédéric, IssamiDebi, OkoboCoddy,

OndongoOyela, Andaka Reine, Bokatola Osée,

Lebi Jessica, Ndinga Monica

Puisse Dieu raffermir nos liens et nous guider

A Divin Gloire

*Merci pour tes précieux conseils
Ton soutien, ta fidélité, tu es le best
Puisse Dieu nous bénir et nous guider*

A la famille Ondongo

*Oyela, Rosy, Emy infiniment merci
Puisse Dieu vous bénir*

A Grizbi M

*Merci pour ta bonté, tu es en or
Puisse Dieu te bénir ainsi que ta famille*

A MavChocoo

*Toujours là pour moi, toi-même tu sais
En souvenir de nos délires, merci infiniment*

A tous mes enseignants et professeurs

A tous mes amis et connaissances

A toutes et à tous

*Veillez trouver en ce travail
L'expression de ma reconnaissance*



REMERCIEMENTS

A notre Maitre et Président de Thèse
Monsieur le Professeur Mimoun ZOUHDI
Professeur de Microbiologie

Vous nous faites un grand honneur
En acceptant de présider notre jury de thèse
Vos qualités humaines et professionnelles sont
Pour nous une référence
Veillez trouver en ce travail
L'expression de notre profonde estime
Et nos sincères remerciements

A notre Maitre et Rapporteur de Thèse
Monsieur le Professeur Yassine SEKHSOKH
Professeur de Microbiologie

Vous nous avez fait honneur en acceptant
De superviser cette thèse
Nous avions toujours admiré vos qualités humaines
Votre dynamisme et votre compétence
Tout en espérant être à la hauteur de vos attentes
Veillez trouver en ce travail l'expression
De nos profonds respects ainsi que
Notre vive reconnaissance

A notre Maitre et Juge de Thèse

Madame le Professeur Saida TELLAL

Professeur en Biochimie

Nous vous remercions chaleureusement

Pour le privilège que vous nous accordez

En acceptant de juger ce travail

Veillez trouver ici, cher maitre, les expressions

Les plus sincères et les plus profondes de notre

Respect et notre gratitude

A notre Maitre et Juge de Thèse

Madame le Professeur Mariama CHADLI

Professeur en Microbiologie

Nous sommes très reconnaissant de l'honneur

Que vous nous faites en acceptant de siéger

Dans le jury de cette thèse

Veillez croire, cher maitre, au témoignage de notre haute

Considération et nos respectueux sentiments

A notre Maitre et Juge de Thèse

Madame le Professeur Nezha MESSAOUDI

Professeur en Hématologie Biologie

Permettez-nous de vous remercier d'avoir si gentiment

Accepté de siéger dans le jury de cette thèse

Nous sommes très reconnaissants pour votre spontanéité

Veillez croire, cher maitre, à l'expression de notre

Gratitude et notre haute considération



ILLUSTRATIONS

ABREVIATIONS

ACCM		Citrate Cystéine Milieu Acidifié
AC	:	Anticorps
ADN	:	Acide Désoxyribonucléique
AMM	:	Autorisation de mise sur le Marché
ARN	:	Acide Ribonucléique
CDC	:	Centre pour le contrôle et la prévention des maladies
CNR	:	Centre National de Référence
CP	:	Comprimé
CRAT	:	Centre de Référence des Agents Tératogènes
CRP	:	Protéine C réactive
ECG	:	Electrocardiogramme
EDTA	:	Ethylène Diamine Tétra Acétique
EEG	:	Electroencéphalogramme
ELISA	:	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ETO	:	Echocardiographie Trans-Œsophagienne
ETT	:	Echocardiographie Trans-Thoracique
HGDI	:	Hunter-Gaston Discriminatory Index

IFI	:	Immunofluorescence Indirect
IFNγ	:	Interféron gamma
Ig	:	Immunoglobuline
IL	:	Interleukine
IRM	:	Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	:	Liquide Céphalorachidien
LVC	:	Large Cell Variant
LPS	:	Lipopolysaccharides
MLVA	:	Multiple Locus Variable-Number Tandem Repeat Analysis
MST	:	Minimum Spanning Tree
NIH	:	National Institutes of Health
ND	:	Non Déterminé
OIE	:	Office International des Epizooties
PCR	:	Réaction en Chaîne Polymérase
PET-SCAN	:	Tomographie par Emission de Positron
PH	:	PotentielHydrogène
RAPD	:	Random Amplified Polymorphic DNA
RLFP	:	Restriction Fragment Length Polymorphism
SCV	:	Small Cell Variant

SDC	:	Small Dense Cell
SFC	:	Syndrome de Fatigue Chronique
T4SS	:	Systèmes de sécrétions de type IV
TGF	:	Transforming Growth Factor
TLR	:	Toll Like Receptors
TNFα	:	TumourNecrosis Factor Alpha
VCC	:	Vacuole Contenant des Coxiella
VIH	:	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VNTR	:	Variable Number Tandem Repeat
VS	:	Vitesse de sédimentation

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: Caractéristiques d'exposition et facteurs de l'hôte de 477 patients ayant présentés une fièvre Q aigue	22
Tableau II: Historique des principales épidémies humaines de fièvre Q dans les pays européens et la source la plus probable de l'infection.	25
Tableau III: Formes cliniques chez 1070 patients atteints de fièvre Q aiguë.	34
Tableau IV: Manifestations cliniques rares (< 5 %) rapportées dans la fièvre Q aiguë.	39
Tableau V: Manifestations cliniques exceptionnelles (< 1 %) rapportées dans la fièvre aiguë.	40
Tableau VI: Prévalence des différentes formes de fièvre Q chronique.	41
Tableau VII: Résultats de l'échographie Trans-thoracique et Trans-œsophagienne dans l'endocardite de la fièvre Q.	43
Tableau VIII: Les manifestations cliniques de Q aiguë et chronique fièvre chez les enfants.	46
Tableau IX: Anomalies biologiques non spécifiques chez 477 patients atteints de fièvre Q aiguë.	48
Tableau X: Gènes et amorces dérivées disponibles pour l'amplification par PCR de <i>Coxiella burnetii</i>	54
Tableau XI: Interprétation des résultats sérologiques de <i>Coxiella burnetii</i> , les titres sérologiques rapportés dans le tableau sont des exemples caractéristiques des réponses anticorps observées au cours de la fièvre Q.	61
Tableau XII: Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive des tests sérologiques de micro-immunofluorescence et EIISA utilisés pour le diagnostic de fièvre Q.	62
Tableau XIII: Consensus néerlandais sur le diagnostic de la fièvre Q chronique.	67
Tableau XIV: Critères diagnostiques de l'endocardite de la fièvre Q selon Raoult.	68

Tableau XV: Critères diagnostics d'infection vasculaire à <i>C. burnetii</i> selon Raoult.	69
Tableau XVI: Traitement de la fièvre Q.....	78
Tableau XVII: Effets indésirables rapportés après la mise sur le marché concernant le vaccin Q-VAX® d'après le haut conseil de la santé publique.	82

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Episodes fébriles dans un abattoir de Brisbane en 1935	4
Figure 2: Reproduction de la maladie sur un modèle animal en 1937	5
Figure 3: Découverte simultanée aux Etats-Unis en 1936	6
Figure 4: Découverte fortuite	8
Figure 5: Nouvelle classification taxonomique des protéobactéries et mycoplasmes: arbre phylogénétique et situation de <i>Coxiella burnetii</i> et des <i>Rickettsies</i>	10
Figure 6: Micrographie de bactéries <i>Coxiella burnetii</i>	13
Figure 7: Cycle de sporulation de <i>Coxiella burnetii</i>	14
Figure 8: Variants cellulaires de <i>Coxiella burnetii</i> en microscopie électronique a) SCV purifiés, b) LCV purifiés, c) SDC	15
Figure 9: Les moutons, et spécifiquement les agneaux, sont fréquemment la source d'infection.....	19
Figure 10: Voies de transmission des infections à <i>Coxiella burnetii</i> chez l'homme et chez l'animal.	21
Figure 11: (A) Représentation schématique du cycle intracellulaire de <i>Coxiella burnetii</i> et (B) photographie au microscope inversé en contraste de phase d'une cellule Véro infectée par <i>Coxiella burnetii</i>	28
Figure 12: Cycle de multiplication de <i>Coxiella burnetii</i>	31
Figure 13: Histoire naturelle de l'infection par <i>Coxiella burnetii</i>	33
Figure 14: Pneumopathie à <i>Coxiella burnetii</i> forme localisée apicale du lobe supérieur droit.	35
Figure 15: Pneumopathie à <i>Coxiella burnetii</i> forme: interstitielle bilatérale prédominant dans le lobe inférieur gauche	36
Figure 16: Atteinte hépatique au cours d'une fièvre Q aigue. Granulome inflammatoire intra	

parenchymateux centré par une vacuole lipidique réalisant la classique « image en beignet »49

Figure 17:*Coxiella burnetii*: coloration de Gimenez 51

Figure 18: Culture de cellules de fiole de coquille: immunofluorescence indirect incorporant anticorps monoclonal anti-*Coxiella burnetii* conjugués à l'isothiocyanate de fluorescéine. Les isolats de *Coxiella burnetii* apparaissent comme des bâtonnets courts..... 52

Figure 19: Schéma illustrant les différentes étapes de la PCR..... 53

Figure 20: Détection par fluorescence de l'hybridation « in situ » d'une sonde ARN spécifique du gène de l'ARNr 16S de *Coxiella burnetii* au sein d'une pseudotumeur pulmonaire..... 56

Figure 21: Détection immun histochimique de *Coxiella burnetii* dans une valve cardiaque réséquée pour endocardite infectieuse au cours d'une fièvre Q 56

Figure 22: Réaction sérologique positive par IFI (Bactéries *Coxiella burnetii* fluorescentes)59

Figure 23: Cinétique des anticorps et phase de positivité de la culture et de la PCR lors d'une fièvre Q aiguë d'après le centre national de référence (CNR) des *rickettsies*..... 63

Figure 24: Cinétique des Ac et phase de positivité de la PCR lors d'une fièvre Q chronique d'après le CNR des *rickettsies* 63

Figure 25: PET-SCAN coupe transversale : hyper métabolisme sur la face antérieure de l'aorte ascendante..... 65

Figure 26: PET-SCAN coupe sagittale : hyper métabolisme de la région rétro sternale en avant de l'aorte ascendante 65

Figure 27: Fixation tibiotarsale de *Coxiella burnetii* à l'aide de la PET 66

Figure 28: Stratégie diagnostique proposée dans la fièvre Q..... 71

Figure 29: Modalités de traitement et stratégie de surveillance sérologique de la fièvre Q ... 80

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
I HISTORIQUE.....	4
II EPIDEMIOLOGIE.....	9
1 Agent pathogène.....	9
1.1 Taxonomie.....	9
1.2 Génétique.....	10
1.2.1 Génome.....	10
1.2.2 Plasmide.....	11
1.2.3 Typagemoléculaire.....	11
1.3 Morphologie et bactériologie.....	12
1.3.1 Variants de petite taille (en anglais « Small cell variant »).....	13
1.3.2 Variants de grande taille, (en anglais « large cell variant »).....	14
1.4 Variation antigénique.....	15
1.4.1 Phase I.....	15
1.4.2 Phase II.....	16
1.4.3 Passage de la phase I à la phase II.....	16
1.5 Pouvoir immunogène.....	16
1.6 Facteurs de virulence.....	17
1.6.1 Lipopolysaccharide de surface: facteur principal de virulence.....	17
1.6.2 Plasmide.....	17
1.6.3 Autres facteurs de virulence.....	18
2 Réservoir.....	18
2.1 Animaux d'élevage.....	18
2.2 Animaux sauvages.....	18
2.3 Arthropodes.....	19
3 Modes de transmission.....	19
3.1 Aériennes.....	19
3.2 Autres voies.....	20

4	Facteur de risque.....	21
4.1	Groupes à risques de développer la maladie :	21
4.2	Groupes à risque de développer des formes graves.....	21
4.3	Autres	22
5	Répartition géographique	22
5.1	En Afrique.....	23
5.2	Aux États-Unis	23
5.3	En Europe	23
5.4	En Asie	24
5.5	Distribution dans le temps	26
5.6	En fonction du sexe et de l'Age	26
III	PATHOGENIE	26
1	Cellules cibles	27
2	Internalisation et maintien de <i>C. burnetii</i> dans la cellule hôte	27
3	Réponses immunitaires de l'hôte.....	29
4	Cycle de développement.....	30
5	Histoire naturelle.....	32
IV	ETUDE CLINIQUE.....	33
1	Forme aiguë.....	33
1.1	Syndrome pseudo grippal.....	34
1.2	Pneumopathies.....	35
1.3	Hépatite.....	36
1.4	Atteinte neurologique	37
1.5	Péricardite	37
1.6	Myocardite	38
1.7	Lésions dermatologiques.....	38
1.8	Manifestations rhumatologiques	38
1.9	Autres manifestations	38
2	Forme chronique	40
2.1	Endocardite	41

2.2	Infection vasculaire	43
2.3	Syndrome de fatigue chronique	43
2.4	Autres manifestations de la fièvre Q chronique	44
3	Chez la femme enceinte	44
4	Chez l'enfant.....	45
5	Chez l'immunodéprimé	46
V	DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.....	47
1	Diagnostic non spécifique	47
1.1	Bilan biologique de base	47
1.2	Anatomo-pathologie	48
2	Diagnostic spécifique.....	49
2.1	Diagnostic bactériologique direct	49
2.1.1	Prélèvements.....	49
2.1.2	Culture	49
2.1.3	Identification biochimique	51
2.1.4	Réaction en chaîne par polymérase	52
2.1.4.1	Principe :.....	52
2.1.4.2	Technique	54
2.1.5	Hybridation in situ fluorescence.....	55
2.1.6	Immunohistochimie.....	56
2.2	Diagnostic bactériologique indirect	57
2.2.1	Sérologie.....	57
2.2.1.1	Prélèvement	57
2.2.1.2	Immunofluorescence indirect	57
2.2.1.3	Fixation du complément	59
2.2.2	Interprétation des résultats des tests sérologiques.....	59
3	Intérêt de la Tomographie par émission de positons	64
VI	CRITERES DIAGNOSTICS.....	66
1	Fièvre Q chronique	67
2	Endocardite infectieuse.....	68

3	Vascularite	69
VII	STRATEGIE DIAGNOSTIQUE	69
VIII	TRAITEMENT	72
1	Fièvre aiguë en absence de facteur de risque d'évolution chronique	72
2	Fièvre Q chez les patients à risque d'évolution chronique	73
3	Fièvre chez l'immunodéprimé	73
4	Fièvre Q chronique	73
4.1	Endocardite infectieuse	73
4.2	Vascularite	74
4.3	Infection osseuse	75
5	Chez femme enceinte	75
6	Chez l'enfant	76
7	Syndrome de fatigue chronique	76
8	Suivi	79
IX	Prévention	81
1	Prévention médicale	81
1.1	Vaccination	81
1.2	Antibioprophylaxie	82
2	Prévention sanitaire	83
X	EVOLUTION ET PRONOSTIC	84
XI	PERSPECTIVES ET DEFIS FUTURS	85
	CONCLUSION.....	86
	RESUMES.....	
	BIBLIOGRAPHIE	



INTRODUCTION

De nombreuses maladies infectieuses qu'elles soient d'origine virale, bactérienne ou parasitaire ont toujours accompagnées l'espèce humaine. Elles sont toutes bénignes ou graves, capable de se transmettre et prendre la forme d'une épidémie.

La fièvre Q en fait partie ; c'est une zoonose ubiquitaire causée par une bactérie intracellulaire, *Coxiellaburnetii*. Cette maladie fut décrite pour la première fois en **1935** en Australie par Edouard Holbrook Derrick, lors d'une épidémie de fièvre dans un abattoir de Brisbane au Queensland [1].

La lettre Q, désigne « query » qui signifie question, pour cette maladie dont la cause était encore inconnue.

C. burnetii est une bactérie à Gram négatif strictement intracellulaire hautement infectieuse capable d'infecter de nombreuses espèces d'animaux sauvages ou domestiques ainsi que l'homme.

Sa gravité potentielle en fait une maladie à déclaration obligatoire dans de nombreux pays et sa haute infectiosité fait considérer *C. burnetii* comme un agent potentiel de bioterrorisme par le Centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC)[2].

La fièvre Q est une zoonose, dont le réservoir principal pour la transmission à l'homme est constitué par les bovins, les moutons et les chèvres, à partir de l'inhalation d'aérosols contaminés.

Ceux-ci excrètent la bactérie dans leur lait, les urines, les selles et surtout dans les produits de parturition. Pour ces raisons, la fièvre Q est une maladie particulièrement à risque chez certains professionnels (éleveurs, vétérinaires, travailleurs des abattoirs, etc.).

Elle peut occasionner des pertes économiques élevées chez les ruminants domestiques (avortements, mortalité néonatale) et représente un risque sanitaire majeur pour les populations humaines.

C. burnetii a la spécificité de pouvoir se développer en situation intraphagolysosomiale. Cette propriété lui donne la possibilité de pouvoir résister à l'action du système immunitaire. Dans certaines situations, elle peut ainsi persister dans l'organisme infecté pendant plusieurs années.

Il en résulte des particularités cliniques puisque *C. burnetii* se manifeste principalement sous deux formes cliniques, aiguë et chronique [3].

Dans sa forme aiguë, *C. burnetii* provoque une fièvre pouvant s'accompagner le plus souvent de point d'appel pulmonaire ou hépatique. Dans sa forme chronique, elle provoque des endocardites dont l'évolution peut être très prolongée. Les infections inapparentes et sub-cliniques sont courantes. Chez les femmes enceintes, cette bactérie est responsable d'avortements et d'accouchements prématurés.

Le diagnostic de la fièvre Q repose principalement sur la sérologie, la méthode la plus couramment utilisée étant le dosage par immunofluorescence. Les techniques de biologie moléculaires actuelles, permettent l'identification de la bactérie. *C. burnetii* peut être cultivé en laboratoire de sécurité microbiologique de niveau P3 [4].

Les avancées thérapeutiques de ces dernières décennies ont permis d'améliorer le pronostic, grâce à la combinaison originale d'une association d'anti-infectieux (les cyclines) avec l'hydroxy chloroquine dont le rôle est de diminuer l'acidité du phagolysosome contenant la bactérie, et par-là d'améliorer l'efficacité des antibiotiques.

Ce document a pour objectif de faire un bilan de connaissances actuelles sur la bactérie de la fièvre Q, en traitant l'épidémiologie, le diagnostic, et la prise en charge thérapeutique et préventive de cette maladie.

I HISTORIQUE

L'histoire de la découverte de l'agent de la fièvre Q, *C. burnetii*, a été longue et complexe.

En 1935 dans la ville de Brisbane, au Queensland en Australie, l'apparition d'épisodes fébriles chez des employés d'abattoirs interpelle le biologiste australien Edward Holbrook Derrick, directeur du laboratoire de microbiologie et d'anatomopathologie du ministère de la santé du Queensland.

A défaut d'identifier l'agent infectieux responsable, il suppose qu'il s'agit d'un virus et décide de l'appeler « the QueryFever » (littéralement la fièvre qui pose question, ou la fièvre point d'interrogation)[1] et d'envoyer des échantillons de sang des patients à son collègue virologue, l'australien Sir Franck Macfarlane Burnet, directeur de l'institut médical Walter et Eliza Hall.



Figure 1: Episodes fébriles dans un abattoir de Brisbane en 1935[5].

Avec son collaborateur Mavis Freeman, Macfarlane parvient à reproduire en **1937** la maladie sur différents animaux. Ils parviennent ainsi à isoler sur des coupes de rate de souris l'agent infectieux qui, au première abord, ressemble à des bactéries de type Rickettsies.

Derrick et ses associés finiront par la nommer à tort *Rickettsiaburnetii* en hommage à son ami virologue. L'étude épidémiologique de ce qui s'appelle aujourd'hui la fièvre Q amène Derrick et son équipe aux conclusions suivantes : d'une part, les animaux sauvages constituent le réservoir naturel de la maladie et les animaux domestiques un réservoir secondaire ; d'autre part, les vecteurs de transmission sont de la famille des arthropodes, plus particulièrement des tiques[4].

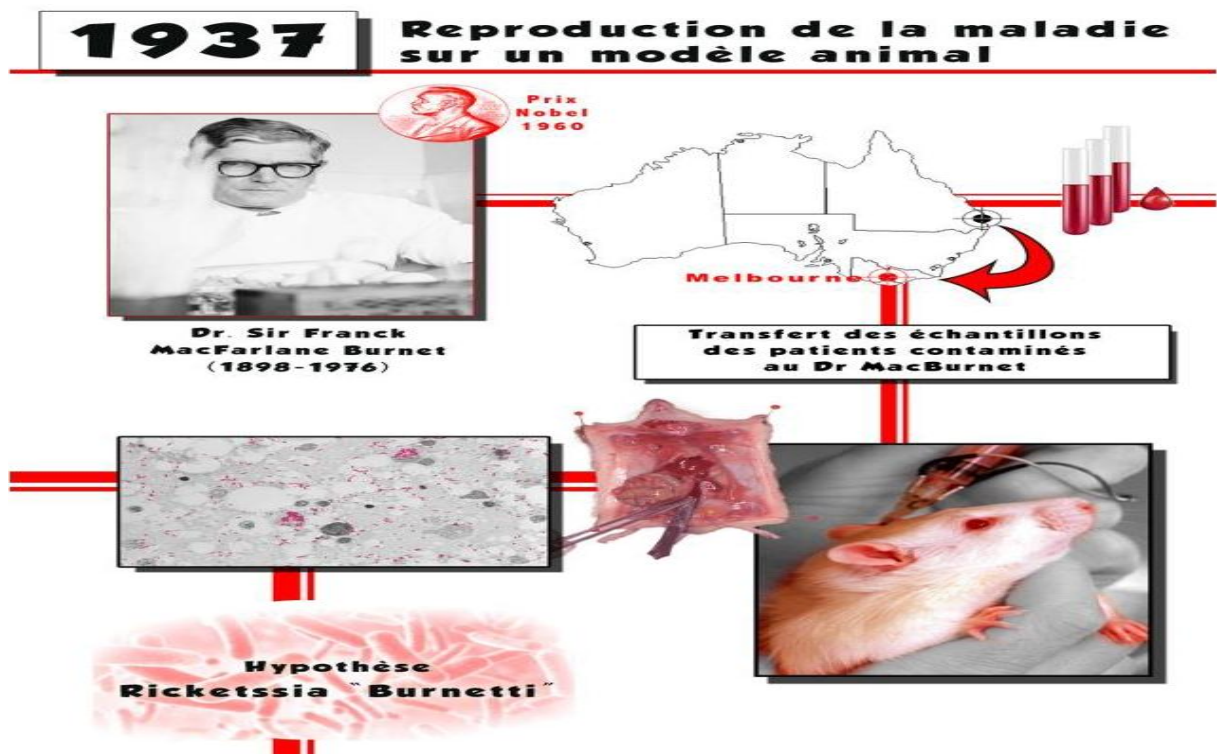


Figure 2:Reproduction de la maladie sur un modèle animal en 1937[5].

Durant la même période, de l'autre côté du Pacifique, le bactériologiste Américain Gordon Davis étudie dans le Montana la fièvre pourprée des montagnes rocheuses. Son étude porte sur des tiques prélevées près de la crique du bassin du Nine Mile, qui induisent après morsure une maladie fébrile chez certains cochons d'Inde.

Cependant, même si les deux agents pathogènes semblent proches, les symptômes cliniques et les données biologiques semblent ne pas correspondre à la fièvre pourprée.

C'est en 1936, avec l'arrivée d'un autre bactériologiste américain dans l'équipe de Davis au laboratoire des Rocky Mountain, Herald Rea Cox, qu'il est démontré que l'agent étiologique possède les propriétés de virus et des rickettsies. Cox réussit à propager l'agent infectieux dans des œufsembryonnés[6] et décide de le nommer *Rickettsia Diaporica* ou agent Nine Mile, pour sa capacité à passer à travers les pores d'un filtre[7].



Figure 3: Découverte simultanée aux Etats-Unis en 1936[5].

C'est un événement fortuit qui établira le lien entre les travaux de Derrick/Burnet en Australie et ceux de Cox aux Etats Unis. En **1938**, Rolla Eugene Dyer, directeur de l'institut national de santé américaine (NIH), se contamine accidentellement avec un échantillon présent dans le laboratoire des Rocky Mountain à Hamilton où il se rendait pour vérifier la possibilité de cultiver *Rickettsia Diaporica* dans des œufs.

Il développe alors une fièvre passagère qu'il réussit à reproduire sur des cobayes en leur inoculant son propre sang. Il s'agissait de la première infection accidentelle du personnel de laboratoire par la fièvre Q[8]. De plus, il retrouve dans les coupes de rates de ces mêmes animaux l'agent infectieux *Rickettsia diaporica*.

Cet événement interpelle Dyer qui avait déjà eu vent des travaux australien sur *Rickettsia burnetii*. Guidé par son intuition, il demande alors à son collègue australien Macfarlane Burnett de lui faire parvenir des échantillons de rates provenant d'animaux infectés par l'agent de la fièvre Q. L'immunité croisée retrouvée entre les agents isolés de son sang, les cobayes infectés par son sang, et ceux infectés par l'agent de la fièvre Q confirme son hypothèse : *Rickettsia Burnetii* et *Rickettsia Diaporica* sont en réalité le même agent, responsable de la fièvre Q.

En **1948**, après que la distinction entre cette espèce de bactéries et les autres *Rickettsia* eut été faite, l'entomologiste américain Cornelius Becker Philip, membre du laboratoire de Rocky Mountain, décide de créer une nouvelle famille de bactéries : les *Coxiellaceae*. En hommage à Macfarlane Burnett et à Herald Cox, il décide d'appeler l'agent infectieux de la fièvre Q *Coxiella burnetii*[9].

En **1955**, Kaplan et Bertagna ont rapporté l'existence de la fièvre Q dans 51 pays des 5 continents, principalement chez les bovins, moutons, chèvres, et les humains[10]. Actuellement, *C. burnetii* a une distribution mondiale, excepté la Nouvelle-Zélande[4] et probablement la Polynésie française[11].

1938

**Rickettsia diaporica =
Rickettsia burnetii**



Figure 4: Découverte fortuite [5].

II EPIDEMIOLOGIE

1 Agent pathogène

1.1 Taxonomie

C. burnetii est un germe intracellulaire qui peut être cultivé dans un milieu axénique et qui possède comme vecteur de transmission des arthropodes (tiques). Ces deux propriétés sont en partie responsables de l'amalgame fait avec la famille des *Rickettsiaceae*[12]. Cependant, elle s'en distingue par de nombreuses caractéristiques telles qu'un contenu en guanine + cytosine de 43%[13], une grande résistance dans le milieu extérieur avec une forme pseudo-sporulée, une croissance dans le phagolysosome, un test sérologique de Weil-Félix négatif, l'absence d'éruption cutanée chez les patients et une réponse thérapeutique différente[14].

Les dernières études phylogénétiques, basées sur l'étude de la séquence de l'acide ribonucléique (ARN) ribosomal 16S, ont montré que le genre *Coxiella* (dont le seul représentant est *C. burnetii*) appartient au groupe gamma des *Proteobacteria*, ordre des *Legionellales*, famille des *Coxiellaceae*. Il se révèle ainsi plus proche des genres *Legionella*, *Rickettsiella* et *Francisella* que du genre *Rickettsia* (qui appartient au groupe alpha des *Proteobacteria*, famille des *Rickettsiaceae*), comme l'illustre la figure suivante :

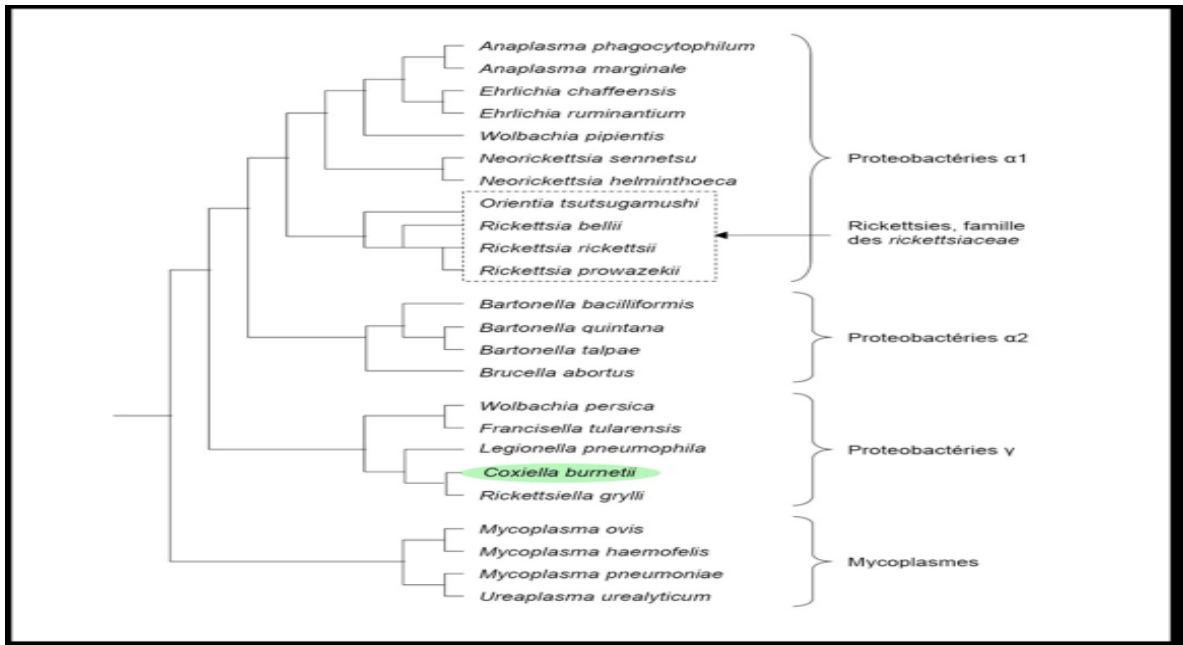


Figure 5: Nouvelle classification taxonomique des protéobactéries et mycoplasmes: arbre phylogénétique et situation de *C. burnetii* des Rickettsies [15].

1.2 Génétique

Ces dernières années ont vu se développer les séquençages des génomes de différentes souches de *Coxiella* et les méthodes de typage moléculaire de la bactérie.

1.2.1 Génome

Le génome se répartit entre un chromosome et parfois un plasmide. Le génome de la souche Nine Mile, souche de référence, a été séquencé en **2003**[16]. On suppose le chromosome de *C. burnetii* circulaire, et d'une taille variant de 1,5 à 2,4.10⁶ paires de bases, selon la souche. En fin **2013**, 13 génomes de *C. burnetii* étaient disponibles ; Karlson et collaborateurs ont séquencé 8 génomes supplémentaires[17]; dont la souche Namibie, isolée en **1991** d'un avortement caprin en Namibie, qui a également été complètement séquencée[18].

Plus récemment, 6 isolats de ruminants d'origine européenne[19], la souche

australienne AuQ01 (Arandale)[20], la souche Dog Utad isolée de chien[21], la souche Cb196 isolée d'endocardite en Arabie Saoudite[22], un isolat humain NL-Limburg provenant de l'épidémie des Pays-Bas[23], et la souche Cb175 isolée en Guyane française[24], ont également été séquencés.

Ainsi, le nombre total de génomes de *C. burnetii* séquencés s'élève à 32, dont seulement 8 sont complètement séquencés. Il est établi qu'il existe un lien entre la variation génétique et l'origine géographique de la souche.

1.2.2 Plasmide

Actuellement, il y a quatre types de plasmides désignés : QpH1, QpRS, QpDG, QpDV.

Initialement, les souches de *C. burnetii* ayant un type de plasmide spécifique étaient associées au développement de la forme aiguë (QpH1) ou de la forme chronique de la fièvre Q (QpRS) chez l'humain[25]. Cependant, une étude ultérieure révéla la présence des plasmides QpH1 ou QpRS dans des isolats de fièvre Q chronique, ce qui démontre que le type de plasmide n'est pas un prédicteur fiable de la présentation de la maladie[26].

Les résultats d'une étude de Voth et collaborateurs suggèrent que la séquence plasmidique conservée de *C. burnetii* code pour les substrats du système de sécrétion de type IV (T4SS) qui jouent un rôle important dans la subversion des fonctions des cellules hôtes infectées. Ce qui fournit une explication plausible à la maintenance absolue des gènes plasmidiques chez ce pathogène[27].

1.2.3 Typage moléculaire

Les méthodes de génotypage sont importantes pour distinguer les isolats de *C. burnetii*. La différenciation entre souches et l'utilisation de marqueurs épidémiologiques sont la base de l'épidémiologie moléculaire permettant l'identification des sources des épidémies de fièvre Q[28]. Cependant, les travaux moléculaires sur *C. burnetii* ont été ralentis dans le passé par sa culture fastidieuse. Actuellement, aucune méthode n'est reconnue au niveau international comme méthode de référence[29].

Cependant, les analyses de plusieurs loci : Variable number tandem repeat (VNTR), Multiple Locus Variable-number Tandem Repeat Analysis (MLVA) et le séquençage de

multiples régions inter géniques (MST) sont considérés comme les méthodes les plus discriminantes.

De plus, des bases de données ont été établies : <http://mlva.upsud.fr/MLVAnet/> pour le MLVA et <http://ifr48.timone.univ-mrs.fr> pour le MST.

Un index numérique permettant d'apprécier le pouvoir discriminant d'un système de typage donné a été proposé[30]. Malgré son importance, ce pouvoir discriminant n'est cependant pas systématiquement évalué. Cet index de diversité de Hunter-Gaston (HGDI) est basé sur la probabilité que 2 souches non apparentées échantillonnées à partir d'une même population soient placées dans des groupes de typages différents. Ainsi, plus l'index est élevé plus le système de typage est efficace et un HGDI > 0,90 est souhaitable pour pouvoir interpréter les résultats de typage avec certitude.

Il existe également d'autres méthode de typage moléculaires telles que : la méthode polymorphisme de longueur de fragments de restriction (RFLP), séquençage de gènes spécifiques, amplification aléatoire d'ADN polymorphe (RAPD).

Toutes ces méthodes de typage (RFLP, électrophorèse sur gel en champ pulsé et séquençage de gènes spécifiques) comportent des problèmes de reproductibilité inter- et intra-laboratoire et le développement d'autres méthodes, plus rapides et fiables, reste donc un objectif important.

Grâce à la disponibilité des génomes complètement séquencés, le MST et le MLVA ont augmenté le pouvoir discriminant par rapport aux techniques précédentes.

1.3 Morphologie et bactériologie

C. burnetii est une petite bactérie intracellulaire (0,2 à 2 µm), pléomorphe, dont la paroi est semblable à celle des bactéries Gram négatives[31]. *C. burnetii* entre dans la cellule de façon passive par phagocytose et se multiplie dans le phagolysosome en environnement acide avec un potentiel d'hydrogène (pH) à 4,5[4].

Elle survit par la production d'enzymes à haut point isoélectrique, l'inhibition de la production de radicaux libres, la sécrétion de super oxydedismutase et l'inhibition de l'étape finale de maturation du phagosome (fusion avec la cathepsine D)[32, 33]. L'inhibition de

l'apoptose est un facteur important de la virulence de *C. burnetii*[34, 35]. La survie et la multiplication dans la vacuole acide protège la bactérie des antibiotiques[36].

La division de *C. burnetii* est complexe et se caractérise par la présence de deux ou trois formes morphologiques aux propriétés différentes : les variants de petite taille (en anglais « Small cell variant » SCV) ; les variants de grande taille, (en anglais « large cell variant » LCV) et les pseudo-spores appelés Small dense cell (SDC).

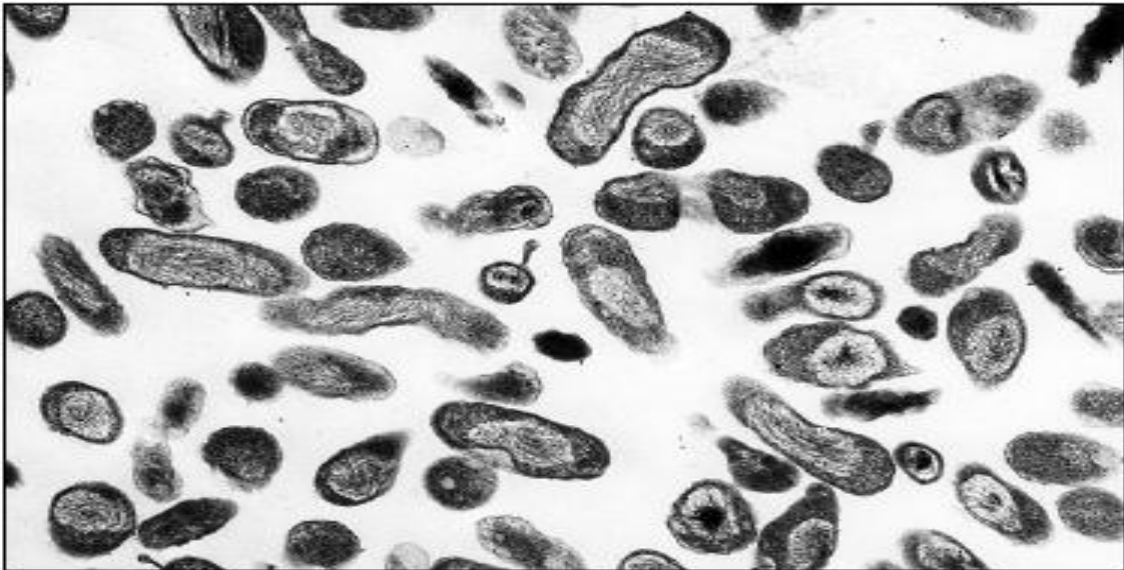


Figure 6: Micrographie de bactéries *C. burnetii*[31].

1.3.1 Variants de petite taille (en anglais « Small cellvariant »

Mesurent de 0,2 à 0,5 μm , et sont denses en microscopie électronique. Ce sont les formes capables de résister dans l'environnement (agents chimiques désinfectants, pH, température, dessiccation, pression osmotique) et ils sont métaboliquement peu actifs[37]. Sous cette forme, *C. burnetii* peut survivre au moins 2 ans à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ [38], au moins 7 jours dans l'eau ou le lait à température ambiante[39], 150 jours dans le sol[40] et plusieurs années dans la poussière[41, 42].

Cette résistance permet à *C. burnetii* de survivre dans l'environnement extracellulaire tout en gardant un fort pouvoir infectieux vis à vis des cellules eucaryotes. Elle infecte les

cellules eucaryotes par phagocytose, se multiplie puis redonne la forme LCV.

1.3.2 Variants de grande taille, (en anglais « large cell variant »)

Sont représentés par de grosses cellules de forme allongée, mesurant de 0,7 à 2 µm, polymorphes, peu denses et exclusivement intracellulaires, mais très fragiles dans le milieu extracellulaire[38].

Il s'agit d'une forme métaboliquement active, présentant peu de lipopolysaccharides de surface (LPS) contrairement à la forme SCV. La forme LCV semble présenter un phénomène proche de la sporulation, en se séparant en deux compartiments inégaux contenant chacun un matériel nucléaire complet. Le plus petit des deux compartiments donnerait une endospore à une extrémité du LCV. Ces pseudo-spores sont qualifiés de SDC[38]. Le développement des SDC mènerait à des SCV par un mécanisme aujourd'hui inconnu. Certains auteurs n'admettent pas cette hypothèse de sporulation.

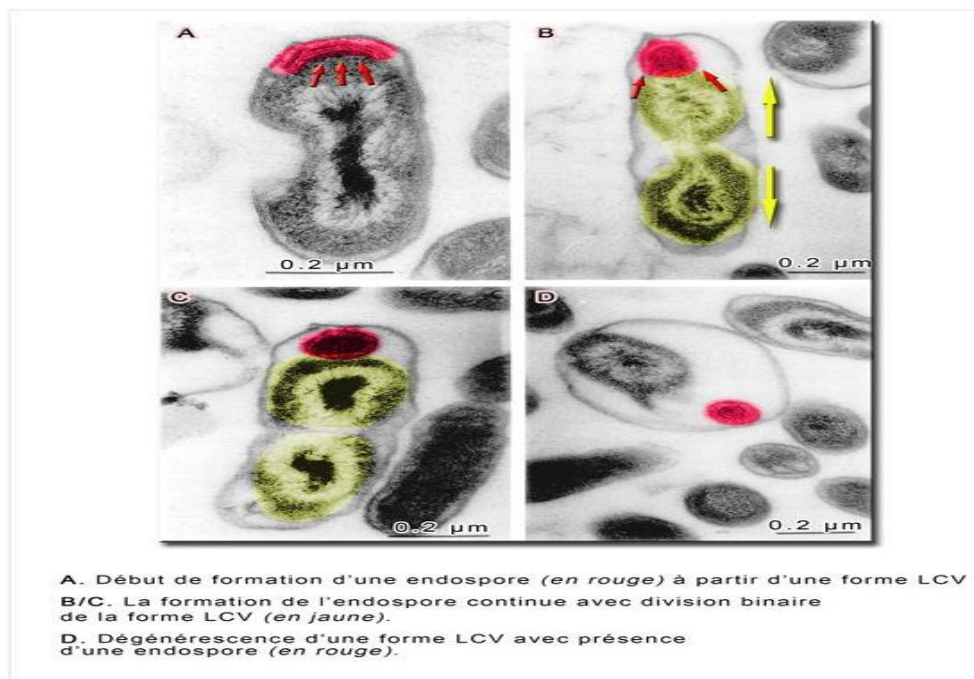


Figure 7: Cycle de sporulation de *C. burnetii*[38].

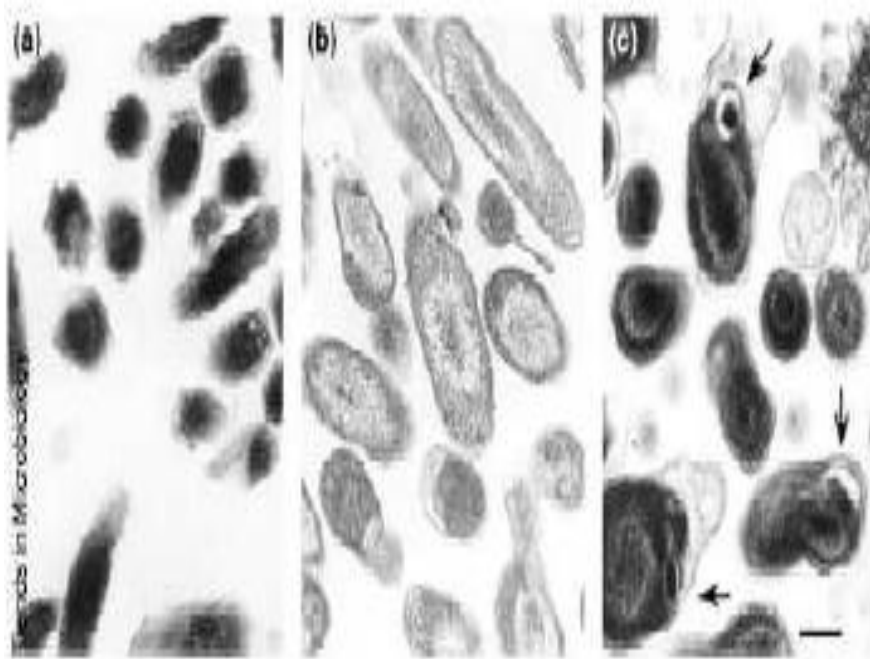


Figure 8: Variants cellulaires de *C. burnetii* en microscopie électronique a) SCV purifiés, b) LCV purifiés, c) SDC [37].

Les formes LCV et SCV ont toutes les deux un pouvoir infectieux, tant in vitro que in vivo, mais l'absence de résistance des LCV suggère que seules les SCV jouent un rôle dans la transmission ; tandis que les LCV sont responsables de la dissémination de la bactérie dans l'organisme infecté et de la pathologie[43].

1.4 Variation antigénique

C. burnetii présente une variation antigénique similaire aux variations « smooth/rough » (lisse/rugueuse) que l'on observe au sein de la famille des *Entérobactéries*. Cette variation de phase est liée à des modifications du LPS, facteur de virulence majeur de la bactérie. Contrairement aux entérobactéries, cette variation de phase n'est pas réversible.

1.4.1 Phase I

Correspond à la phase « smooth », en infection naturelle chez l'homme et l'animal infectés. Elle présente un LPS complet qui contient, dans sa chaîne O-spécifique des sucres caractéristiques (D-mannose).

Le LPS masque complètement les protéines de surface, ce qui bloque l'accès des anticorps. D'autre part, elle résiste à l'action du complément, grâce à l'absence de fixation de la fraction C3b. Il s'agit de la forme infectieuse de la bactérie[44].

Les antigènes phase I sont peu immunogènes et leurs titres diminuent rapidement chez les patients en convalescence de fièvre Q aiguë. Lors d'une fièvre Q chronique, les titres restent élevés du fait d'une stimulation antigénique continue[45, 46].

1.4.2 Phase II

Correspond à la phase « rough », le LPS tronqué ne contient pas les sucres de chaîne O-spécifique.

Le LPS est moins virulent et n'est obtenu en laboratoire qu'après passages sur systèmes vivants non immunocompétents (cultures cellulaires ou œufs embryonnés).

La bactérie se multiplie rapidement in vitro alors qu'in vivo, elle est sensible à l'action du complément et est rapidement éliminée. Les antigènes de phase II sont plus immunogènes que les antigènes de phase I[46, 47].

1.4.3 Passage de la phase I à la phase II

Le passage de la phase I à la phase II est souvent associé à une large délétion chromosomique des gènes prédits comme impliqués dans la biosynthèse du LPS[48]. Du fait de la délétion, le passage de la phase I à la phase II est irréversible. Les variations de composition du LPS entraînent une variation de la réponse immunitaire[49].

La réponse sérologique aux antigènes de phase I et II n'est pas la même, et est utile pour différencier chez l'homme les cas aigus (production d'anticorps majoritairement dirigés contre les antigènes de phase II, la réponse humorale en anticorps anti phase I étant lors d'une phase aiguë paradoxalement faible ou nulle) des cas chroniques (anticorps dirigés contre les antigènes de phase I)[50].

1.5 Pouvoir immunogène

Les antigènes majeurs sont représentés par le LPS pour la phase I, et par les protéines de la membrane externe pour la phase II[31].

En conséquence, les anticorps antiphase I reconnaîtront l'ensemble LPS-protéines, tandis que les anticorps antiphase II reconnaîtront seulement les protéines de surface.

En phase I, les cellules induisent la formation d'anticorps II précoces, puis d'anticorps I tardifs, spécifiques et protecteurs. En phase II, on observe la formation d'anticorps II précoces mais peu protecteurs[51].

L'évolution de la maladie vers une forme aiguë ou chronique serait liée pour certains auteurs au statut immunitaire de l'individu. Pour d'autres, elle serait liée à la différence de taille et de position de la chaîne de polysaccharides de la phase I.

1.6 Facteurs de virulence

1.6.1 Lipopolysaccharide de surface: facteur principal de virulence

Le LPS est le seul le facteur de virulence génétiquement confirmé de *C. burnetii* où les bactéries de la phase I sont virulentes, mais les bactéries de phase II sont avirulentes.

Il y a plusieurs raisons possibles pour lesquelles le LPS est un facteur de virulence pour *C. burnetii*.

Les organismes de la phase II sont sensibles au complément, tandis que ceux de la phase I résistent au complément et au complexe d'attaque membranaire[44].

Deuxièmement, le LPS de la phase I de *C. burnetii* inhibe la liaison des anticorps aux protéines sur la surface bactérienne.

En outre, le LPS est probablement impliqué dans d'autres formes d'évasion immunitaire.

La stratégie de virulence majeure de *C. burnetii* est l'évasion immunitaire.

1.6.2 Plasmide

C. burnetii peut héberger l'un des quatre plasmides, QpH1, QpDG, QpDV et QpRS. IL a été rapporté que la variabilité génétique et la virulence de *C. burnetii* correspondent à des régions plasmidiques.

Ces types de plasmides sont associés avec des groupes génomiques spécifiques.

La relation entre le génotype / les isolats et la virulence est pour l'instant peu claire.

1.6.3 Autres facteurs de virulence

C. burnetii présente des gènes codant pour des catalases, des super oxydes dismutases et des phosphatases acides responsables de l'inhibition de la production de réactifs oxygénés[52].

La bactérie secrète une protéine SidK, qui cible les v-ATPase de l'hôte et maintient le PH d'environ 5,6. Cette protéine, parmi d'autres, est sécrétée par T4SS qui est un des facteurs de virulence importants pour les bactéries intracellulaires.

2 Réservoir

La fièvre Q est une maladie cosmopolite, *C. burnetii* peut infecter de nombreux hôtes mammifères domestiques et sauvages, les mammifères marins, mais également les oiseaux ainsi que les arthropodes, en particulier les tiques. En outre, la bactérie peut persister pendant des périodes prolongées dans l'environnement, en raison d'un processus de pseudo sporulation.

2.1 Animaux d'élevage

Le réservoir principal de *C. burnetii* est constitué par les mammifères. Les sources de contamination humaine sont essentiellement les animaux d'élevage (bovins, caprins et ovins) mais aussi parfois les animaux de compagnie (chats, chiens, lapins). Ces dernières années en Europe, 90 % des cas de fièvre Q répertoriés ont eu comme source de contamination les produits de brebis et chèvres[53].

Les mammifères infectés excrètent la bactérie surtout dans les produits de parturition (placentas), avortement, le mucus vaginal, lors de mises bas normales et dans leurs sécrétions (lait, selles, urine)[4].

2.2 Animaux sauvages

Le germe peut être hébergé par les animaux sauvages (cervidés, ours, renards, marsupiaux, rongeurs) et de nombreux oiseaux[54].

Le fait que les oiseaux soient capables de transporter *C. burnetii* à travers de longue distance ouvre de nouvelles perspectives pour l'épidémiologie de la fièvre Q.

2.3 Arthropodes

Les plus communément infectés étant les tiques. Les tiques peuvent répandre, par leurs fèces, de grandes quantités de *C. burnetii* qui peuvent contaminer la peau des animaux et (ou) à leur tour être inhalées par les humains ou les animaux[39].

La circulation de l'agent pathogène parmi les espèces sauvages assure le maintien de *C. burnetii* dans la nature, alors que la transmission parmi les animaux domestiques serait à l'origine de la plupart des contaminations humaines et les tiques seraient des vecteurs communs à chacun des cycles[55].



Figure 9: Les moutons, et spécifiquement les agneaux, sont fréquemment la source d'infection [56].

3 Modes de transmission

Ils existent plusieurs modes de transmission de la fièvre Q.

3.1 Aériennes

La plupart des infections humaines surviennent après l'inhalation d'aérosols infectés de *C. burnetii*[57].

L'infection peut survenir après une exposition directe aux animaux infectés et aux produits (placenta, produits de l'avortement, peaux, laine, fumier, etc.), surtout à l'époque de parturition ou d'abattage[58].

C. burnetii peut persister pendant une période prolongée dans le sol, ces aérosols peuvent également être produits longtemps après la libération de bactéries par des animaux infectés.

De plus, des aérosols bactériens peuvent être délivrés 30 km par le vent [59] entraînant des cas de fièvre Q loin des zones contaminées. Ainsi, les cas de fièvre Q sont souvent diagnostiqués chez des personnes sans contact avec les animaux.

3.2 Autres voies

Les femmes enceintes peuvent transmettre *C. burnetii* par voie Trans placentaire, avec risque d'infection fœtale sévère [60].

Les tiques peuvent probablement jouer, dans certains cas, le rôle de vecteur de la maladie. La possibilité d'infection par piqûre de tique démontrée chez l'animal n'a pas été prouvée de façon certaine chez l'homme.

Plusieurs cas de coinfection avec d'autres micro-organismes transmis par les tiques ont été rapportés [61].

Il n'existe pas de preuves formelles d'une transmission alimentaire. Une publication récente suggère une transmission par les produits laitiers, mais l'investigation décrite ne permet pas d'exclure avec certitude une transmission aérienne [62].

D'autres voies de transmission sont exceptionnellement possibles : inoculation intradermique ou transfusion sanguine. Des transmissions par voie sexuelle ont été rapportées [63].

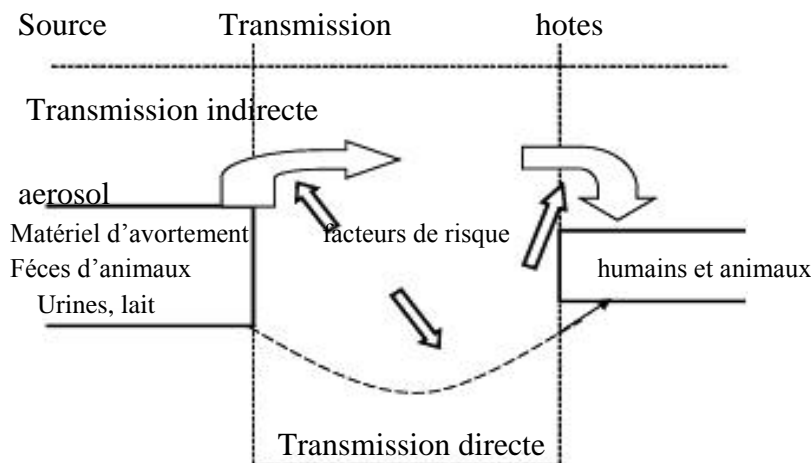


Figure 10: Voies de transmission des infections à *C. burnetii* chez l'homme et chez l'animal [53].

4 Facteur de risque

4.1 Groupes à risques de développer la maladie :

- ✓ Classiquement c'est une maladie liée aux activités professionnelles : personnes en contact avec les animaux, particulièrement les fermiers, les ouvriers des abattoirs, les vétérinaires, et les personnes en contact avec des produits et des sous-produits animaliers (laine, cuir, litières, etc.).
- ✓ Personnels de laboratoire, plus particulièrement chez ceux qui manipulent des échantillons animaliers ou humains infectés.
- ✓ Personnes en contact avec les animaux de compagnie (chat, chien) principalement lors des mises-bas si l'animal est infecté.
- ✓ Plus rarement : obstétriciens et sages-femmes en cas de manœuvres obstétricales sur une femme infectée (un cas a été rapporté chez un obstétricien).

4.2 Groupes à risque de développer des formes graves

- ✓ Personnes atteintes d'une valvulopathie cardiaque ou porteuses d'une prothèse valvulaire ou vasculaire[64].

- ✓ Personnes avec un déficit immunitaire suite à un traitement particulier (corticoïdes, immunosuppresseurs) ou à une pathologie chronique (cirrhose, infection à virus d'immunodéficience humaine (VIH), etc.)
- ✓ Femmes enceintes.

4.3 Autres

La vie en milieu rural, l'ingestion de lait cru ou de fromage à base de lait cru, exposition à des animaux domestiques et notamment les chats, le chien, le sexe masculin (contact avec le bétail plus fréquent), les climats chauds avec des vents forts.

Tableau I: Caractéristiques d'exposition et facteurs de l'hôte de 477 patients ayant présenté une fièvre Q aigue[65].

Facteurs de risque	Fréquence (%)
Sexe masculin	71
Habitat rural	36
Exposition professionnelle	8
Contact avec les animaux	35
Consommation de fromages crus	23
Immunodépression	5

5 Répartition géographique

La fièvre Q sévit sous la forme des cas sporadiques avec des zones d'endémie. De nombreuses épidémies généralement limitées ont été rapportées.

La fièvre Q est ubiquitaire bien qu'aucun cas n'ait été diagnostiqué en Nouvelle-Zélande et de l'antarctique[4]. L'absence de déclaration officielle dans certains pays, la prédominance des formes asymptomatiques, le polymorphisme clinique et la difficulté du

diagnostic sont responsables, comme pour d'autres maladies, d'une sous-estimation de l'incidence réelle de la maladie et de l'infection[52].

Plusieurs épidémies ont été rapportées dans le monde mais Les études séro-épidémiologiques sont très éparses et les valeurs déterminées sont à considérer de manière critique. L'épidémie de fièvre Q aux Pays-Bas était exceptionnelle pour différentes raisons : sa longue durée (de **2007** à **2011**), le nombre de personnes atteintes (plus de 4000 cas humains) et la source d'infection (principalement les chèvres laitières)[66].

5.1 En Afrique

En Afrique, 51 études de séroprévalence et de la maladie chez les humains et les animaux ont été réalisées entre **1965** et **2012**. Elles ont été conduites dans 15 pays, principalement dans les régions d'Afrique du Nord, d'Afrique occidentale et de l'Afrique centrale. Les études de séroprévalence ont le plus souvent révélé l'infection par *C. burnetii* chez ≤ 13 % des bovins et 11 à 33 % des petits ruminants, alors que la séroprévalence humaine était en général < 8 %. Dans les études de populations humaines, la fièvre Q était responsable de 2 à 9 % des hospitalisations pour maladie fébrile et de 1 à 3 % des cas d'endocardites. Le contact avec les chameaux et une résidence en milieu rural étaient associés à une séropositivité plus élevée. *C. burnetii* représente donc un risque sous-estimé pour la santé humaine et animale en Afrique[67].

5.2 Aux États-Unis

Des études de séroprévalence ont montré une grande variation selon les espèces avec la séroprévalence individuelle plus importante chez les chèvres (41,6 %), suivie par les moutons (16,5 %) et les bovins (3,4 %)[68].

Une étude de séroprévalence aux États-Unis a démontré que 3,1 % de la population adulte avait des anticorps contre *C. burnetii*[69]. Parmi les vétérinaires, la séroprévalence était de 22 % environ[70].

5.3 En Europe

En Europe, des cas humains de fièvre Q furent rapportés pour la première fois chez des soldats dans la région des Balkans en **1940**, ainsi qu'en Allemagne juste après la Seconde

Guerre mondiale, et aux Pays-Bas en **1956**[71].

De grandes épidémies ont été rapportées notamment dans le sud de la France, le Pays Basque, en Suisse, en Grande-Bretagne et en Allemagne. Une ancienne étude a montré que dans le sud de la France, 5 à 8 % des cas d'endocardite sont dus à *C. burnetii*; la prévalence de la fièvre Q aiguë était de 50 cas pour 100 000 habitants[72].

L'incidence annuelle en France est estimée par le Centre national de référence à 2,5/100 000 habitants pour la fièvre Q aiguë[73].

5.4 En Asie

Les études réalisées au Japon rapportent que 13,5 % des vétérinaires, et 3,6% des donneurs de sang possèdent des anticorps anti *C. burnetii*[74]. Chez les oiseaux domestiques et sauvages, on a également retrouvé des taux élevés par micro agglutination, notamment chez ceux se nourrissant près des troupeaux de ruminants[75].

Tableau II: Historique des principales épidémies humaines de fièvre Q dans les pays européens et la source la plus probable de l'infection[53].

Année												
Début	Fin		Pays		Source la plus probable			Nombre de cas	Test(s) de diagnostic	Référence(s)		
1987	1988		Italie		Moutons			235	TFC et IFA	Boschini et al. 1999		
1990	1995		France		Moutons			289	IFA	Arricau-Bouvery et Rodolakis 2005		
1992			Allemagne		Moutons			80	TFC	Schneider et al. 1993 ; Molle et al. 1995		
1993			Bulgarie		Chèvres			>1000	TFC	Serbezov et al. 1999		
1993	juin–nov.		Italie		Moutons			58	TFC et IFA	Manfredi Selvaggi et al. 1996		
1994			Allemagne		Moutons			>18	TFC	Schulze et al. 1996		
1996			France		Moutons			29	IFA	Arricau-Bouvery et Rodolakis 2005		
1996			Allemagne		Moutons			56	ELISA	Lyytikäinen et al. 1998		
1997			Bosnie		Moutons			26	Sérologie	Arricau-Bouvery et Rodolakis 2005		
1999			Allemagne		Fumier de moutons			82	ND	Arricau-Bouvery et Rodolakis 2005		
2000			France		Fumier de chèvres			10	ND	Arricau-Bouvery et Rodolakis 2005		
2000			France		Fumier de moutons			5	IFA	Arricau-Bouvery et Rodolakis 2005		
2002			France		Moutons			88	IFA	Arricau-Bouvery et Rodolakis 2005		
2002	juill.–sept.		Royaume-Uni		Paille			95	TFC	van Woerden et al. 2004		
2003			Allemagne		Moutons			299	ELISA	Porten et al. 2006		
2003	janv.–févr.		Italie		Moutons et chèvres			133	IFA	Santoro et al. 2004 ; Stamini et al. 2005		
2003	janv.–févr.		Espagne		ND			60	IFA	Garcia-Clemente et al. 2007		
2004			Bulgarie		Moutons et chèvres			220	IFA, TFC	Panaiotov et al. 2009		
2004			Croatie		Moutons			14	TFC	Medic et al. 2005		
2004			Espagne		Moutons et chèvres			22	IFA	de los Rios-Martin et al. 2006		
2005			Allemagne		Moutons			331	ELISA	Gilsdorf et al. 2008		
2005	2011		Pologne		Bovins			279	IFA	Chmielewski et Tylewska-Wierzbanska 2013		
2006			Royaume-Uni		Moutons			110	IFA	Wilson et al. 2009		
2007	2011		Pays-Bas		Chèvres			4108	IFA	van Loenhout et al. 2012		
2007	avril		Slovénie		Moutons			35	IFA	Grilc et al. 2007		
2007	avril		France		Moutons			18	ND	EFSA 2010		
2008	janv.–mars		Allemagne		Moutons			>46	ND	EFSA 2010		
2008			Allemagne		Moutons			>56	ND	EFSA 2010		
2009			Allemagne		Moutons			5	ND	Henning et al. 2009		
2012			Suisse		Moutons			14	IFA et rt-PCR	Bellini et al. 2014		
2013	avr.–juill.		Hongrie		Moutons			70	IFA et rt-PCR	Gyuranecz et al. 2014		
2014	mai–juin		France		Moutons			45	IFA et rt-PCR	Agences Régionale de Santé 2014		

5.5 Distribution dans le temps

Les cas de fièvre Q se produisent plus fréquemment au printemps et au début de l'été[76]coïncidant avec la saison d'agnelage alors que la contaminationde l'environnement est maximale[40].Dans les régions productrices de lait ou l'agnelage n'est pas saisonnier, la maladie n'est pas saisonnière[77].

5.6 En fonction du sexe et de l'Age

Le sexe ratio et l'âge des sujets infectés par*C. burneti*varient d'une zone à l'autre. Dans les secteurs où le principal facteur de risque est lié à une exposition au bétail, la maladie est plus fréquente dans la population active de 30 à 60 ans, notamment chez l'homme, avec un pic plus élevé dans la tranche d'âge 50-59 ans.

Lorsque le facteur de risque principal est l'exposition aux animaux de compagnie, le sexe ratio s'équilibre. Le risque d'être infecté n'est pas lié au sexe, mais l'expression clinique est plus fréquente chez l'homme.

Le travail de Dupuis sur l'épidémie en Suisse démontre que les enfants sont plus fréquemment infectés, mais moins souvent symptomatiques, tandis que les hommes âgés sont plus prédisposés à la maladie[78].

L'exposition des enfants est au moins aussi importante que celle des adultes, cependant, les cas pédiatriques ne représentent qu'un à deux pour cent des cas. Lorsque les enfants sont symptomatiques, le sexe ratio est de 1, mais il semble basculer en faveur des hommes à partir de l'âge de 15 ans.

Cette modification du sexe ratio avec l'âge suggère un facteur protecteur de l'expression clinique propre au sexe féminin, dont la nature hormonale (17 beta œstradiol) a été récemment démontrée.

III PATHOGENIE

*C. burneti*se caractérise par des propriétés originales qui lui permettent de se maintenir dans les cellules mononuclées du système monomacrophagique en dépit des différentes stratégies immunitaires mises en place par l'organisme hôte.

1 Cellules cibles

Les principales cellules cibles de *C. burnetii* chez l'hôte infecté sont les macrophages (lymphe et ganglions lymphatiques, rate, foie, poumons...), les monocytes circulant du sang[32] et les trophoblastes[33]. On a cependant occasionnellement identifié la bactérie dans les cellules endothéliales[79].

De nombreux organes peuvent héberger la bactérie. Elle peut, entre autres, persister dans les nœuds lymphatiques et les plaques de Peyer. Cependant, les organes cibles préférentiels sont le placenta, l'utérus gravide, et le tissu mammaire[80].

2 Internalisation et maintien de *C. burnetii* dans la cellule hôte

C. burnetii est capable de survivre dans l'environnement extracellulaire, mais sa réplication ne se fait que dans le phagolysosome intracellulaire où elle est capable de survivre après son internalisation par endocytose dans la cellule hôte.

La première étape est la reconnaissance de *C. burnetii* par les cellules macrophagiques. Cette reconnaissance fait probablement intervenir les tolllike receptors (TLR) type 4 et type 2. Ces récepteurs semblent aussi jouer un rôle dans la formation des granulomes et dans la réponse cytokinique à l'infection à *C. burnetii*[81].

L'internalisation de *C. burnetii* dans les cellules monocytaires varie selon la virulence. Le LPS de *C. burnetii* en phase I va induire des modifications de la membrane cellulaire monocyttaire par action sur des mécanismes faisant intervenir l'actine, aboutissant à une moins bonne internalisation que pour *C. burnetii* en phase II[2].

La capacité de pouvoir persister dans le phagolysosome, et même de pouvoir s'y développer, est l'un des points fondamentaux qui permet à *C. burnetii* de provoquer une infection chez l'homme. *C. burnetii* se développe dans une grande vacuole appelée vacuole parasitophore se caractérisant par son milieu acide, la présence de peptides cationiques et d'hydrolases acides dont le rôle habituel est de provoquer la bactéricidie.

Or, *Coxiella* est en mesure de synthétiser des protéines qui inhibent la phagocytose, et permettent le maintien de la bactérie dans la vacuole. *C. burnetii* est ainsi capable, par l'intermédiaire de T4SS, de faire passer des protéines effectrices dans le cytoplasme. La fusion

entre le phagosome et le lysosome est retardée et la maturation du phagosome est empêchée, le rendant ainsi inapte à détruire son contenu[82].

Dans les formes chroniques de fièvre Q, *C. burnetii* est tout particulièrement apte à persister au sein des phagosomes des cellules monocytaires[83].

Les interactions entre bactérie et vacuole parasitophore font intervenir des mécanismes mettant en jeu le cholestérol, dont la membrane vacuolaire est riche, et l'ensemble de son métabolisme dans la cellule infectée[84].

Le maintien de *C. burnetii* dans la vacuole parasitophore fait aussi intervenir des métabolismes oxydatifs. L'oxyde nitrique est capable d'inhiber la réplication de *C. burnetii* et la formation de vacuole parasitophore[85, 86].

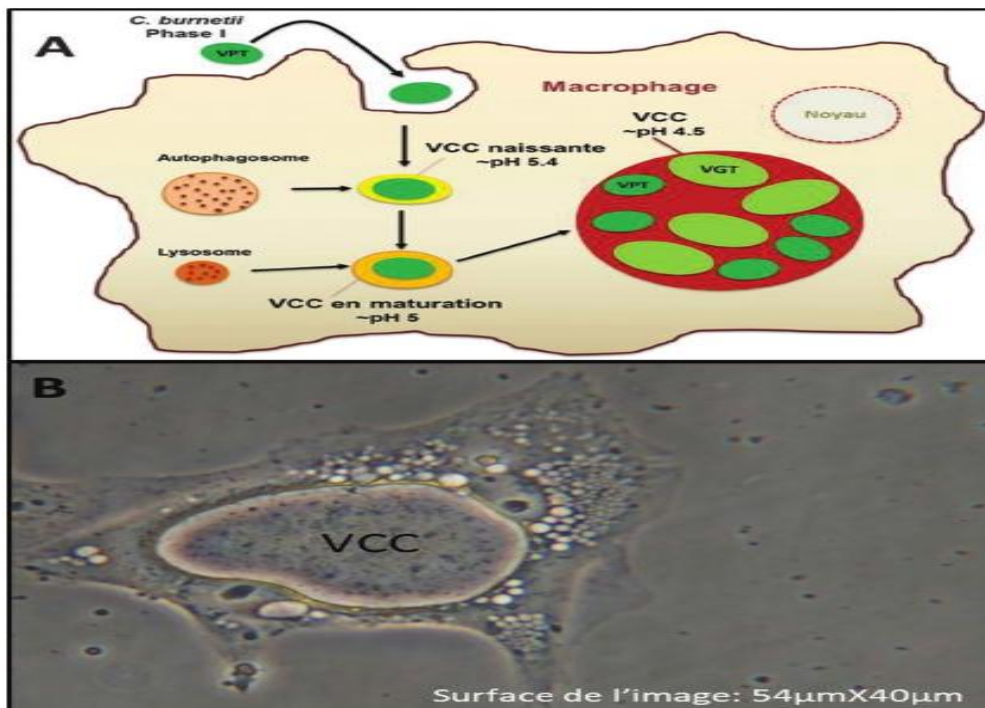


Figure 11: (A) Représentation schématique du cycle intracellulaire de *C. burnetii* et (B) photographie au microscope inversé en contraste de phase d'une cellule Véro infectée par *C. burnetii*[55].

3 Réponses immunitaires de l'hôte

L'interféron gamma (IFN γ) et le tumournecrosis factor alpha(TNF α) jouent un rôle important au cours des mécanismes de défense précoces.

Le LPS bactérien de *C. burnetii* initie le déclenchement de la réaction immunitaire en stimulant la production de TNF α après adhérence de *C. burnetii* à l' $\alpha(v)\beta(3)$ -intégrine monocytaire[87].

Le LPS pourrait également masquer les TLR nécessaires à la maturation des cellules dendritiques avec pour conséquence l'absence de reconnaissance de *C. burnetii* et l'absence de réaction immunitaire dirigée contre elle[88].

Ensuite, la réponse cytokinique induite par l'infection par *C. burnetii* diffère selon sa forme, aiguë ou chronique. Au cours des formes aiguës, on constate une augmentation de différentes cytokines : TNF α , interleukine 6 (IL-6), IL-12, et IL-10. Des tests de prolifération lymphocytaire en présence d'antigènes de *C. burnetii*, en particulier le LPS, ont montré une production d'IFN γ en cas de forme aiguë, mais pas dans les formes chroniques[89].

La persistance d'un taux élevé de TNF α est en revanche constatée dans les formes chroniques. Les cellules monocytaires de ces patients sont capables, après stimulation antigénique, de libérer de fortes quantités d'IL-10 et de transforming growth factor (TGF)[90].

Le rôle du TNF α au cours des formes chroniques est confirmé par la présence de ses récepteurs solubles dans les milieux extracellulaires, mais seulement chez les patients présentant une endocardite [91]. D'autres cytokines peuvent jouer un rôle facilitateur de l'infection chronique comme l'IL-4 ou les molécules CD28 capables d'initier un signal qui favorise, sous la dépendance de l'IL-10, la réplication donc la persistance de *Coxiella* dans le phagolysosome[92].

C. burnetii est aussi capable d'interférer avec l'activité des intégrines. En inhibant l'action des $\alpha M\beta 2$ intégrines, *C. burnetii* empêche l'action phagocytaire des monocytes[93]. À l'inverse, l'IFN γ est capable de restaurer la maturation du phagosome infecté par *C. burnetii*[94].

L'IFN γ est capable de tuer *C. burnetii* en provoquant la mort cellulaire par apoptose des

monocytes infectés, après médiation par le TNF α [95].

La production de certaines chimiokines fabriquée lors du contact entre cellules monocytaires circulantes et cellules endothéliales est stimulée par les différentes formes de *C.burnetii*, comme Rantes et MCP-1. Ces chimiokines pourraient avoir un rôle dans le maintien des phénomènes inflammatoires au cours de la fièvre Q[96].

En pratique clinique, ces mécanismes immunitaires se traduisent par la constatation que les patients immunodéprimés développent plus facilement une forme chronique de fièvre Q.

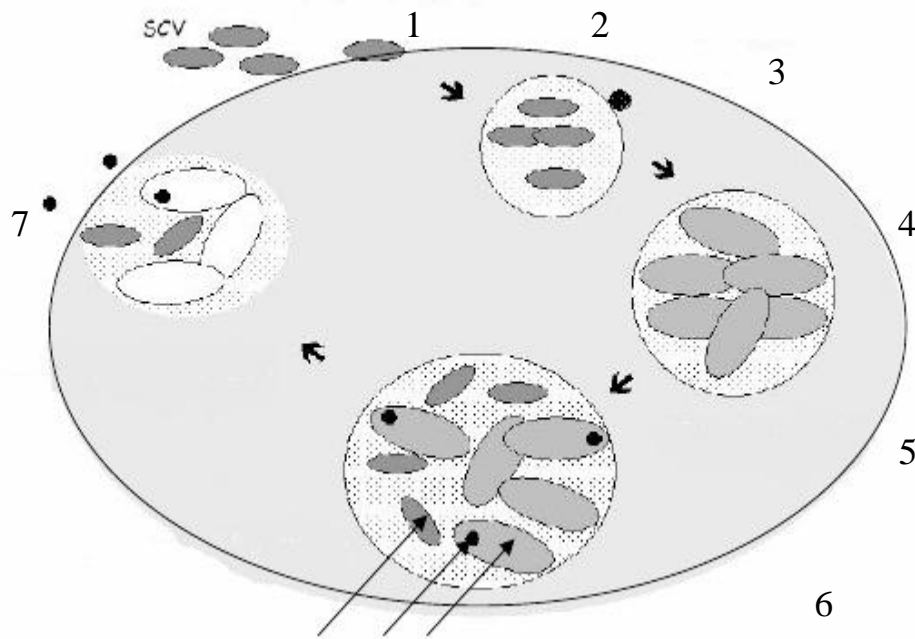
4 Cycle de développement

Le cycle de développement de *C. burnetii* est complexe. La forme SCV est celle qui infecte les cellules eucaryotes. Après attachement, la bactérie pénètre dans la cellule à l'aide de récepteurs qui diffèrent selon la phase antigénique : récepteur CR3 pour les bactéries en phase II, rapidement détruites par le système phagolysosomal et récepteurs apparentés aux intégrines pour les bactéries en phase I.

Activée par le milieu acide du phagosome (pH = 5,5), la forme SCV se transforme alors en forme LCV[97].

On observe ensuite une fusion du phagosome avec des lysosomes, formant des phagolysosomes qui fusionnent à leur tour en une vacuole unique grâce à la synthèse d'une protéine encore inconnue de *C. burnetii*[98]. La forme LCV est alors capable de se multiplier, et de donner les SDC[97].

Deux mécanismes peuvent ensuite conduire à la formation d'une forme SCV : soit par condensation de la forme LCV, soit suite au développement de la pseudo-spore. La forme SCV est alors libérée par lyse de la cellule hôte, ou par exocytose. Les formes SCV et SDC correspondraient ainsi aux formes de résistance de la bactérie dans le milieu extérieur.



SCV SDC LCV

Figure 12: Cycle de multiplication de *C. burnetii*[99].

- 1- Les bactéries pénètrent passivement après attachement
- 2- Les phagosomes s'acidifient, la fusion phagosome-lysosome est retardée
- 3- Les SCV s'activent et se transforment en LCV, puis phagosomes et lysosomes fusionnent
- 4- Les différents phagolysosomes fusionnent en une vacuole unique
- 5- Les SCV activés et LCV se multiplient par division binaire
- 6- Les LCV se condensent en SCV ou forment des SDC par sporogénèse
- 7- Les bactéries sortent par lyse cellulaire ou exocytose

5 Histoire naturelle

Après exposition, *C. burnetii* entre en général dans l'organisme par l'intermédiaire d'aérosols contaminés plus rarement par voie digestive ou piqûre de tiques. Elle survient après un temps d'incubation d'environ 2 semaines[100].

Dans sa forme aiguë classique, la fièvre Q se manifeste par syndrome pseudo-grippal, de pneumopathie atypique et d'hépatite aiguë. Ces manifestations peuvent être sévères mais guérissent le plus souvent spontanément, la bactérie étant contrôlée par le système immunitaire[101].

Cette primo-infection peut passer inaperçue dans 60 % des cas. Les déterminismes des différentes formes cliniques de la maladie sont encore mal compris.

Dans 5 % des cas la bactérie n'est pas contrôlée par le système immunitaire et va persister, principalement au niveau des valves cardiaques, des prothèses ou anévrismes vasculaires, mais aussi de façon plus rarement au niveau pulmonaire (pseudotumeur pulmonaire), ostéoarticulaire ou ganglionnaire[100].

Une caractéristique commune de ces infections persistantes est leur évolution lente sur plusieurs mois à années et le plus souvent de façon latente (asymptomatique). L'immunodépression favorise ces infections persistantes comme cela a été montré dans des modèles expérimentaux. Un traitement bactéricide

Prolongé est indispensable afin d'éviter une évolution fatale en cas d'endocardite infectieuse et d'infection vasculaire.

La bactérie a un tropisme particulier pour l'utérus et les glandes mammaires, où elle demeure de manière quiescente. Lors de l'immunodépression provoquée par la grossesse, elle peut se réactiver [102].

Elle peut alors provoquer des avortements, des accouchements prématurés, des retards de croissance intra-utérins, des morts fœtales in-utero, des malformations fœtales[103].

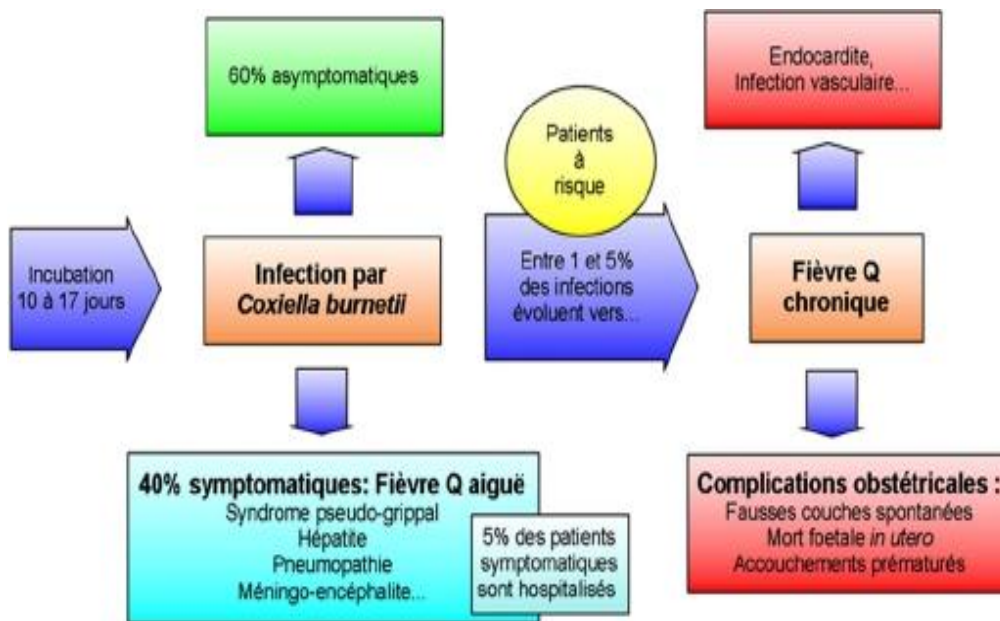


Figure 13: Histoire naturelle de l'infection par *C. burnetii*[3].

IVETUDE CLINIQUE

La fièvre Q peut se manifester sous une forme aiguë ou chronique.

1 Forme aiguë

L'incubation est en moyenne de 20 jours, mais peut se prolonger jusqu'à 2 mois. La symptomatologie de la fièvre Q est non spécifique. Il n'existe pas de signe pathognomonique de la maladie. Les signes cliniques de la primo-infection sont le plus souvent d'intensité minime ou modérée. Cependant, plus de la majorité des sujets infectés (environ 60%) sont asymptomatiques[4] et seulement 2 % sont hospitalisés[104].

Trois tableaux cliniques sont habituellement rencontrés :

- 1/ le syndrome pseudo-grippal,
- 2/ la pneumopathie,
- 3/ l'hépatite

Par ailleurs, la présentation clinique semble varier avec l'origine géographique[2]: la pneumonie est plus fréquente que l'hépatite dans l'Est du Canada, au Pays Basque espagnol et en Suisse tandis que la pneumopathie est rare dans le sud de l'Espagne où l'hépatite est très fréquente. Dans le sud de la France, la pneumopathie est fréquente et l'hépatite très fréquente[4].

Tableau III: Formes cliniques chez 1070 patients atteints de fièvre Q aiguë[65].

	Fréquence (%)
Fièvre isolée	14
Hépatite	40
Pneumopathie	17
Pneumopathie + hépatite	20
Méningite	0,5
Méningo-encéphalite	1
Péricardite	1
Myocardite	1
Indéterminée	3

1.1 Syndrome pseudo grippal

Il comporte une fièvre très élevée (40 °C) d'apparition brutale pouvant être associée à une asthénie, des céphalées ou des myalgies. La fièvre peut durer suffisamment longtemps pour entrer dans les critères de fièvre prolongée d'origine indéterminée.

1.2 Pneumopathies

La plupart des cas de pneumopathie sont modérés avec une toux non productive et des anomalies auscultatoires minimales, mais l'association à un épanchement pleural, voire à une détresse respiratoire aiguë est possible. Le diagnostic de pneumopathie doit être confirmé par la réalisation d'une radiographie. Il s'agit, dans la majorité des cas, d'une pneumopathie interstitielle uni ou bilatérale apparaissant vers le quatrième jour et concernant plus les lobes inférieurs.

Cependant, l'aspect radiologique ne permet pas d'orienter le diagnostic avec certitude puisque des pneumopathies alvéolaires ont également été décrites. Les symptômes peuvent durer de dix à 90 jours avec un taux de mortalité de 1% [104].

En pratique, le diagnostic de fièvre Q mérite d'être évoqué devant une pneumopathie, tout particulièrement devant une présentation atypique et en cas de facteurs de risque d'exposition.



Figure 14: Pneumopathie à *C. burnetii*forme localisée apicale du lobe supérieur droit [105].



Figure 15: Pneumopathie à *C. burnetii* forme: interstitielle bilatérale prédominant dans le lobe inférieur gauche [105].

1.3 Hépatite

L'hépatite peut se produire sous trois formes :

1. Une hépatite d'allure virale, associée à une hépatomégalie pouvant être douloureuse mais rarement à un ictère,
2. Une augmentation isolée du taux de transaminases sériques dans un contexte fébrile,
3. Une fièvre prolongée d'origine indéterminée avec un aspect caractéristique sur la biopsie hépatique.

L'hépatite est habituellement accompagnée cliniquement par la fièvre et moins fréquemment par douleur abdominale dans l'hypochondre droit, l'anorexie, la nausée, le vomissement et la diarrhée. L'ictère et palpation d'une masse dans l'hypochondre droit ont également été signalés.

1.4 Atteinte neurologique

L'atteinte neurologique n'est pas exceptionnelle (3,5% des patients) et comporte :

- 1) Une méningite aseptique lymphocytaire normoglycorachique,
- 2) Une encéphalite éventuellement dans le cadre d'une encéphalomyélite ou d'une méningoencéphalite,
- 3) Une atteinte du système nerveux périphérique comprenant une polyradiculonévrite, une neuropathie périphérique et une atteinte des paires crâniennes
- 4) des manifestations neuro-oculaires (paralysies oculomotrices, névrite optique)[106, 107].

L'expression clinique peut se traduire par des céphalées, des troubles du comportement, des troubles cognitifs ou un état confusionnel. Des crises convulsives, voire un état de mal épileptique ainsi que des déficits neurologiques focaux (aphasie) sont possibles. Le diagnostic est étayé par l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'électroencéphalogramme (EEG). Le pronostic peut être sévère et la persistance de séquelles n'est pas prévisible.

1.5 Péricardite

1% des patients de fièvres Q aiguës développent une péricardite. En France, *C. burnetii* est responsable d'environ 4% des péricardites[108].

Des douleurs précordiales dans un contexte fébrile sont retrouvées dans la majorité des cas avec comme symptômes associés une asthénie, des céphalées, des arthralgies et des myalgies. Une tamponnade aiguë est possible.

L'électrocardiogramme (ECG) montre des troubles du rythme ou de la conduction, ou un micro-voltage; mais il peut être également normal. Le diagnostic repose sur l'échographie cardiaque.

La biologie moléculaire ou l'immunohistochimie peuvent être positives sur le liquide péricardique [109].

1.6 Myocardite

La myocardite survient exclusivement pendant l'infection aiguë (0,6% des cas)[110]. Les signes cardiaques sont inauguraux pour 50% des patients. Le diagnostic repose essentiellement sur une dyspnée, des précordialgies et des palpitations dans un contexte fébrile. Les signes associés sont une sensation de malaise, une tachycardie, un galop auscultatoire (bruit B3), une hépatomégalie ou une splénomégalie. Une insuffisance cardiaque gauche ou globale, une fibrillation ventriculaire et un arrêt cardiorespiratoire par trouble du rythme sont les complications les plus graves[111].

Le diagnostic repose sur ECG, l'élévation des enzymes cardiaques inconstantes et l'échographie cardiaque (ventricule gauche élargi et hypokinésie diffuse).

1.7 Lésions dermatologiques

Les lésions dermatologiques sont fréquentes avec des éruptions pur puriques ou maculopapuleuses (10 %), un érythème noueux ou une panniculite nodulaire [112, 113].

1.8 Manifestations rhumatologiques

Des arthralgies et des arthrites des petites et des grosses articulations ont été décrites[114] et une ostéoarthrite est possible[115].

1.9 Autres manifestations

D'autres atteintes tissulaires ont été décrites au cours de la fièvre Q : manifestations rénales digestives, endocriniennes hématologiques, ganglionnaires, protéinurie et insuffisance rénale transitoires ; un cas de glomérulonéphrite associée à des anticorps anti phospholipides a été rapporté, un cas d'orchite et un cas de thyroïdite, une pancréatite.

Tableau IV: Manifestations cliniques rares (< 5 %) rapportées dans la fièvre Q aiguë[116].

<p>Manifestations cardiaques :</p> <p>Endocardites aiguës, péricardite, myocardites</p>
<p>Manifestations neurologiques centrales :</p> <p>Céphalées, méningites, encéphalite, méningo-encéphalite, encéphalomyélite</p> <p>Coma, convulsion, état de mal épileptique, atteinte du tronc cérébral, myélite</p>
<p>Manifestations neurologiques périphériques :</p> <p>Polyradiculonévrite, Neuropathie périphérique, névrite optique et autres manifestations neuro-oculaires</p>
<p>Manifestations dermatologiques :</p> <p>Éruption pur purique ou maculopapuleuse, érythème noueux, panniculite nodulaire</p>
<p>Manifestation rhumatologiques :</p> <p>Arthralgies, arthrites des petites articulations, arthrites des grosses articulations (genoux, hanches), ostéoarthrite</p>

Tableau V: Manifestations cliniques exceptionnelles (< 1 %) rapportées dans la fièvre aiguë[116].

Rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë
Manifestation hématologiques : Hémophagocytose, anémie hémolytique, purpura thrombopénique auto-immun, syndrome de Evans, anémie hypoplasique transitoire, nécrose médullaire
Manifestations endocriniennes : Thyroïdite, syndrome de sécrétion inapproprié d'ADH
Manifestations digestives : Pancréatite, gastroentérite, cholécystite aiguë alithiasique, panniculite mésentérique
Manifestations ganglionnaires et spléniques : Lymphadénopathie imitant le lymphome, rupture splénique, manifestations associées à des anticorps anti phospholipides, glomérulonéphrite membrano proliférative, manifestations thromboemboliques (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire), Orchite, épididymite

2 Forme chronique

La fièvre Q chronique est définie comme une infection durant plus de six mois[104]et survient chez 1 à 5% des patients. Elle peut se révéler des mois, voire des années après l'infection aiguë chez des personnes initialement symptomatiques ou non, ou bien survenir dans la prolongation d'une infection aiguë. Les patients à risque de forme chronique sont les sujets avec des antécédents de valvulopathies (prothèses aortiques), des comorbidités ou une immunodépression, ainsi que les femmes enceintes[2].

La fièvre est moins fréquente, parfois récurrente ou absente. Différents tableaux cliniques sont retrouvés avec une prévalence hétérogène comme résumé dans le tableau ci-dessous :

Tableau VI: Prévalence des différentes formes de fièvre Q chronique[65].

Formes	Nombre de cas identifiés (n = 313)	Fréquence(%)
Endocardite	229	73
Infection vasculaire	25	8
Grossesse (mère et nourrisson)	20	6
Hépatite chronique	8	3
Infection ostéo-articulaire	7	2
Péricardite chronique	3	1
Adénopathies	1	<1
Pseudotumeur splénique	1	<1
Pseudotumeur pulmonaire	1	<1
Neuropathie chronique	1	<1
Pas de foyer identifié	6	2

2.1 Endocardite

L'endocardite survient jusqu'à 20 ans après une fièvre Q aiguë, chez les patients présentant des facteurs de risque : lésions valvulaires préexistantes ou porteurs de valves prothétiques, immunodépression (cancer, corticothérapie, syndrome d'immunodéficience humaine hémodialysés, splénectomisés, femmes enceintes).

Les endocardites à *C. burnetii* représentent environ 5 % (3 % à 15 %) des endocardites infectieuses, et près de la moitié de l'ensemble des endocardites à hémocultures négatives[117].

Elles se manifestent par des signes peu spécifiques : fébricule fluctuante pouvant être séparée par des intervalles de température normale, asthénie et amaigrissement, syndrome inflammatoire inexplicé, discrète cytolysé hépatique, frissons, sueurs nocturnes. Dans les formes de diagnostic tardif peuvent être associés des signes de dysfonction valvulaire, d'insuffisance cardiaque ainsi qu'une hépatomégalie, une splénomégalie, un purpura ou un hippocratisme digital.

Les manifestations emboliques peuvent impliquer la vascularisation cérébrale, rénale, les artères du bras ou de la jambe.

L'évolution peut se dérouler sur plusieurs mois, voire parfois plusieurs années. Les signes d'insuffisance cardiaque apparaissent en l'absence de traitement. Les valves mitrale et aortique sont les plus souvent atteintes, mais les atteintes pluri valvulaires sont souvent constatées en cas de contrôle post-mortem.

La caractéristique la plus frappante de l'endocardite à *C. burnetii* est le fait que les végétations valvulaires sont le plus souvent absentes, de petites tailles présentes que dans 30 % des cas, ce qui fait toute la difficulté du diagnostic.

L'endocardite est la forme la plus sévère et souvent mortelle de fièvre Q chronique (25 à 60% en absence de traitement) mais le pronostic s'est amélioré du fait d'un diagnostic plus précoce[118].

Le point fondamental est d'évoquer systématiquement le diagnostic en cas d'endocardite infectieuse à hémoculture négative puisque, dans deux études de 1995 et 2005, la fièvre Q en était la première cause (46 et 48 %)[117].

Tableau VII: Résultats de l'échographie Trans-thoracique et Trans-œsophagienne dans l'endocardite de la fièvre Q[119].

Auteurs	Pays	Nombre	Végétations valvulaires(%)
Brouqui, et coll	France (1982-1990)	57	7/57 (12,5 %)
Siegman-Igra, et coll	Israël	35	9/35 (26 %)
Raoult, et al.	France (1985-1998)	229	97/194 (50 %)
Sanchez-Recalde, et coll	Espagne	20	8/20 (40 %)
Auzary, et coll	France	6	6/6 (100 %)
Fenollar, et coll	France	3	2/3 (66 %)
Scott, et coll	U.S.A	7	3/7 (43 %)
Kokkini, et coll	Grèce	5	2/5 (40 %)
Million, et coll	France (1983-2006)	104	29/104 (28 %)

2.2 Infection vasculaire

Les infections vasculaires sont également très fréquentes et de très mauvais pronostic sans traitement car elles peuvent se compliquer de fistules vasculo-digestives[120] ou de spondylodiscites[121]. Elles surviennent principalement sur les anévrismes préexistants et les prothèses vasculaires.

2.3 Syndrome de fatigue chronique

Une asthénie prolongée ou « syndrome de fatigue chronique » caractérisée par une fatigue, des sueurs et une vision trouble persistant pendant plusieurs années après l'infection aiguë a été rapportée en Angleterre associée à une dyspnée d'effort[122] et en Australie où elle était plutôt associée à une lymphadénopathie douloureuse, des myalgies et des arthralgies[123]. Elle pourrait concerner jusqu'à 42% des sujets infectés.

Le syndrome de fatigue post-infectieux après une fièvre Q aiguë comporte des éléments communs avec le syndrome de fatigue chronique (ou encéphalomyélite myalgique), dont les sueurs nocturnes, les douleurs musculosquelettiques, les troubles de l'humeur et du sommeil et la diminution de la libido.

Il s'en distingue néanmoins par un sexe ratio déséquilibré en faveur des hommes (alors que ce sont les femmes classiquement touchées par le syndrome de fatigue chronique), des sujets d'indice de masse corporelle plus élevé, un niveau d'activité et des plaintes somatiques plus importantes que dans le syndrome de fatigue chronique, enfin par l'absence de trouble cognitif ou comportemental associé, au premier plan de ce dernier[124].

Son éventualité serait directement liée à l'intensité de l'épisode infectieux aigu. Son poids économique a fait proposer une vaccination systématique des employés d'abattoir en Australie et motive actuellement un essai clinique sur la tétracycline au long cours dans cette indication[125].

C'est la séquelle la plus fréquente de l'infection. Elle représente un réel problème psychosocial.

2.4 Autres manifestations de la fièvre Q chronique

D'autres infections persistantes plus rares mais classiques ont été rapportées comme des infections ostéo-articulaires avec ou sans matériel[121], des pseudotumeurs pulmonaires[126], des lymphadénites, ou des hépatites chroniques pouvant évoluer jusqu'à la cirrhose[116].

Des formes plus rares ont été rapportées : des cas de péricardite chronique de fibrose interstitielle pulmonaire, de pseudotumeur splénique, d'amylose, de cryoglobulinémie mixte, de lymphadénite persistante et de présentation pseudo-lymphomateuse.

3 Chez la femme enceinte

L'infection de la femme enceinte est le plus souvent asymptomatique. La fièvre Q chez la femme enceinte est associée à un risque fœtal et maternel immédiat. C'est pourquoi une sérologie systématique doit être proposée en cas de fièvre ou lors d'un accouchement anormal dans les zones à forte prévalence.

Les complications obstétricales sont l'avortement spontané, le retard de croissance intra-utérin, la mort fœtale in utero, l'oligoamnios, et l'accouchement prématuré [127]. L'absence de traitement conduit au risque de réactivations lors des grossesses ultérieures associées à des avortements à répétitions et au risque d'évolution vers une endocardite chez la mère[103].

Bien que la transmission intra-utérine de *C. burnetii* ait été documentée, les conséquences de la fièvre Q congénitale sont mal connues[102].

L'allaitement est déconseillé chez la femme atteinte de fièvre Q aiguë ou chronique car une transmission est possible[128].

4 Chez l'enfant

La fièvre Q chez les enfants a été rarement signalée et publiée, les données sont limitées, en particulier les cas remplissant critères de diagnostic standard pour la fièvre Q chez les enfants décrit par Maltezou et Raoult[56].

Cependant, il est important de se souvenir que les enfants ont souvent un contact beaucoup plus étroit avec animaux domestiques et autres animaux que les adultes. De plus, il y a la possibilité d'une infection intra-utérine, péripartum et l'infection au moyen d'allaitement maternel[128].

Les manifestations cliniques les plus prédominantes, les signes et symptômes trouvés dans la fièvre Q aiguë chez les enfants sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau VIII: Les manifestations cliniques de Q aiguë et chronique fièvre chez les enfants[129].

Fièvre Q aiguë	Fièvre Q chronique
<p>Principaux manifestations cliniques : Fièvre autolimitée</p> <p>Symptômes gastro-intestinaux</p> <p>Rash</p>	<p>Principaux manifestations cliniques :</p> <p>Ostéomyélite (chronique multifocal récurrent ostéomyélite)</p> <p>Endocardite</p>
<p>Manifestations moins communes :</p> <p>Symptômes respiratoires</p> <p>Symptômes hépatiques</p> <p>Symptômes neurologiques</p> <p>Symptômes cardiovasculaire</p>	

5 Chez l'immunodéprimé

Chez les immunodéprimés, l'infection peut parfois être très ancienne et peut être réactivée à l'occasion d'une diminution des défenses immunitaires. Les états d'immunodépression peuvent favoriser le développement de *C. burnetii*.

La maladie se manifeste comme une forme chronique. La séroprévalence de la fièvre Q semble plus élevée chez les patients séropositifs pour leVIH que dans la population générale, ce qui suggère une transmission interhumaine sexuelle ou sanguine, par l'intermédiaire des seringues contaminées[130].

V DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Du fait du grand polymorphisme de la maladie et de l'absence de signes ou de lésions pathognomoniques, les méthodes de diagnostic directes et indirectes sont incontournables pour poser un diagnostic de fièvre Q.

En pratique courante, le diagnostic repose davantage sur la sérologie à partir d'une prise de sang plutôt que sur la recherche du germe infectant. La détection moléculaire d'acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien par réaction en chaîne par polymérase (PCR) est de plus en plus utilisée et vient désormais souvent compléter la sérologie. Plusieurs types d'échantillons sont possibles selon le contexte clinique (sang, débris fœtaux ou placentaires, LCR, lait).

Il faut savoir que la culture est techniquement difficile et n'est pas disponible en routine dans la plupart des laboratoires de microbiologie. De plus, la sérologie seule ne suffit pas à faire un diagnostic de fièvre Q. Il faut impérativement lui associer les éléments cliniques ainsi que le contexte épidémiologique. Les cliniciens ne doivent pas négliger les signes biologiques non spécifiques qui peuvent accompagner la maladie de manière inconstante.

1 Diagnostic non spécifique

1.1 Bilan biologique de base

Quel que soit le tableau clinique, le bilan biologique de base comporte le plus souvent une :

- Numération formule sanguine qui montre souvent une thrombopénie
- Bilan inflammatoire qui comporte une vitesse de sédimentation (VS) souvent élevée et une protéine C réactive (CRP)
- Bilan hépatique qui montre élévation des enzymes hépatiques

Dans l'infection chronique, l'hypergammaglobulinémie peut être utile pour le diagnostic, surtout si elle est supérieure à 50% de la fraction protéique. Elle est corrélée avec la durée d'évolution de la maladie jusqu'au diagnostic.

Des marqueurs de l'auto-immunité sont également classiques; le facteur

rhumatoïde[31], les anticorps anti-muscle lisse, anti-mitochondries[131], les anticorps anti-nucléaires, une cryoglobulinémie, des anticoagulants lupiques et les anticorps anti-phospholipides, et surtout les anticorps anti-cardiolipine[132].

Tableau IX: Anomalies biologiques non spécifiques chez 477 patients atteints de fièvre Q aiguë[65].

Caractéristiques paracliniques	Fréquence (%)
Thrombopénie (< 150 G/l)	35
Augmentation des enzymes hépatiques (> 2N)	62
Augmentation de la VS (> 20mm à la première heure)	55

1.2 Anomo-pathologie

L'analyse anatomopathologique des tissus osseux, myocardique ou ganglionnaire de l'infection aiguë montre un aspect granulomateux peu spécifique. En revanche, un aspect caractéristique en « beignet » est retrouvé dans l'hépatite de la fièvre Q aiguë formé par un granulome centré par une vacuole entourée d'un anneau fibrinoïde.

Dans l'infection chronique, les biopsies ne présentent pas de granulome, mais une grande vacuole contenant *C. burnetii* peut être mise en évidence dans les tissus infectés tels que les valves cardiaques, le foie ou les anévrismes[31].

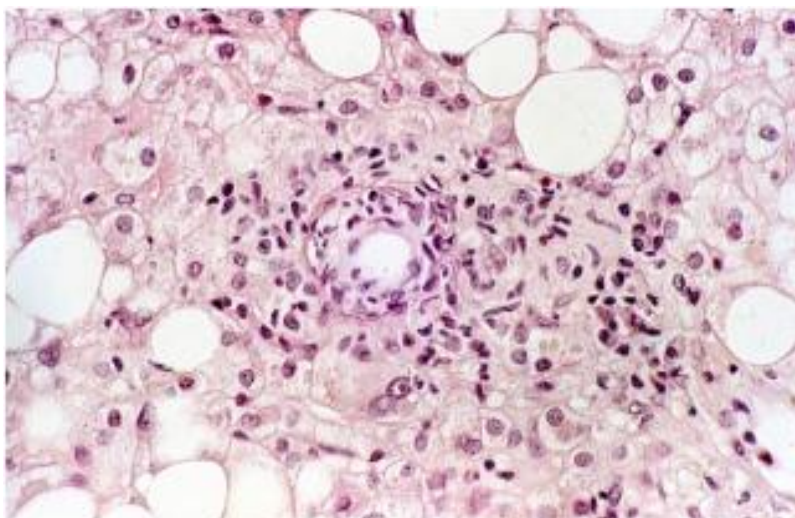


Figure 16:Atteinte hépatique au cours d'une fièvre Q aigue. Granulome inflammatoire intra parenchymateux centré par une vacuole lipidique réalisant la classique « image en beignet»[3].

2 Diagnostic spécifique

2.1 Diagnostic bactériologique direct

2.1.1 Prélèvements

C. burnetii est une maladie très infectieuse. Ainsi, seules les laboratoires de biosécurité de niveau 3 et un personnel expérimenté sont autorisés à manipuler les prélèvements contaminés et cultiver ce microorganisme à partir d'échantillons.

La recherche de *C. burnetii* peut se faire à partir de prélèvements tels que le sang, le LCR, la moelle osseuse, biopsie de valve cardiaque, anévrisme vasculaire ou greffe, biopsie osseuse, biopsie hépatique, lait, placenta, échantillons fœtaux en cas d'avortement.

Tous les prélèvements, devraient être conservés à -80°C avant le test et être expédiés sur de la neige carbonique au laboratoire de diagnostic.

2.1.2 Culture

Bien que la culture ne soit généralement pas requise pour le diagnostic, il est utile lorsque de nouvelles présentations cliniques ou situations épidémiologiques atypiques associées à une infection à *C. burnetii* sont produites. Elle est aussi d'une importance primordiale

pour construire des collections de souches à aider d'autres recherches.

L'OIE (Office International des Epizooties) classe *C. burnetii* parmi les pathogènes de groupe 3. Ce classement oblige donc la réalisation des cultures de la bactérie dans des laboratoires équipés d'un niveau de protection biologique 3 et les techniques sont longues.

Il existe trois techniques de culture : par inoculation à un animal de laboratoire, sur œuf embryonné, ou sur culture cellulaire en tubes bijoux qui est la plus sensible.

L'isolement de *C. burnetii* peut être effectué sur deux types de cellules : HEL et des fibroblastes de souris (cellules L929) en utilisant la technique centrifugation Shell Vial[133]. Les monocouches cellulaires dans des flacons en coquille sont inoculés avec 1 ml de spécimen clinique et centrifugé pendant 1 h pour améliorer attachement et pénétration de *C. burnetii* dans les cellules. Les monocouches inoculées sont incubées à 37°C dans 5% de CO₂ pendant 5-7 jours.

La Compréhension des voies métaboliques de *C. burnetii* a conduit au développement d'un milieu axénique, à savoir Complex *Coxiella* Medium, qui soutient l'activité métabolique de *C. burnetii*[134].

Ce milieu axénique a ensuite été raffiné à sa formulation de troisième génération pour donner le Citrate cystéine milieu acidifié (ACCM). Il a un pH bas de 4,75 et la culture nécessite conditions spécifiques de l'atmosphère micro aérophile de 5% de CO₂ et 2,5% d'O₂ obtenus par l'utilisation d'un incubateur à deux gaz.

La formule de deuxième génération, ACCM-2, a occasionnellement été utilisé pour l'isolement direct de *C. burnetii* in vivo. ACCM-2 ou ACCM-1 ne peuvent pas soutenir la croissance de toutes les souches de *C. burnetii*.

La culture axénique est plus fréquemment utilisée pour l'amplification des bactéries lors de la culture cellulaire. Il en existe également un autre milieu axénique : le Verocelle extract-base medium[135].

2.1.3 Identification biochimique

Lorsqu'une croissance bactérienne est détectée, La détection de *C. burnetii* dans les cellules est réalisée par examen microscopique après coloration. L'organisme apparaît comme des tiges courtes qui ne sont pas colorées au Gram mais visible après coloration de Giemsa ou Gimenez[136].

C. burnetii est caractérisée par un très grand nombre de fines bactéries Cocco bacillaires colorées en rose sur un fond bleu ou vert. Elles peuvent parfois être difficiles à détecter en raison de leur petite taille, mais ceci est généralement compensé par leur grand nombre ; souvent des inclusions dans les cellules hôtes apparaissent comme des masses rouges sur fond bleu ou vert.

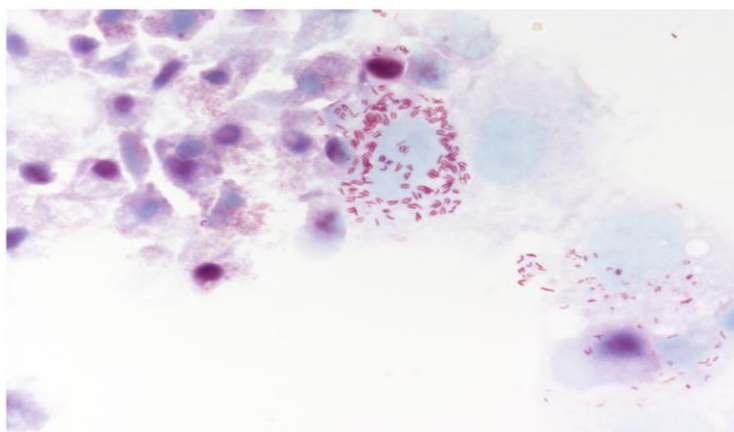


Figure 17: *C. burnetii*: coloration de Gimenez[137].

L'identification de *C. burnetii* se fait également par immunofluorescence indirecte en utilisant les anticorps poly clonal ou monoclonal anti-*C. burnetii* conjugués à l'isothiocyanate de fluorescéine. La détection par des anticorps peut être confirmée par PCR réalisée sur le surnageant de fiole de coque.

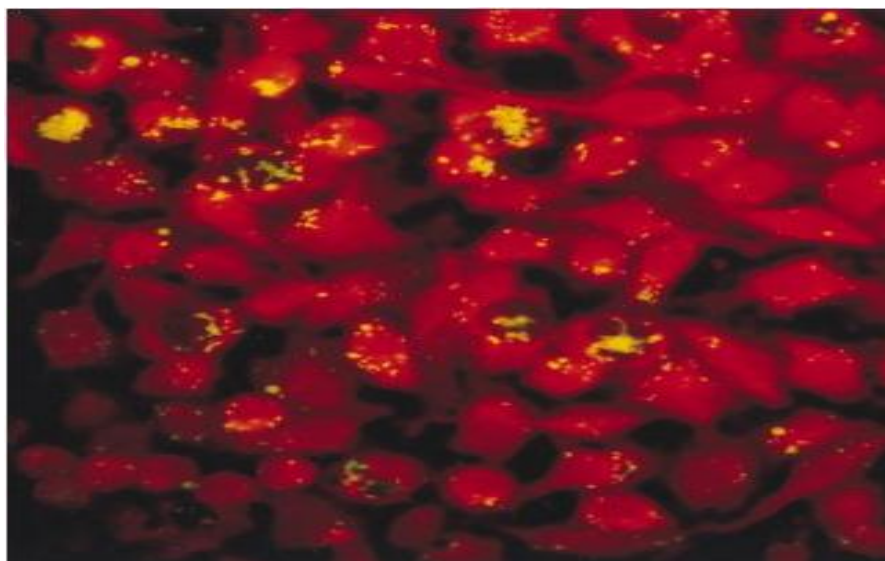


Figure 18: Culture de cellules de fiole de coquille: immunofluorescence indirect incorporant anticorps monoclonal anti-*C. burnetii* conjugués à l'isothiocyanate de fluorescéine. Les isolats de *C. burnetii* apparaissent comme des bâtonnets courts [31].

2.1.4 Réaction en chaîne par polymérase

L'amplification génomique est très sensible et spécifique pour la mise en évidence et l'identification de *C. burnetii*.

2.1.4.1 Principe :

La PCR est une technique d'amplification d'ADN in vitro. Elle permet d'obtenir un très grand nombre de copies d'une séquence d'ADN choisie.

Chaque cycle de PCR est constitué de trois étapes :

- Une dénaturation de l'ADN par chauffage pour séparer les 2 brins qui le composent.
- Une hybridation des amorces aux extrémités de la séquence recherchée.
- Une élongation grâce à l'action d'une ADN polymérase.

Ce cycle est répété un grand nombre de fois pour obtenir une multiplication exponentielle de la séquence d'ADN cible.

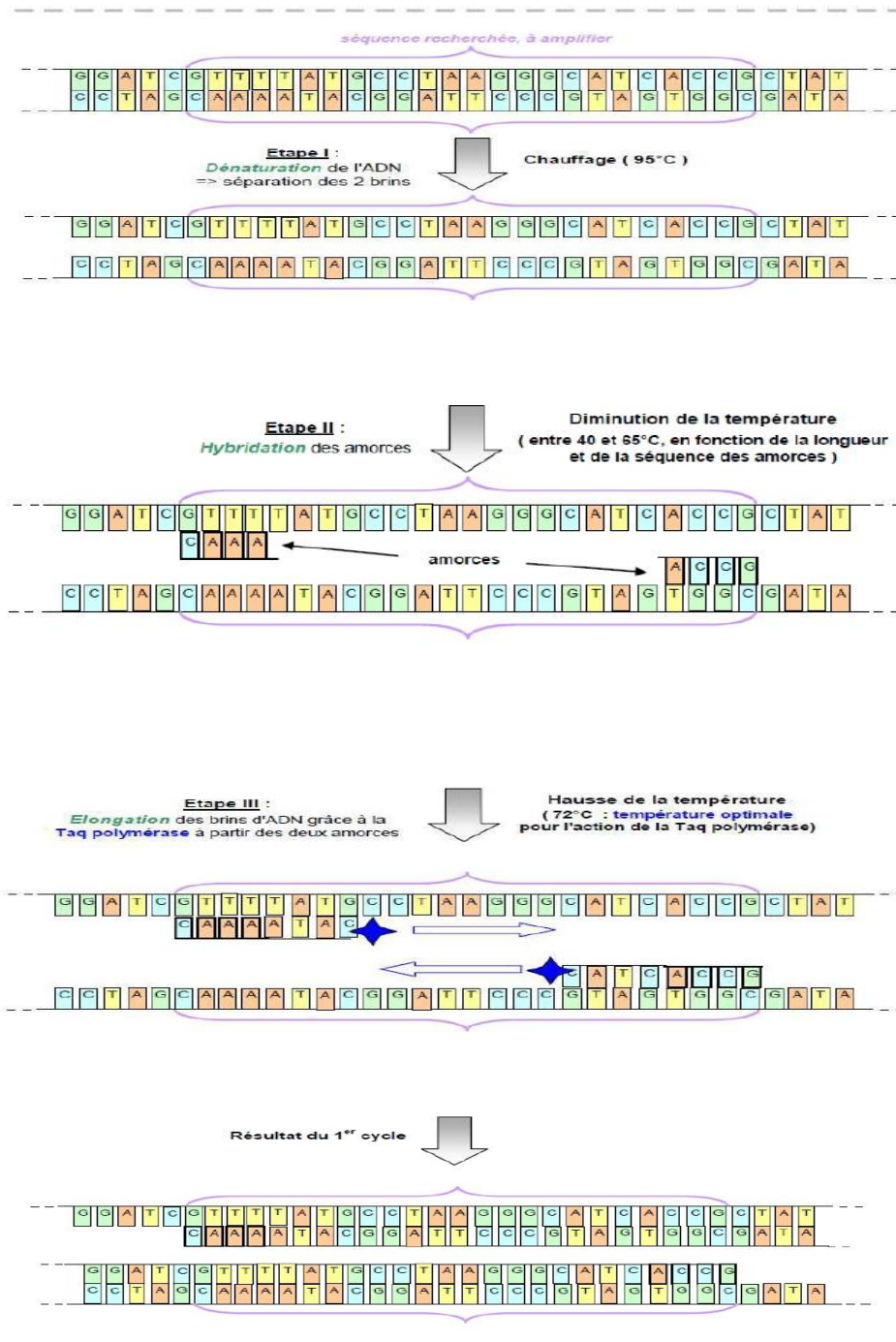


Figure 19: Schéma illustrant les différentes étapes de la PCR [138].

Une méthode quantitative a été élaborée c'est la PCR en temps réel dont le principe repose sur la possibilité de suivre la quantité d'ADN présente dans la réaction à tout instant et non à la fin de la PCR en utilisant des sondes fluorescentes.

2.1.4.2 Technique

La PCR pour la mise en évidence et l'identification de *C. burnetii* fait divers échantillons : sang prélevé sur tube Ethylènediaminetetraacétique (EDTA), cultures cellulaires, biopsies tissulaires inclus en paraffine ou congelées à – 80 °C. Plusieurs sets d'amorces et de sondes ciblant différents gènes sont utilisables.

Tableau X: Gènes et amorces dérivées disponibles pour l'amplification par PCR de *C. burnetii*[31].

Gene	Séquences
16S rRNA	16S1 (59-CTC CTG GCG GCG AGA GTG GC-39) 16S2N (59-GTT AGC TTC GCT ACT AAG AAG GGA ACT TCC C-39)
23S rRNA	976F (59-AGG TCC TGG TGG AAA GGA ACG-39)1446R (59-TCT CAT CTG CCG AAC CCA TTG C-39)
16S-23S rRNA internal transcribed spacer	16SF (59-TTG TAC ACA CCG CCC GTC A-39) 23SR (59-GGG TT (CGT) CCC CAT TCG G-39) 16SS (59-GAA GTC GTA ACA AGG TA-39) 23SS (59-TCT CGA TGC CAA GGC ATC CAC C-39)
Superoxidedismutase	CB1 (59-ACT CAA CGC ACT GGA ACG GC-39) CB2 (59-TAG CTG AAG CCA ATT CGC C-39)
Plasmid QpRS	QpRS01 (59-CTC GTA CCC AAA GAC TAT GAA TAT ATC-39) QpRS02 (59-CAC ATT GGG TAT CGT ACT GTC CCT-39)
Plasmid QpH1	QpH11 (59-TGA CAA ATA GAA TTT CTT CAT TTT GAT-39) QpH12 (59-GCT TAT TTT CTT CCT CGA ATC TAT GAA T-39)
cbbE	G4131 (59-CTG ATG TGT CAA GTA ATG TCG G-39) G4132 (59-CTT CAT GGT TAT GAT TCT GCG-39)
htpAB	Trans1 (59-TAT GTA TCC ACC GTA GCC AGT C-39) Trans2 (59-CCC AAC AAC ACC TCC TTA TTC-39)

Plusieurs gènes peuvent être amplifiés. Actuellement, deux gènes spécifiques, le gène IS1111, et le gène IS30a, sont amplifiés par une technique de PCR quantitative en temps réel qui est la plus performante.

La séquence IS1111 existe au moins en 19 exemplaires dans le génome de certaines souches comme *C. burnetii* Nine Mile I et permet un dépistage extrêmement sensible.

Des techniques de PCR nichée utilisant une amorce du gène com1 codant une protéine de surface de 27 kDa peuvent être utilisées sur le sérum chez l'homme avec une bonne sensibilité et une bonne spécificité, en particulier au cours des phases très précoces, avant l'apparition des anticorps[139].

Ces techniques sont mises à profit aussi bien dans les formes aiguës qu'au cours des manifestations de fièvre Q chronique, ainsi que dans l'exploration d'épidémies[140].

L'immuno-PCR ultra-sensible (iPCR) combinant la PCR à la méthode immunoadsorption par enzyme liée (ELISA) est une méthode prometteuse pour un diagnostic précoce de fièvre Q aiguë[141].

2.1.5 Hybridation in situ fluorescence

L'hybridation de sonde ADN ou ARN spécifique de *C. burnetii* par fluorescence in situ sur les tissus fixés est une technique extrêmement nouvelle et prometteuse.

L'hybridation d'une sonde ARN a l'avantage d'être le reflet d'une bactérie viable. Cette technique a une spécificité excellente car elle permet de visualiser l'hybridation de la sonde en même temps que l'immunofluorescence.

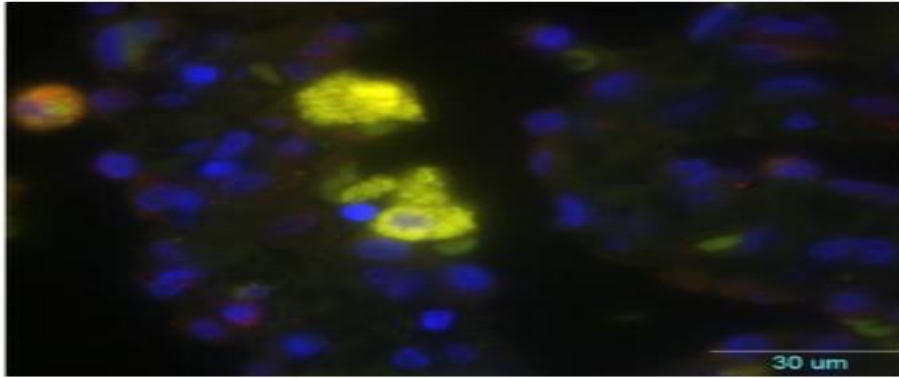


Figure 20: Détection par fluorescence de l'hybridation « in situ » d'une sonde ARN spécifique du gène de l'ARNr 16S de *C. burnetii* au sein d'une pseudotumeur pulmonaire [142].

2.1.6 Immunohistochimie

L'immunohistochimie est typiquement négative sur les granulomes de la fièvre Q aiguë, témoignant de l'efficacité de la réponse immunitaire. Au contraire, elle est le plus souvent positive dans les infections persistantes comme l'endocardite témoignant d'une inefficacité du système immunitaire pour contrôler la bactérie. Les bactéries sont détectées dans le cytoplasme des macrophages grâce à un anticorps monoclonal anti-*C. burnetii*.

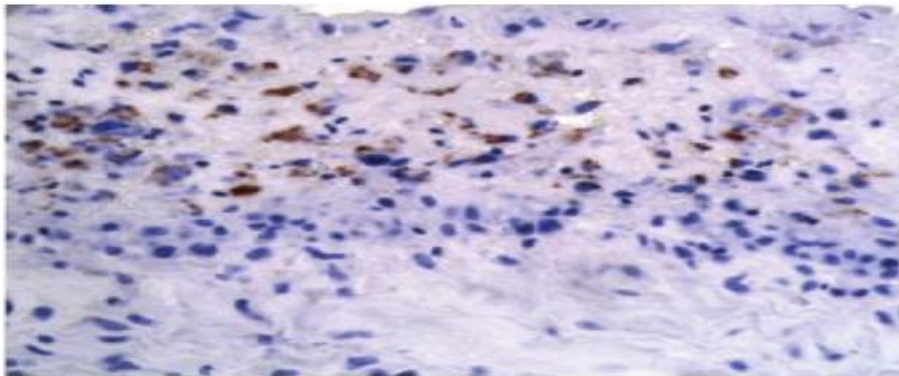


Figure 21: Détection immunohistochimique de *C. burnetii* dans une valve cardiaque réséquée pour endocardite infectieuse au cours d'une fièvre Q [142].

2.2 Diagnostic bactériologique indirect

2.2.1 Sérologie

La sérologie reste actuellement la méthode diagnostique la plus utilisée. Elle peut être réalisée en routine par tout laboratoire et permet un dépistage dans toute situation évocatrice de fièvre Q.

Plusieurs méthodes ont été décrites: micro agglutination[143], fixation du complément[144], immunofluorescence indirecte (IFI)[145], dosage ELISA[146], hémolyse indirecte test[147], immunoempreinte par points, et Western blot[148], radio-immunoassay[149], adsorption croisée. La plupart des techniques ont été abandonnés au profit de l'IFI.

Les techniques commercialisées et utilisables en routine sont l'IFI et la fixation du complément qui manque de sensibilité et de spécificité[150]. De plus les anticorps (Ac) fixant le complément apparaissent tardivement par rapport à l'IFI.

Pour ELISA les résultats sont comparable à ceux de l'IFI mais l'absence de kits commerciaux rend l'utilisation uniquement expérimentale (étude épidémiologique)[31, 151].

2.2.1.1 Prélèvement

La sérologie se fait à partir du sang prélevé dans un tube EDTA ou citrate de sodium et la couche leucocytaire devrait être enregistrée pour l'amplification de gène. Le sang total doit être conservé à 4°C.

2.2.1.2 Immunofluorescence indirect

Actuellement, l'immunofluorescence est la méthode de référence pour le sérodiagnostic de la fièvre Q[47] ayant les meilleures sensibilité et spécificité.

L'antigène utilisé est la souche de référence Nine Mile de phase II cultivée sur fibroblastes de souris L929, tandis que les antigènes de phase I sont obtenus à partir des rates de souris inoculées avec organismes de phase II[152]. Cette méthode de préparation a été démontrée pour donner des antigènes avec la plus haute sensibilité pour la détection d'anticorps de *C. burnetii*.

Dans certains laboratoires, ils utilisent une technique de micro immunofluorescence, qui nécessite très petites quantités d'antigènes. Les sérums sont dilués dans un tampon de phosphate solution saline avec 3% de lait en poudre écrémé pour éviter fixation non spécifique d'anticorps.

Cette méthode est utilisée pour déterminer les anticorps dirigés contre les antigènes de phase I et II de l'Immunoglobuline (Ig) G, de l'IgM et d'IgA. Cependant, les résultats des tests peuvent être confondus par la présence d'un facteur rhumatoïde. Ainsi, un facteur rhumatoïde absorbant est utilisé pour éliminer les IgG avant la détermination des IgM et des IgA[152].

Le choix d'un seuil négatif de titre dépend de la source, de la pureté de l'antigène et de la quantité de stimulation de l'antigène de fond dans la population à être étudié. Une dilution de 1:50 est utilisée comme première dilution positive.

Le dépistage est réalisé avec des anti-immunoglobulines antiphase II avec une dilution de 1:50 pour les sérums testés. Les Sérums positifs sont ensuite dilués en série et testés pour la présence d'antiphase I et II IgG, IgM et IgA.

La séroconversion est habituellement détectée 7 à 15 jours après l'apparition des symptômes cliniques. Environ 90% des patients ont des anticorps détectables à la troisième semaine[31].

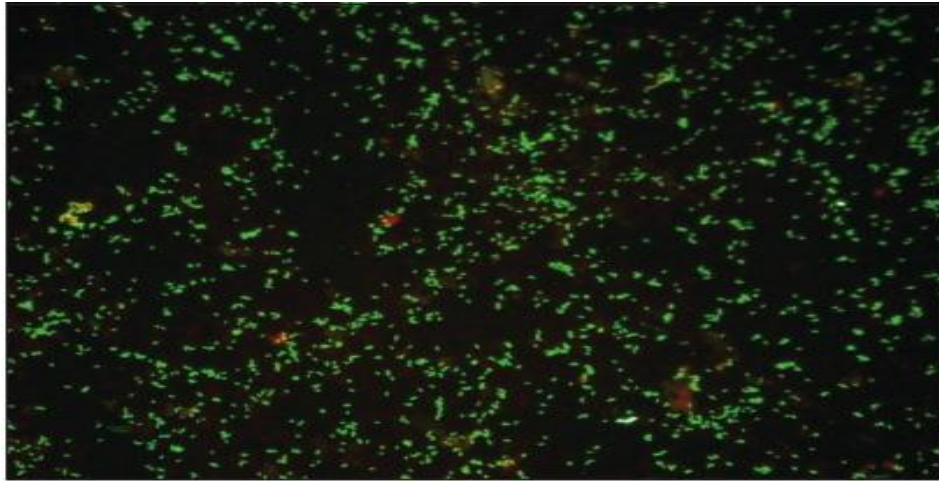


Figure 22: Réaction sérologique positive par IFI (Bactéries *C. burnetii* fluorescentes) [153].

2.2.1.3 Fixation du complément

La fixation du complément est très spécifique, bien qu'il soit moins spécifique que l'immunofluorescence, mais il manque de sensibilité[144].

Les sérums sont inactivés par la chaleur avant de tester les antigènes de phase II[154]. Cette méthode détecte les deux anticorps antiphase I et II.

Cependant, un phénomène de pro zone peut être présent avec des échantillons de sérum de patients atteints de fièvre Q chronique, et ce phénomène pourrait entraîner un test faussement négatif. Il prend également plus de temps que le test d'immunofluorescence[155].

L'interprétation des résultats nécessite des échantillons de sérum en phase aiguë et en phase de convalescence. La séroconversion est détectée plus tard par le test de fixation du complément que par le test d'immunofluorescence ou ELISA (entre 10 et 20 jours après l'apparition des symptômes)[144].

2.2.2 Interprétation des résultats des tests sérologiques.

La valeur des résultats positifs et négatifs est affectée par la prévalence de la maladie, créant un certain degré de stimulation de l'antigène dans la population étudiée[156].

Un test de diagnostic doit être très sensible, un test de séroépidémiologie doit être très

spécifique pour prévenir les résultats faussement positifs dus aux anticorps à réaction croisée. La variation antigénique de *C. burnetii* est extrêmement utile pour différencier les maladies aiguës et chroniques.

Dans la fièvre Q aiguë, les anticorps aux antigènes de phase II prédominent, et leur titre est plus élevé que le titre d'anticorps de phase I.

Comme avec beaucoup d'autres maladies infectieuses, les anticorps IgM sont les premiers à apparaître. D'autre part, dans les formes chroniques de la maladie, telles que l'endocardite, les anticorps antiphase I élevés sont détectés uniformément.

Comme valeurs de coupure dans le test d'immunofluorescence, Tissot-Dupont et coll[152] recommandent des titres d'IgG antiphase II ≥ 200 et des titres d'IgM antiphase II ≥ 50 pour le diagnostic de la fièvre Q aiguë et des titres d'IgG antiphase I ≥ 800 pour le diagnostic de la fièvre Q chronique. Ils ont également démontré que les titres d'IgA antiphase I n'ont pas contribué au diagnostic de la fièvre Q chronique.

Récemment, il a été montré qu'une IgG antiphase I $\geq 1: 800$ était associée au diagnostic de la fièvre Q en cas d'une endocardite, et donc les critères de Duke ont été modifiés pour le diagnostic de l'endocardite de la fièvre Q afin d'inclure une hémoculture positive pour *C. burnetii* et un titre d'IgG de phase I $\geq 1: 800$ comme critères majeurs pour le diagnostic de l'endocardite de la fièvre Q [157].

Un titre de fixation du complément de 1:40 est un diagnostic pour la fièvre Q aiguë [158], tandis qu'un titre de 1: 200 d'anticorps à la phase I est pour le diagnostic de la fièvre Q chronique [155].

Avec l'ELISA, on trouve une augmentation plus importante de la réponse immunitaire humorale à *C. burnetii*. Pour Waag et coll [159] les valeurs seuils proposées sont : $\geq 1,024$ pour les IgG antiphase II, ≥ 512 pour l'IgM antiphase II et ≥ 128 pour l'IgG antiphase I et anticorps IgM.

Tableau XI: Interprétation des résultats sérologiques de *C. burnetii*. Les titres sérologiques rapportés dans le tableau sont des exemples caractéristiques des réponses anticorps observées au cours de la fièvre Q[105].

Micro-immunofluorescence						Réaction de fixation du complément		Interprétation
Antiphase II			Antiphase I			Antiphase II	Antiphase I	
IgG	IgM	IgA	IgG	IgM	IgA			
400	200	50	50	200	0	$\geq 1 : 40$	0	Forme aiguë
400	100	0	0	0	0			Forme aiguë
400	0	0	200	0	0	1 : 1	0	Forme aiguë guérie
100	0	0	100	0	0			Cicatrice sérologique
3200	0	800	3200	0	800	$\geq 1 : 200$	$\geq 1 : 200$	Forme chronique
6400	800	400	6400	800	400			Forme chronique

Tableau XII:Sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive des tests sérologiques de micro-immunofluorescence et ELISA utilisés pour le diagnostic de fièvre Q[105].

Test	Forme de la maladie	Titre d'anticorps	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative
Micro-Immuno-Fluorescen-Ce	Aiguë	Antiphase II : IgG \geq 1 : 200 IgM \geq 1 : 50	58,4 %	100 %	100 %	94 %
	Chronique	Antiphase I : IgG \geq 1 : 1600	100 %	100 %	100 %	100 %
EIISA	Aiguë	Antiphase II : IgG \geq 1 : 1024 IgM \geq 1 : 512	80 % 84 %	> 99%	Non déterminé (ND)	ND
	Aiguë (dépistage)	Antiphase II : IgG \geq 1 : 128 IgM \geq 1 : 128	ND	97,3-98,7%	ND	ND

Les graphiques ci-dessous illustrent les cinétiques d'anticorps et phases de positivité des différents tests dans le cas de fièvre Q aiguë ou chronique :

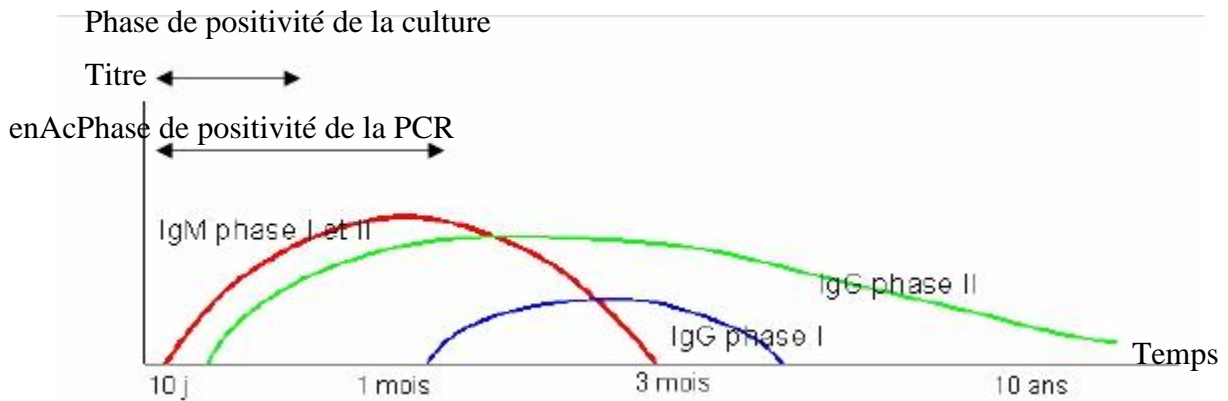


Figure 23: Cinétique des anticorps et phase de positivité de la culture et de la PCR lors d'une fièvre Q aiguë d'après le centre national de référence (CNR) des rickettsies [160].

En cas de fièvre Q aiguë, la PCR est souvent négative quand les titres en anticorps sont élevés. La PCR et la culture ne sont positives qu'en phase très précoce de l'infection.

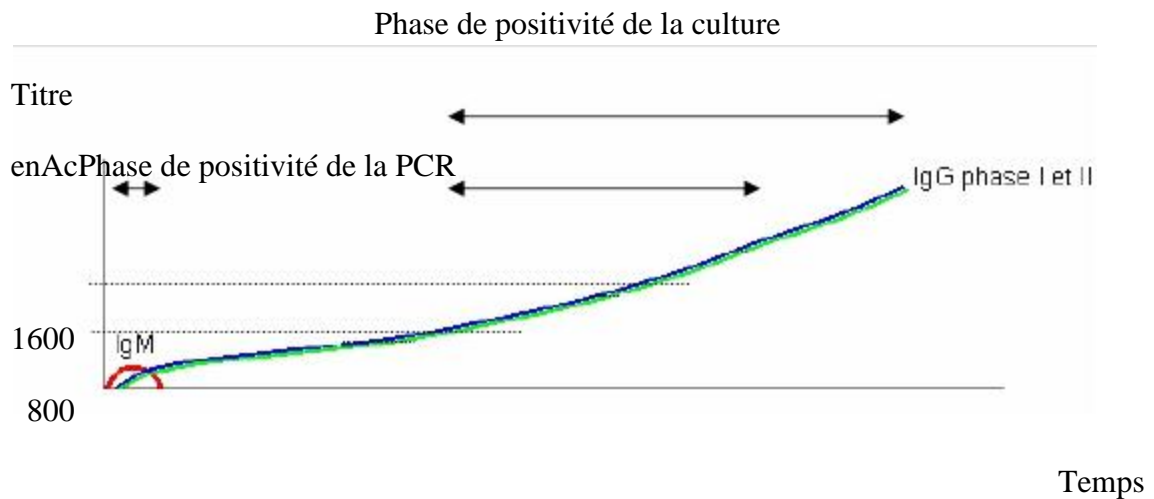


Figure 24: Cinétique des Ac et phase de positivité de la PCR lors d'une fièvre Q chronique d'après le CNR des rickettsies [160].

3 Intérêt de la Tomographie par émission de positons

La sensibilité de la tomographie par émission de positons (PET-SCAN) dans la détection de l'infection est élevée, en particulier pour les infections vasculaires. Il peut également être utile de guider une biopsie microbiologique pour apaiser les doutes qui subsistent.

Le PET-scan peut mettre en évidence des fixations du radio traceur au niveau d'une valve cardiaque native ou prothétique (endocardite), d'une prothèse vasculaire ou d'un anévrisme aortique (infection vasculaire), au niveau ostéo-articulaire (ostéomyélite, arthrite) où il peut mettre en évidence des micro anévrismes (anévrismes mycotiques d'une endocardite).

Le PET-scan a été utilisé avec succès pour le diagnostic de la fièvre Q aiguë et des infections persistantes. Une fièvre aiguë ganglionnaire a été diagnostiquée sur une hyperfixation d'un ganglion mésentérique, régressif après traitement par antibiothérapie[161].

Des diagnostics d'infections persistantes ont été posés grâce au PET-scan : des endocardites[101], des infections vasculaires[162] et des infections ostéo-articulaires avec ou sans matériel[163].

C'est pourquoi le PET-scan fait partie intégrante des critères diagnostics d'endocardite et d'infections vasculaires à *C. burnetii*.

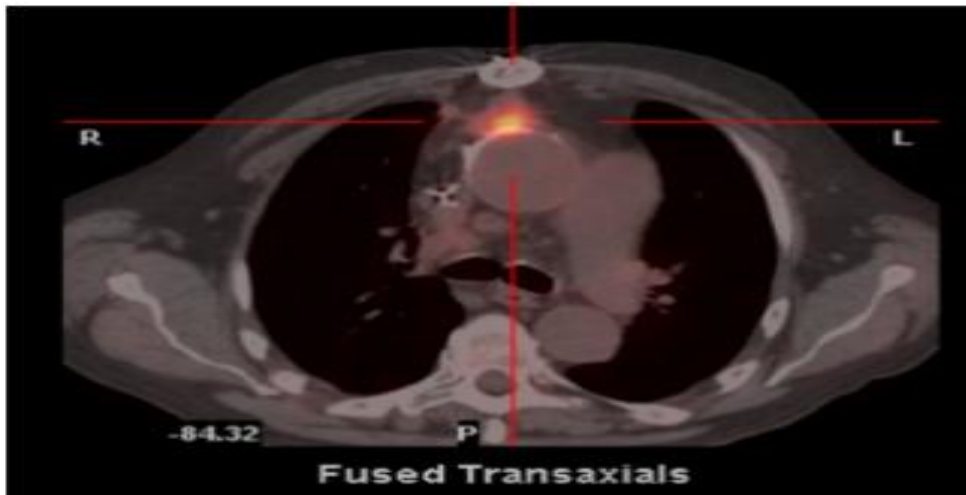


Figure 25: PET-SCAN coupe transversale : hyper métabolisme sur la face antérieure de l'aorte ascendante[164].

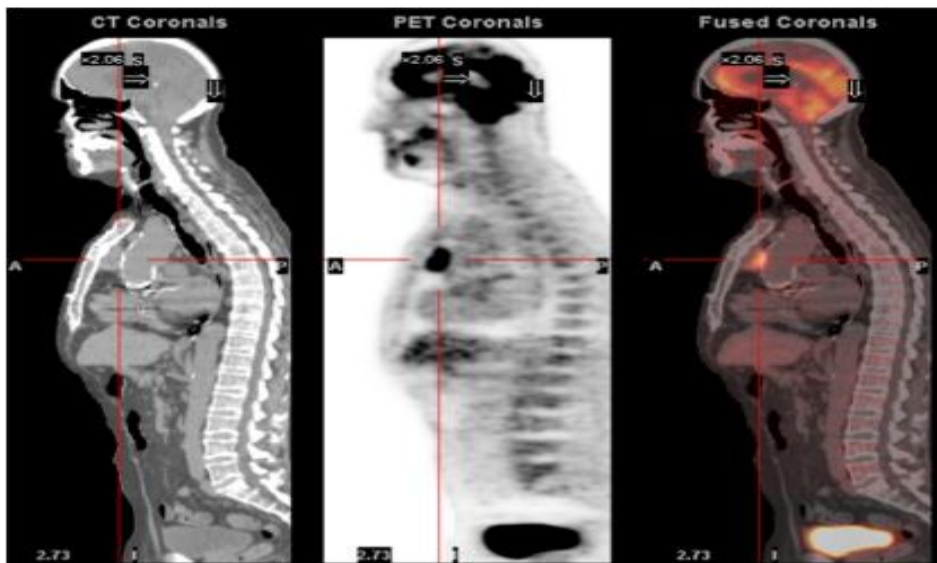


Figure 26: PET-SCAN coupe sagittale : hyper métabolisme de la région rétro sternale en avant de l'aorte ascendante [164].

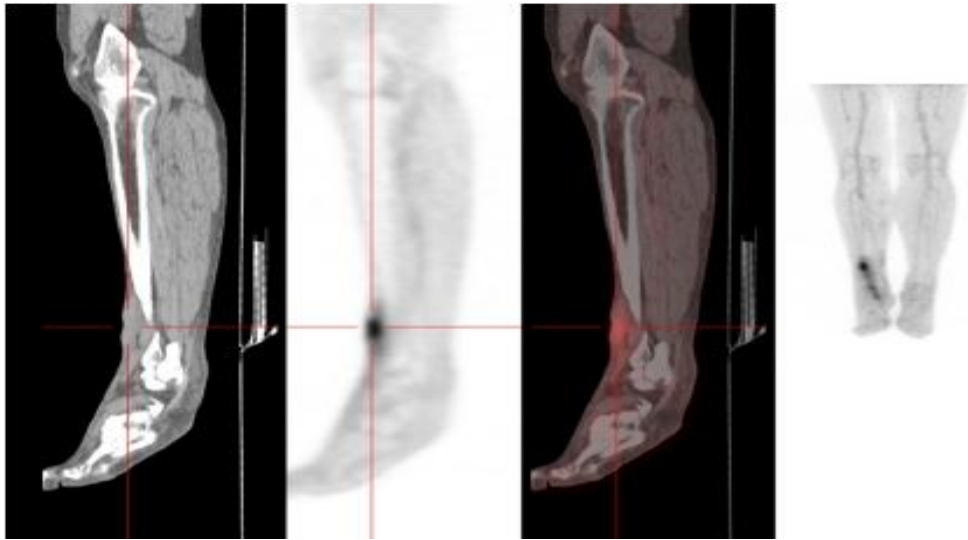


Figure 27: Fixation tibiotalaire de *C. burnetii* à l'aide de la PET [163].

VICRITERES DIAGNOSTICS

Face à une grande épidémie aux Pays-Bas et un nombre croissant des patients atteints de la fièvre Q chronique un groupe de consensus néerlandais de la fièvre Q a été lancé en 2010, dans lequel le diagnostic et les conséquences du traitement ultérieur pour la fièvre Q chronique suspectée ont été discutés.

Après l'annonce de la ligne de consensus néerlandaise [165], une réaction du chercheur français Didier Raoult a été publiée; il n'était pas d'accord avec cette proposition de directive et a formulé d'autres critères de diagnostic sur la base de son avis d'expert [101].

Le professeur Raoult est l'autorité incontestée de la fièvre Q, son opinion et les publications scientifiques de son groupe de recherche devraient être considérées par tous ceux qui travaillent dans le domaine de la fièvre Q.

1 Fièvre Q chronique

Tableau XIII: Consensus néerlandais sur le diagnostic de la fièvre Q chronique[165].

Fièvre Q chronique prouvée	Fièvre Q chronique probable	Fièvre Q chronique possible
<p>-PCR positive de <i>C. burnetii</i> dans le sang ou le tissu ou</p> <p>- IFA \geq 1: 1024 pour <i>C. burnetii</i> phase I IgG et endocardite définie selon les critères de Duke modifiés[166] ou un grand vaisseau touché ou une infection de prothèse prouvée par des études d'imagerie (PET, Echographie trans-thoracique (ETT), Echographie trans-œsophagienne (ETO))</p>	<p>IFA \geq 1: 1024 pour l'IgG de phase I de <i>C. burnetii</i> et un ou plusieurs des critères suivants : Valvulopathies ne rentrant pas dans critères des critères majeurs de Duke modifiés,</p> <p>Anévrisme vasculaire connu et / ou prothèse valvulaire cardiaque sans signe d'infection au moyen de PET, ETT, ETO, IRM,</p> <p>Manifestation de la fièvre Q chronique soupçonnée (Ostéomyélite ou hépatite),</p> <p>Femme enceinte,</p> <p>Les symptômes et les signes d'infection chronique, comme la fièvre, la perte de poids et la sueurs nocturnes, hépatosplénomégalie, augmentation persistante de la CRP,</p> <p>Granulome inflammatoire prouvé par examen histologique</p> <p>Immunodépression.</p>	<p>IFA \geq 1: 1024 pour <i>C. burnetii</i> phase I IgG sans manifestations répondant aux critères de fièvre Q chronique probable</p>

2 Endocardite infectieuse

Tableau XIV: Critères diagnostiques de l'endocardite de la fièvre Q selon Raoult[101].

Diagnostic de certitude : Culture, PCR ou immunohistochimie positives sur la valve cardiaque
Critères majeurs : Microbiologie (culture ou PCR sur sang ou sur un embol positive) ; Sérologie (IgG de phase I > 6 400) ; Mise en évidence d'une lésion cardiaque(échocardiographie en faveur d'une endocardite ; masse oscillante sur une valve ou autre structure de support, sur le trajet de régurgitation, ou sur du matériel implanté en l'absence d'autre explication anatomique, ou abcès ; ou nouvelle désunion de valve prothétique ; ou nouvelle régurgitation valvulaire)PET-scan montrant une fixation spécifique sur la valve ou un anévrisme mycotique.
Critères mineurs : Pathologie cardiaque prédisposant (connue au préalable ou découverte lors de l'échographie), fièvre, température > 38 °C ; phénomènes vasculaires ; embolie artérielle majeure ; infarctus pulmonaires septiques ; anévrisme mycotique vu au Pet-scan ; hémorragie intracrânienne ; hémorragie conjonctivale ; érythème palmo-plantaire de Janeway ; phénomènes immunologiques (glomérulonéphrite, nodules d'Osler, tâche de Roth ou facteur rhumatoïde) ; Sérologie(IgG de phase I \geq 800 et < 6 400)
Diagnostic définitif : 1) 1 critère A 2) 2 critères B 3) 1 critère B et 3 critères C (incluant 1 critère microbiologique, et une pathologie cardiaque prédisposante)
Diagnostic possible : 1) 1 critère B, 2 critères C (incluant 1 critère microbiologique et une pathologie cardiaque prédisposante) 2) 3 critères C (incluant une sérologie positive et une pathologie cardiaque prédisposante)

3 Vascularite

Tableau XV: Critères diagnostics d'infection vasculaire à *C. burnetii* selon Raoult[101].

<p>A. Diagnostic de certitude</p> <p>Culture positive ; PCR ou immunohistochimie positive sur un échantillon artériel (prothèse ou anévrisme) ; ou sur abcès péri-artériel ou sur un prélèvement de spondylodiscite attenante à l'aorte</p>
<p>B. Critères majeurs</p> <p>Microbiologie(culture ou PCR sur sang ou embol positive) ;sérologie(IgG de phase I \geq 6 400) ;preuve d'atteinte vasculaire(TDM : anévrisme ou prothèse vasculaire avec abcès péri-vasculaire, fistule ou spondylodiscite, Pet-scan montrant une fixation spécifique sur un anévrisme ou une prothèse vasculaire</p>
<p>C. Critères mineurs</p> <p>IgG I \geq 800 et $<$ 6 400 ; Fièvre avec une température $>$ 38 °C Prédisposition (anévrisme ou prothèse vasculaire)</p>
<p>Diagnostic définitif :</p> <p>1) 1 critère A</p> <p>2) 2 critères B</p> <p>3) 1 critère B et 2 critères C (incluant la microbiologie et une prédisposition vasculaire)</p>
<p>Diagnostic possible :</p> <p>Prédisposition (anévrisme ou prothèse vasculaire), sérologie évocatrice (IgG de phase I \geq 800), fièvre ou embol</p>

VII STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Devant des symptômes évocateurs de fièvre Q aiguë, la sérologie est l'examen de première intention. La présence d'IgM sans IgG ou une sérologie négative nécessitent de répéter la sérologie. Si les IgG de phase II se positivent à une dilution \geq 1/200, le diagnostic de fièvre Q aiguë est confirmé.

Devant une fièvre Q aiguë (IgG de phase II \geq 200 et IgM de phase II \geq 50[152] avec des IgG de phase I modérément élevés (entre 100 et 400), une ETT[167] et un dosage des IgG anticardiolipines[132].

Une antibioprophylaxie est indiquée en cas de valvulopathie prédisposante connue ou découverte à l'échographie[64]. Les valvulopathies prédisposantes incluent un antécédent de rhumatisme articulaire aigu, une prothèse valvulaire, une bicuspidie aortique, une cardiopathie congénitale, un prolapsus valvulaire mitral, un remaniement ou un nodule valvulaire, une insuffisance ou un rétrécissement valvulaire de grade II ou supérieur.

Une surveillance sérologique à 3 et 6 mois est recommandée mais elle sera plus rapprochée en cas d'IgG anticardiolipines positifs (premier contrôle sérologique à 2 mois)[132]. Si les IgG de phase I sont inférieurs à 800 lors de ces 2 contrôles sérologiques, aucun suivi ultérieur n'est nécessaire.

Chez un patient ayant une sérologie élevée (IgG de phase I \geq 800) d'emblée ou dans le suivi d'une fièvre Q aiguë, une infection persistante doit être suspectée. Si les IgG de phase I sont \geq 800, une PCR sur le sang ou le sérum sera réalisée et une ETO sera réalisée chez les hommes de plus de 40 ans[167].

Si les IgG de phase I sont \geq 3 200, un PET-scan sera réalisé. Les diagnostics d'endocardite et d'infection vasculaire sont retenus sur une association de critères récemment actualisés incluant le résultat de l'échographie cardiaque, le PET-scan et la PCR.

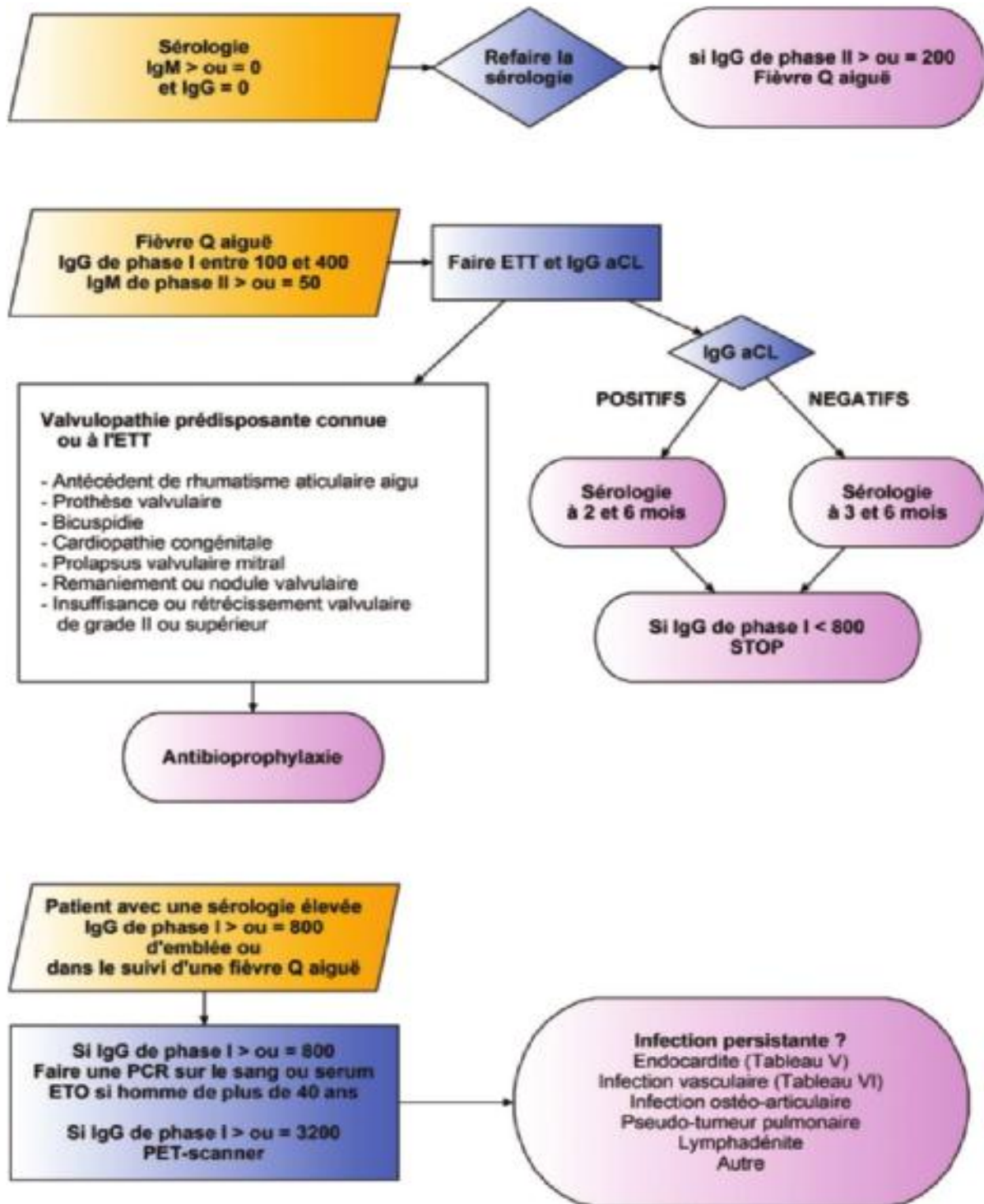


Figure 28: Stratégie diagnostique proposée dans la fièvre Q [142].

VIII TRAITEMENT

La fièvre Q aiguë est généralement une maladie bénigne qui guérit spontanément en deux semaines. Le traitement est sans intérêt après guérison spontanée de la maladie ou chez les patients asymptomatiques en absence de facteurs de risque de fièvre Q chronique.

En raison de l'agent infectieux impliqué, le traitement repose essentiellement sur l'antibiothérapie. Pour être actif contre *C. burnetii*, l'antibiotique utilisé doit à la fois pénétrer dans les cellules, se concentrer dans les phagolysosomes et rester actif à un pH inférieur à 5[168].

Le traitement par la doxycycline associée à l'hydroxy chloroquine qui permet d'alcaliniser le phagolysosome cellulaire où *C. burnetii* se multiplie[4].

Différents essais réalisés in vitro démontrent qu'il s'agit du seul traitement permettant d'obtenir une activité bactéricide, les autres antibiotiques efficaces étant bactériostatiques.

Les fluor quinolones sont considérées comme alternative fiable et ont été préconisées pour les patients avec fièvre Q méningoencéphalite, parce qu'ils pénètrent le LCR[4].

Le cotrimoxazole et la rifampicine peuvent être utilisés en cas d'allergie aux tétracyclines ou contre-indication[169].

Les macrolides comme la clarithromycine et la roxithromycine, pourraient être considéré comme un traitement raisonnable pour une infection aiguë[170].

1 Fièvre aiguë en absence de facteur de risque d'évolution chronique

Chez l'adulte, il est recommandé de traiter la fièvre Q aiguë symptomatique par doxycycline 200 mg 1 fois par jour pendant 15 à 21 jours[171]. Les fluor quinolones sont une alternative fiable surtout en cas d'atteinte neurologique centrale[172].

L'érythromycine n'est pas recommandée mais les nouveaux macrolides seraient intéressants en situation clinique selon des études préliminaires[173].

La roxithromycine, la clarithromycine, peuvent être des alternatives, la lévofloxacine et la moxifloxacine ne peuvent être utilisées que lorsque les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux de cette infection sont jugés inappropriés.

2 Fièvre Q chez les patients à risque d'évolution chronique

Chez un patient présentant des facteurs de risque de forme chronique (anomalie valvulaire, anévrisme aortique, prothèse artérielle), le protocole utilisé est alors celui des formes chroniques[64].

Les patients atteints de fièvre Q aiguë doivent systématiquement être évalués y compris les patients n'ayant pas de facteurs de risque connu au moins 3 et 6 mois après le début de la maladie[174].

Ceux avec le titre d'anticorps IgG de phase I $\geq 1: 800$ devraient être évalués pour endocardite infectieuse possible en réalisant une ETO et la PCR pour permettre une détection précoce de maladie.

3 Fièvre chez l'immunodéprimé

Le traitement pour la personne immunodéprimée n'est pas clairement défini. Les arguments pour proposer un autre schéma thérapeutique que ceux sus cités sont extrêmement faibles.

L'hydroxy chloroquine ayant des activités immunomodulatrices, elle ne peut être utilisée en contexte de cancer et/ou chimiothérapie. C'est pourquoi il a été proposé un traitement par doxycycline seule de façon prolongée (6 mois à 1 an) tant que persiste l'immunodépression pour les patients présentant un cancer en cours de chimiothérapie ou un lymphome avec ou sans chimiothérapie[175].

Cette conduite à tenir a été étendue aux patients infectés par le VIH et présentant une immunodépression ($CD4 < 200/mm^3$)[175].

4 Fièvre Q chronique

Les recommandations actuelles pour le traitement de la fièvre Q chronique sont : deux fois 100 mg de doxycycline par voie orale par jour avec 600 mg d'hydroxy chloroquine par voie orale tous les jours pendant au moins 18 mois.

4.1 Endocardite infectieuse

En cas d'endocardite, le traitement antibiotique est la base de la thérapeutique. En

l'absence de traitement, l'évolution est fatale. L'antibiothérapie seule ne permet qu'un contrôle de l'infection, avec un risque de rechute à l'arrêt des antibiotiques. Les associations d'antibiotique (doxycycline et rifampicine ou fluor quinolone) se révèlent plus efficaces, mais avec un risque de rechute important malgré un traitement prolongé de plus de 3 ans[175].

Actuellement, le traitement de référence associe doxycycline et hydroxy chloroquine avec une posologie initiale est de 200 mg/j pour la doxycycline et de 600 mg/j pour l'hydroxy chloroquine sur une durée de 18 mois si la valve est native et 24 mois si la valve est prothétique[176].

Une photosensibilisation est pratiquement constante et nécessite des conseils de protection solaire et une contraception efficace sont indispensables pendant toute la durée de la doxycycline.

Les indications d'un remplacement valvulaire chirurgical sont les mêmes que pour les autres endocardites infectieuses[177].

Si une chirurgie est indiquée et surtout s'il y a l'implantation de matériel prothétique, un traitement pendant 3 semaines sera effectué auparavant afin d'éliminer la bactériémie et donc de prévenir une infection de la prothèse valvulaire.

Une diminution de deux dilutions des taux d'IgG et d'IgA de phase I par rapport au diagnostic, ainsi qu'un taux d'IgM de phase II négatif à un an de traitement sont des facteurs de bon pronostic [176].

La rifampicine, la ciprofloxacine, l'ofloxacine et le cotrimoxazole ont été proposés comme alternatives thérapeutiques toujours en association sans avoir été correctement évalués pour l'instant.

4.2 Vascularite

La chirurgie est indispensable en cas d'infection de prothèse vasculaire ou d'infection d'anévrisme[178], elle améliore la survie et la réponse sérologique. Dans la mesure du possible, une antibiothérapie pendant 3 semaines sera effectuée avant la chirurgie afin de supprimer le risque de réinfection du greffon du fait d'une bactériémie [176].

Le traitement médicamenteux est, comme pour l'endocardite basé sur une association de doxycycline et d'hydroxy chloroquine pour au moins 18 mois.

4.3 Infection osseuse

Dans les infections osseuses, un traitement associant la doxycycline et l'hydroxy chloroquine est habituellement prescrit pour 18 mois[163].

5 Chez femme enceinte

Le traitement des formes symptomatiques des femmes enceintes repose sur l'utilisation du cotrimoxazole. A ce jour, en l'absence d'études thérapeutiques de niveau de preuve élevé, la recommandation proposée est de traiter les femmes enceintes chez lesquelles un diagnostic de fièvre Q aiguë est retenu, par au moins cinq semaines d'antibiothérapie par cotrimoxazole.

L'innocuité de l'utilisation du cotrimoxazole à dose thérapeutique au long cours chez la femme enceinte n'est ni démontrée ni assurée. Les données publiées rapportent un lien entre l'utilisation du cotrimoxazole pendant le premier trimestre, et des malformations (du tube neural en particulier).

Le centre de référence des agents tératogènes (CRAT) recommande la prise en compte de ce risque dans la décision d'utiliser le cotrimoxazole chez la femme enceinte au cours du premier trimestre. En l'absence d'alternative, sa prescription est envisageable en lui associant une supplémentation en acide folique. Celle-ci réduirait ce risque[179]. Mais une surveillance échographique étroite est fortement recommandée.

La survenue d'ictère néonatal était connue pour les sulfamides de demi-vie longue utilisés jusqu'à l'accouchement, ce qui n'est pas le cas du sulfamethoxazole (demi-vie courte). Il n'a pas été rapporté d'ictère néonatal avec l'utilisation du cotrimoxazole par le CRAT.

Récemment, Carcopino et coll ont comparé l'incidence de la fièvre Q en obstétrique et les complications maternelles pour les femmes ayant reçu à un traitement à long au cotrimoxazole avec celui des femmes n'ayant pas reçu de traitement à long terme par le cotrimoxazole[103].

Ils ont constaté que le traitement par cotrimoxazole à long terme protégeait contre la fièvre Q chronique maternelle, infection placentaire, complications obstétricales et surtout la mort fœtale intra-utérine. Cependant, les complications obstétricales sont été observés chez 81,1% des femmes enceintes n'ayant reçu de traitement à long terme au cotrimoxazole.

Après la délivrance, si la femme présente un profil sérologique chronique, elle devrait être traité comme un cas chronique, afin d'éviter la survenue d'endocardite et avortements récurrents. Il n'y a pas d'argument pour contre indiquer l'allaitement maternel, sauf si la mère est traitée pour une forme chronique par des traitements contre indiqués chez le nouveau-né[180].

6 Chez l'enfant

Chez les enfants de moins de 8 ans, le cotrimoxazole a été recommandé, en raison des effets néfastes de tétracyclines et quinolones dans ce groupe d'âge. Cependant, il a maintenant été admis que l'âge n'est pas une contre-indication à doxycycline, lorsque l'antibiotique est spécifique de la maladie[169].

La roxithromycine et la clarithromycine, peuvent être des alternatives tout en considérant que pour des raisons de sécurité d'emploi il est recommandé de limiter la durée de traitement à 10 jours chez l'enfant.

De plus, chez les patients avec une fièvre prolongée, l'ajout de corticostéroïdes au traitement pourrait s'avérer bénéfique.

L'interféron gamma était administré avec succès à un enfant de trois ans avec une fièvre prolongée ne répondant pas au traitement approprié contre *C. burnetii*[56].

7 Syndrome de fatigue chronique

Comme il n'existe pas de traitement « antifatigue » global, la prise en charge du SFC fait appel à diverses options thérapeutiques destinées à rendre, progressivement, au malade ses capacités physiques et intellectuelles.

Les médicaments antidépresseurs à faible dose agissent à la fois sur l'humeur et sur la qualité du sommeil. Ils peuvent également être bénéfiques en cas de douleurs et certains ont

une action dynamisante. Les douleurs musculaires ou articulaires, ainsi que les maux de tête ou de gorge, lorsqu'ils sont présents, peuvent parfois être soulagés par des anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les antalgiques.

Plusieurs mesures non médicamenteuses peuvent être prises pour maintenir la capacité musculaire en dépit du manque d'activité physique, et pour apprendre à mieux vivre avec la fatigue. Des exercices « progressifs » (réentraînement ou réadaptation progressive à l'effort), encadrés de préférence par un physiothérapeute ou un kinésithérapeute, permettent de maintenir ou de restaurer la capacité des muscles.

Même si certaines personnes atteintes du syndrome de fatigue chronique sont épuisées par le moindre effort, la reprise de l'activité physique est primordiale : le repos prolongé a paradoxalement tendance à accentuer la fatigue et l'état de faiblesse.

Par ailleurs, la thérapie cognitive et comportementale s'avère efficace pour améliorer le bien-être général de près de 70 % des personnes atteintes du SFC.

Tableau XVI: Traitement de la fièvre Q[181].

Caractéristique clinique	patients	Traitement	Durée
Fièvre Q aiguë	1-Adulte	Doxycycline : 200mg/j Fluoroquinolones : 600mg/j Pefloxacin400mg Rifampicine 1200mg/j	14 jours 14-21 jours
	2-Femme Enceinte	Triméthoprime (320 mg) Et sulfaméthoxazole (1600 mg)	21 jours > 5 semaines
	3-Enfants	Doxycycline : 200mg/j	10-14 jours
Fièvre Q chronique	1-Adulte	Doxycycline (200mg/j) et hydroxy chloroquine (600 mg)	>18 mois
	2-Enfants	Trimethoprime et sulfamethoxazole	>18 mois

8 Suivi

La surveillance mensuelle sous traitement comprend une sérologie et un dosage sanguin des molécules utilisées. L'objectif pour la doxycycline est un taux sérique supérieur ou égal à 5ug/ml et pour l'hydroxy chloroquine un taux de $1\pm 0,2$ ug/ml.

La posologie de l'hydroxy chloroquine est à adapter en fonction des taux plasmatiques, qui doivent être de 1 mg/l plus ou moins 0,2 mg/l, et de la tolérance du patient. Elle est en général adaptée à 1 comprimé (cp) deux fois par jour après 3 à 6 mois, puis 1 cp à 1,5 cp/j après 6 mois. Une surveillance ophtalmologique est également nécessaire en raison du risque de rétinopathie.

Sous traitement, le patient devient apyrétique en une semaine, la cytolyse hépatique et la thrombopénie se normalisent lentement. La fréquence de la surveillance est mensuelle pendant les six premiers mois suivants l'arrêt du traitement, trimestrielle pendant une année supplémentaire, tous les six mois pendant deux ans, puis une fois par an à vie pour dépister une éventuelle rechute tardive.

Les anticorps IgM disparaissent d'abord puis les IgA. Les anticorps IgG restent positifs pendant des années. La durée du traitement de 18 mois à trois ans est conditionnée par l'évolution sérologique. La diminution de deux dilutions des IgG et/ou des IgA la première année indique un succès du traitement [182].

Seuls des titres en IgG de phase I inférieurs ou égaux à 400 et négatifs en IgA autorise l'interruption thérapeutique.

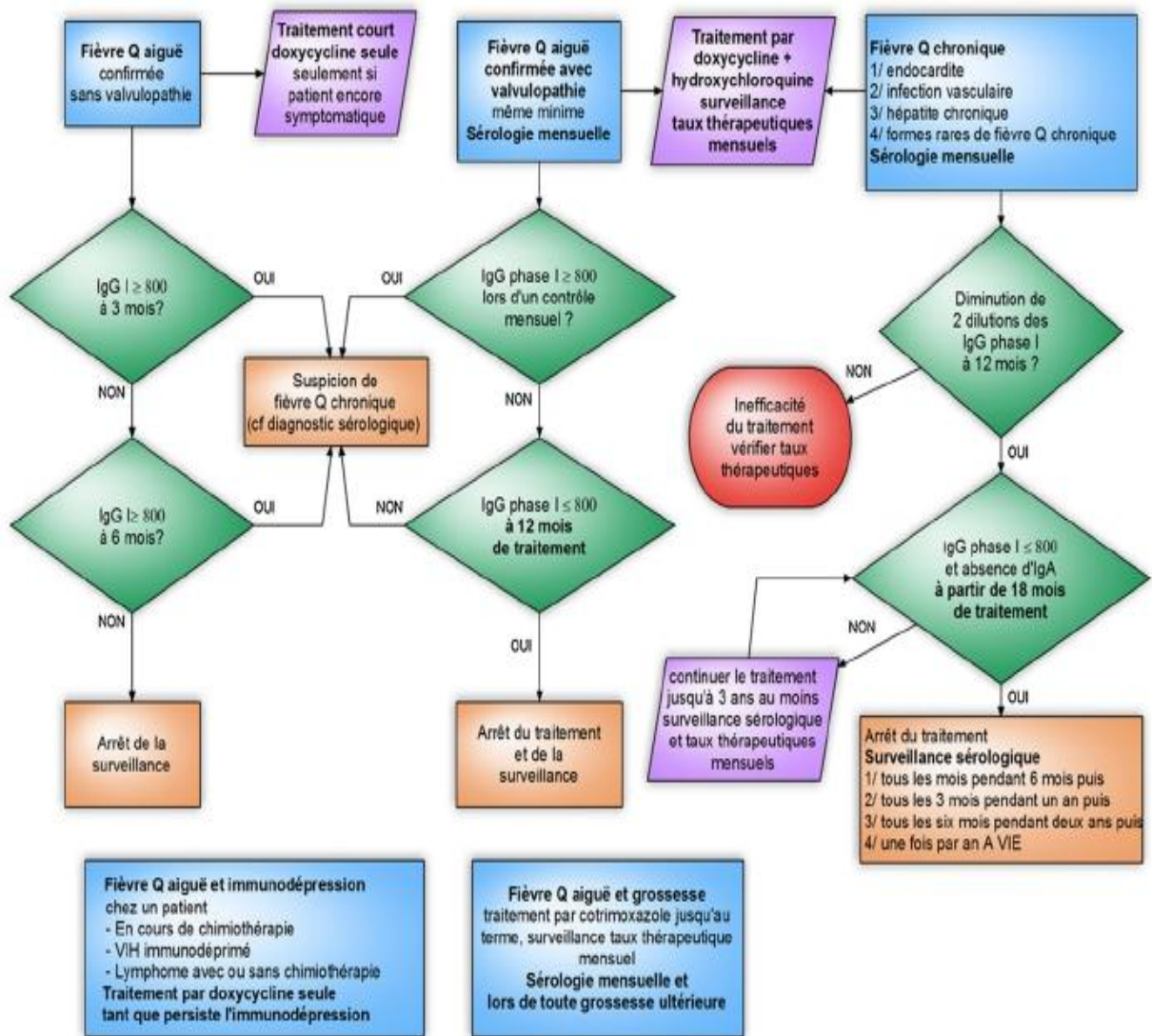


Figure 29: Modalités de traitement et stratégie de surveillance sérologique de la fièvre Q [3].

IX Prévention

Les études épidémiologiques indiquent que la fièvre Q est un problème de santé publique dans de nombreux pays, dont la France, Royaume-Uni, Italie, Espagne, Allemagne, Israël, Grèce, et Canada (Nouvelle-Écosse). La fièvre Q demeure avant tout un risque professionnel. D'où la nécessité d'une prévention.

1 Prévention médicale

1.1 Vaccination

Le vaccin idéal contre *C. burnetii* serait basé sur des antigènes avec un bon pouvoir immunogène, mais qui ne provoquent pas d'effets secondaires tels que la réactivation de l'infection ou des réactions locales.

Trois types de vaccins ont été proposés pour fournir une protection humaine contre la fièvre Q:

- Vaccin vivant atténué produit et testé en Russie mais abandonné par la suite pour des raisons de sécurité[183].
- Vaccin chloroforme-méthanol extrait du vaccin corpusculaire (testé chez l'animal mais non humains)[184].
- Vaccin corpusculaire inactivé au formol, qui est considéré comme acceptable pour les humains[185].

Le seul vaccin disponible est composé de *C. burnetii* est actuellement commercialisé en Australie sous le nom de Q-Vax® et offre une protection suffisante pendant 5 ans[186].

Cependant, en raison du risque de réactions cutanées locales pouvant être sévères sur le site d'injection chez les personnes déjà immunisées, un dépistage des anticorps couplé à un test cutané par une sous-unité de vaccin doit être fait avant toute injection (Q-VAX Skin Test).

Cette vaccination s'adresserait avant tout aux personnes exposées, à savoir les vétérinaires, les employés d'abattoirs, les éleveurs, les employés de laboratoires manipulant *C. burnetii*. À la suite de l'épidémie de la fièvre Q, les autorités aux Pays-Bas recommandent également la vaccination des populations à risque tels que les malades cardiaques[187].

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) impose la réalisation préalable d'une sérologie, d'un test intradermique et d'un interrogatoire précis sur les antécédents médicaux. Seuls des personnes ayant présentées une sérologie négative (phases I et II), un test intradermique négatif et sans antécédent évocateurs de fièvre Q sont éligibles à la vaccination. Pour l'instant, ce vaccin n'est disponible qu'en Australie.

En l'absence d'études et de données, les autres contre-indications à la vaccination sont la grossesse et l'allaitement maternel, l'immunodépression quelle qu'en soit la cause et un âge inférieur à 15 ans.

Il est inefficace en période d'incubation et ne doit pas être utilisés chez les individus ayant subi une primo-infection naturelle à *C. burnetii*. Dans ce cas, de fortes réactions immunitaires peuvent être déclenchées. Par ailleurs, et pour la même raison, le rappel n'est pas recommandé[188].

Tableau XVII: Effets indésirables rapportés après la mise sur le marché concernant le vaccin Q-VAX® d'après le haut conseil de la santé publique.

Fréquent ou commun (>1/100)	Peu fréquents (1/1000 à 1/100)	Rares et très rares (<1/1 000)
Céphalées Inflammation au point d'injection	Nausées, vomissements Myalgies, diarrhées	Adénopathie, vertiges Hyperhidrose, Arthralgie SFC, abcès,

1.2 Antibio prophylaxie

En 1956, Benenson[189], montrait que l'administration d'oxytétracycline pendant la période d'incubation, n'empêchait pas la survenue de la maladie mais la retardait de 8 à 10 jours. En revanche, si le début de la prise médicamenteuse se situait tardivement pendant l'incubation, soit 8 à 12 jours après l'exposition, on pouvait éviter les symptômes de fièvre Q aiguë.

Moodie et coll en 2008[190], ont évalué, le bénéfice d'une prophylaxie par doxycycline 100 mg x 2 /j pendant 5 jours administrés 8 à 12 jours après l'exposition, par rapport à la survenue d'événements indésirables liés au traitement. Ils ont conclu à un intérêt de la prescription quand l'incidence de la fièvre Q est supérieure à 7 % dans la population. De même, chez la femme enceinte, ils ont calculé le bénéfice d'une prescription de cotrimoxazole à 800 mg x 2/j dans les mêmes conditions et rapportent un résultat positif.

C'est pourquoi, dans le cadre du bioterrorisme, certaines autorités sanitaires ont établi des plans de protection et proposent des antibioprophylaxies à débiter 8-12 jours après l'exposition, sous la forme de doxycycline 100 mg x 2/j pendant 7 jours. Les enfants âgés de moins de 12 ans et les femmes enceintes devraient recevoir du cotrimoxazole à 960 mg x 2/j pendant 7 jours[191].

2 Prévention sanitaire

Les mesures générales de prévention sont difficiles à mettre en œuvre car les foyers animaux sont mal identifiés. De même, les possibilités de diffusion de la bactérie par l'intermédiaire des poussières contaminées dans un large périmètre rendent toute protection autour d'un foyer difficile à mettre en place. Le caractère isolé et non prédictif des épidémies rend la prévention aléatoire, en dehors des mesures systématiques qui ne passeraient que par un dépistage des animaux infectés.

Dans les milieux agricoles, les mesures préventives proposées sont :

- Localisation des installations en dehors des zones peuplées.
- Organisation de ces installations selon des règles d'hygiène standardisées.
- Mesures universelles d'hygiène individuelle et collective, qui concernent tout professionnel d'élevage doivent être respectées : lavage des mains, gestion des vêtements et des chaussures de travail, hygiène des locaux, conduite d'élevage, gestion des animaux malades ou trouvés morts.
- Renforcer les mesures de prévention, en particulier pour les tâches à haut risque (mises-bas, manipulations de produits de parturition, toute activité générant des aérosols), pour lesquelles le port des équipements de protection individuelle est fortement recommandé

(masque respiratoire, gants, bottes, vêtements de protection).

- Dépistage et la surveillance sérologique animale régulière.
- Application d'une quarantaine pour les animaux importés.
- Gestion appropriée des tissus et liquides biologiques [65].
- Exclusion des personnes susceptibles de développer une fièvre Q chronique (femmes enceintes, valvulopathies, immunodéprimés) des situations à risque est indispensable (éviter de participer aux mises bas, porter un masque pour les activités génératrices d'aérosol, etc.)[103].
- Information générale sur les risques professionnels et notamment sur les risques zoonotiques en milieu d'élevage, qui doit être délivrée aux professionnels.
- Renforcer l'information et la sensibilisation sur la fièvre Q auprès de tous les professionnels exposés : modalités de transmission, symptômes, sujets à risque de formes chroniques, moyens de prévention avec 'aide de dépliants d'information.
- Un vaccin animal de phase I (Coxevac®) est commercialisé en Europe et semble efficace sur l'incidence, le portage et l'excrétion bactérienne[179].
- Il est recommandé qu'un circuit d'information soit mis en place entre les acteurs de la santé animale.

X EVOLUTION ET PRONOSTIC

Lors de formes aiguës le pronostic est favorable. La mortalité est inférieure à 1% chez les patients non traités, et est négligeable lors de l'instauration d'un traitement. Le pronostic est plus sombre lors d'endocardite, qui peut conduire à la mort dans 25 à 60% des cas en l'absence de traitement.

Chez les femmes enceintes, la forme est sévère du fait de la dépression physiologique. Deux tiers des cas aboutissent à une mort fœtale in utero ou naissance d'un prématuré. De plus le risque de développer une fièvre Q chronique est augmenté chez les femmes enceintes (2/3 des femmes infectées), d'autant plus que l'infection intervient en début de grossesse. Notons également le risque de contamination du personnel soignant lors de l'accouchement et

les rechutes fréquentes lors des grossesses suivantes en l'absence de traitement. Après l'accouchement l'allaitement est contre-indiqué, et une sérologie fièvre Q doit être réalisée chez la mère et l'enfant[180].

Chez les individus immunodéprimés, l'infection peut être réactivée lors d'une modification des défenses immunitaires. La maladie se manifeste alors comme une forme chronique.

En cas de fièvre Q aiguë, le pronostic est également plus réservé pour les patients porteurs d'une valvulopathie ou anomalie aortique : on estime que dans 39% des cas ils développeront une endocardite dans les deux ans, et ce chiffre passe à 75% en l'absence de traitement.

XIPERSPECTIVES ET DEFIS FUTURS

La dernière décennie a vu des améliorations majeures pour le diagnostic sérologique et le traitement des formes chroniques de la maladie. Des séquelles graves à long terme ont été suggérées, et le génome a été cartographié.

Les génomes de plusieurs autres isolats de *C. burnetii* parents phylogénétiquement proches subissent actuellement d'annotation. On espère que ceux-ci peuvent fournir des informations dans les facteurs essentiels à la virulence.

L'immunologie de la fièvre Q reste un défi. Comment la bactérie prospère dans le phagolysosome ? quelles Sont les séquelles à long terme causées par la persistance de l'organisme vivant ou par la persistance d'antigènes spécifiques ?

Quelle est l'incidence de la maladie, par région, et par groupe d'âge ? y' a-t-il une importance dans la variation des séquelles à long terme ou la gravité dans la maladie ? cette information est nécessaire pour décider quels groupes vacciner et sensibiliser à la fièvre Q. Prouver que les souches peuvent être différenciées de manière fiable, corrélées avec des présentations et liées à des régions spécifiques.

Un test sensible au début de la maladie augmentera l'incidence apparente, et augmentera l'utilisation de doxycycline dans la maladie aiguë. Le traitement des formes aiguës permettra d'éviter les séquelles à long terme. Un essai randomisé chez les adultes comparant la doxycycline avec des antibiotiques plus récents serait la bienvenue.

Un vaccin ne nécessitant pas de dépistage pré-vaccination augmenterait l'accessibilité, surtout dans les régions éloignées.

CONCLUSION

Depuis la description originale de la fièvre Q par Derrick en **1935**, beaucoup de travaux ont été accomplis. En commençant par l'identification de l'agent étiologique en tant que membre des rickettsies, la compréhension des mécanismes physiopathologiques, le rôle des facteurs de l'hôte dans le développement des formes chroniques ainsi que les modalités diagnostiques et thérapeutiques.

La fièvre Q est une anthroponose causée par *C. burnetii* dont la fréquence est probablement sous-estimée. De nombreuses poussées épidémiques ont été décrites favorisées par la dissémination des bactéries sous formes d'aérosol, générées par des déchets animaliers contaminés. La transmission à l'homme se fait en effet principalement par voie aérienne et les moutons sont le principal réservoir de la bactérie et les tiques peuvent constituer le vecteur.

C. burnetii fait partie des agents potentiel de bioterrorisme, il est classé dans la liste B du CDC vu son extrême infectiosité et son fort pouvoir de dissémination et de causer de forte mortalité et avortement chez les animaux et une forme bénigne voir un tableau clinique sévère chez l'homme.

C. burnetii est responsable de diverses formes cliniques aiguës dont les plus fréquentes sont la pneumopathie, l'hépatite, le syndrome pseudo grippal ou souvent asymptomatique qui peuvent évoluer vers les formes chroniques sévères de mauvais pronostic représentées surtout par l'endocardite à hémoculture négative en particulier chez les porteurs de valvulopathie, les femmes enceintes et les immunodéprimés.

Le diagnostic de l'infection à *C. burnetii* reste encore complexe reposant sur la complémentarité des données cliniques, épidémiologiques, sérologiques et de biologie moléculaire. L'interrogatoire initial et la reconstitution de l'histoire de la maladie restent primordiaux pour orienter le diagnostic.

L'examen de référence est l'IFI qui est à la fois sensible et spécifique. Elle permet de différencier les formes aiguës et les formes chroniques.

Une antibiothérapie adaptée est indiquée devant les formes symptomatiques de la maladie, le choix et la durée dépendent de la présentation clinique. Il existe un vaccin Q-Vaxdisponible uniquement en Australie adressé aux personnes à risque.



RESUMES

Résumé

Titre : Aspects actuels de la fièvre Q

Auteur : OnkaBehyamet

Directeur de thèse : MrYassine Sekhsokh

Mots clés : *Coxiellaburnetii*, Doxycycline, Endocardite, Fièvre Q, Hydroxy chloroquine, Prévention, Sérologie.

La fièvre Q est une maladie cosmopolite due à *Coxiellaburnetii*, bactérie intracellulaire. Cette bactérie a la capacité de pouvoir se multiplier dans les phagolysosomes intracellulaires. Elle peut y persister pendant des périodes prolongées en échappant aux mécanismes de défense immunitaire.

Son réservoir est principalement représenté par le bétail, plus particulièrement les ovins et les caprins. Elle se transmet le plus souvent à l'homme par l'intermédiaire d'aérosols.

Elle peut provoquer chez l'homme des infections aiguës ou chroniques. La forme aiguë peut être asymptomatique, ou se manifester par de la fièvre parfois associée à des manifestations pulmonaire et/ou hépatique. L'endocardite est la plus fréquente des formes chroniques, elle survient chez les sujets présentant les facteurs de risque tels que des patients porteurs de valvulopathies, de prothèses vasculaires, les femmes enceintes et les personnes immunodéprimées.

Le diagnostic est fondé sur la sérologie qui permet de déterminer le type d'infection, aiguë ou chronique, et de suivre l'évolution de l'infection chronique sous traitement. Le PET-scanner a été récemment identifié comme un examen clé dans le diagnostic précoce des infections persistantes. L'hybridation in situ de sonde ADN ou ARN spécifique de *Coxiellaburnetii* est une technique complètement nouvelle et extrêmement prometteuse pour le diagnostic des infections persistantes.

Le traitement est fondé sur l'utilisation des cyclines qui sont associées à l'hydroxy chloroquine dans les formes chroniques dans le but d'alcaliniser le phagolysosome et ainsi d'améliorer l'efficacité des antibiotiques. La prévention repose sur les mesures visant à lutter contre la préexposition et la vaccination du bétail dans les milieux agricoles. Un vaccin humain a été développé en Australie (Q-vax).

Abstract

Title: Current aspects of Q fever

Author: Onka Behyamet

Supervisor: Mr Yassine Sekhsokh

Keywords: *Coxiellaburnetii*, Doxycycline, Endocarditis, Q fever, Hydroxychloroquine, Prevention, Serology.

Q fever is a cosmopolitan disease caused by *Coxiellaburnetii*, an intracellular bacterium. This bacterium has the ability to multiply in intracellular phagolysosomes. It can persist for a long periods by evading immune defense mechanisms.

Cattle, especially sheep and goats, mainly represent its reservoir. It is most often transmitted to humans through infected aerosols.

Q fever can be an acute or chronic infection in humans. The acute form may be asymptomatic, or may be manifested by fever sometimes associated with pulmonary and/ or hepatic manifestations. The most common form of the chronic disease is Endocarditis. It occurs among people with high risk factors such as valvulopathies, synthetic vascular prostheses, pregnant women and immunodeficient patients.

The diagnosis is based on the serological studies that determine the course of the infection, acute or chronic, and can follow up the ongoing of the chronic form under treatment. The PET-scanner has recently been identified as a diagnostic method of choice in the early detection of persistent infections. In situ hybridization of *Coxiellaburnetii* specific DNA or RNA probe is a completely new and extremely promising technique for the diagnosis of persistent infections.

The treatment is based on the use of antibiotics from the tetracycline group, which are associated with Hydroxychloroquine in the chronic form in order to alkalize the phagolysosome and thus improve the effectiveness of the antibiotics. Prevention is based on measures aimed at avoiding pre-exposure and early vaccination of cattle in agricultural environments. A human vaccine has been developed in Australia (Q-vax).

ملخص

العنوان: الحمى Q

من طرف: اونكا بهيامت

مدير الاطروحة: السيد ياسين سخسوخ

الكلمات الأساسية: الكوكسيلة البورنيتية - الدوكسيسيكلين - الشغاف بطانة القلب - ال حمى Q - هيدروكسكلوروكين - الوقاية - المصلية

الحمى Q مرض عالمي يسببه بكتيريا الكوكسيلة البورنيتية داخل الخلايا. هذه البكتيريا لديها القدرة على التكاثر في أجزاء داخل الخلايا تسما الجسم الحال العلمي. ويمكن أن تستمر لفترات طويلة من الوقت من خلال تجنب آليات الدفاع المناعي. ويمثل مستودعه أساسا الماشية، وخاصة الأغنام والماعز. وغالبا ما ينتقل إلى البشر من خلال الاهباء الجوي.

يمكن أن تكون حمى Q عدو حادة أو مزمنة عند البشر. قد يكون الشكل الحاد بدون أعراض، أو قد تتجلى من الحمى المرتبطة أحيانا مع المظاهر الرئوية أو الكبدية. الشكل الأكثر شيوعا للمرض المزمن هو التهاب بطانة القلب. يحدث بين الأشخاص ذوي عوامل الخطر العالية مثل اعتلال الصمامات والنساء الحوامل ومرضاة معوز المناعي.

ويستند التشخيص على الدرسات المصلية التي تحدد مسار العدوى، الحادة أو المزمنة، ويمكن متابعة استمرار الشكل المزمن حتى العلاج. وقد تم مؤخرا تحديد التصوير المقطعي بالإصدار البوزيترون ونيكوسيلة تشخيصية مختارة في الكشف المبكر عن الالتهابات المستمرة. التهجين في الموقع من الحمض النووي والكوكسيلة البورنيتية محددة أو حمض الريبونوكليك التحقيقه وتقنية جديدة تماما واعدة للغاية لتشخيص العدوى المستمرة.

ويستند العلاج على استخدام المضادات الحيوية السكلين المرتبطة بالهيدروكسي كلوروكين في الأشكال المزمنة من أجل جعل الجسم الحال العلمي حمضية وبالتالي تحسين فعالية المضادات الحيوية. وتستند الوقاية إلى تدابير لمكافحة التعرض الأولي وتطعيم الماشية في البيئات الزراعية. وقد تم تطوير لقاح بشري في أستراليا (Q-vax).



BIBLIOGRAPHIE

- [1] **Derrick EH.** "Q" fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Reviews of infectious diseases* 1983;5:790-800.
- [2] **Raoult D, Marrie T, Mege J.** Natural history and pathophysiology of Q fever. *The Lancet Infectious diseases* 2005;5:219-226.
- [3] **Million M, Lepidi H, Raoult D.** Fièvre Q : actualités diagnostiques et thérapeutiques. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2009;39:82-94.
- [4] **Maurin M, Raoult D.** Q fever. *Clinical microbiology reviews* 1999;12:518-553.
- [5] **Mboussou Y.** Complications périnatales associées à une exposition à la fièvre Q : étude épidémiologique à l'île de la Réunion. *Médecine humaine et pathologie* 2017.
- [6] **Wentworth BB.** Historical review of the literature on Q fever. *Bacteriological reviews* 1955;19:129-149.
- [7] **Cox HR.** A filter-passing Infectious Agent isolated from Ticks. III. Description of Organism and Cultivation Experiments. *Public Health Reports* 1938;53:2270-6 pp.
- [8] **Marrie TJ.** Q fever - a review. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne* 1990;31:555-563.
- [9] **Philip CB.** Nomenclature of the rickettsiaceae pathogenic to vertebrates. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1953;56:484-494.
- [10] **Kaplan MM, Bertagna P.** The geographical distribution of Q fever. *Bulletin of the World Health Organization* 1955;13:829-860.
- [11] **Musso D, Broult J, Parola P, Raoult D, Fournier PE.** Absence of antibodies to *Rickettsia* spp., *Bartonella* spp., *Ehrlichia* spp. and *Coxiellaburnetii* in Tahiti, French Polynesia. *BMC infectious diseases* 2014;14:255.
- [12] **Murray PR, Baron EJ, American Society for M.** *Manual of clinical microbiology.* Washington, D.C.: ASM Press; 2003.
- [13] **Shpynov SN.** New Approaches in Taxonomy Representatives of Rickettsiae Order. *scientific -practical journal* 2016;15.

- [14] **Philip CB.** Comments on the Name of the Q Fever Organism. *Public Health Reports* 1948;63:58.
- [15] **Roest HIJ, Bossers A, van Zijderveld FG, Rebel JML.** Clinical microbiology of *Coxiellaburnetii* and relevant aspects for the diagnosis and control of the zoonotic disease Q fever. *Veterinary Quarterly* 2013;33:148-60.
- [16] **Seshadri R, Paulsen IT, Eisen JA, Read TD, Nelson KE, Nelson WC, et al.** Complete genome sequence of the Q-fever pathogen *Coxiella burnetii*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2003;100:5455-5460.
- [17] **Karlsson E, Macellaro A, Bystrom M, Forsman M, Frangoulidis D, Janse I, et al.** Eight new genomes and synthetic controls increase the accessibility of rapid melt-MAMA SNP typing of *Coxiella burnetii*. *PLoS One* 2014;9:85417.
- [18] **Walter MC, Ohrman C, Myrtennas K, Sjodin A, Bystrom M, Larsson P, et al.** Genome sequence of *Coxiella burnetii* strain Namibia. *Standards in genomic sciences* 2014;9:22.
- [19] **Sidi-Boumedine K, Ellis RJ, Adam G, Prigent M, Angen O, Aspan A, et al.** Draft Genome Sequences of Six Ruminant *Coxiella burnetii* Isolates of European Origin. *Genome announcements* 2014;2.
- [20] **Walter MC, Vincent GA, Stenos J, Graves S, Frangoulidis D.** Genome Sequence of *Coxiella burnetii* Strain AuQ01 (Arandale) from an Australian Patient with Acute Q Fever. *Genome announcements* 2014;2.
- [21] **D'Amato F, Million M, Edouard S, Delerce J, Robert C, Marrie T, et al.** Draft genome sequence of *Coxiella burnetii* Dog Utad, a strain isolated from a dog-related outbreak of Q fever. *New microbes and new infections* 2014;2:136-137.
- [22] **D'Amato F, Robert C, Azhar EI, Fournier PE, Raoult D.** Draft Genome Sequence of *Coxiella burnetii* Strain Cb196, an Agent of Endocarditis in Saudi Arabia. *Genome announcements* 2014;2.

- [23] **Hammerl JA, Mertens K, Sprague LD, Hackert VH, Buijs J, Hoebe CJ, et al.** First Draft Genome Sequence of a Human *Coxiella burnetii* Isolate, Originating from the Largest Q Fever Outbreak Ever Reported, the Netherlands, 2007 to 2010. *Genome announcements* 2015;3.
- [24] **D'Amato F, Eldin C, Georgiades K, Edouard S, Delerce J, Labas N, et al.** Loss of TSS1 in hypervirulent *Coxiella burnetii* 175, the causative agent of Q fever in French Guiana. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases* 2015;41:35-41.
- [25] **Samuel JE, Frazier ME, Mallavia LP.** Correlation of plasmid type and disease caused by *Coxiella burnetii*. *Infection and immunity* 1985;49:775-779.
- [26] **Thiele D, Willems H.** Is plasmid based differentiation of *Coxiella burnetii* in 'acute' and 'chronic' isolates still valid? *Eur J Epidemiol* 1994;10:427-434.
- [27] **Voth DE, Beare PA, Howe D, Sharma UM, Samoilis G, Cockrell DC, et al.** The *Coxiella burnetii* cryptic plasmid is enriched in genes encoding type IV secretion system substrates. *J Bacteriol* 2011;193:1493-1503.
- [28] **Arricau-Bouvery N, Hauck Y, Bejaoui A, Frangoulidis D, Bodier CC, Souriau A, et al.** Molecular characterization of *Coxiella burnetii* isolates by infrequent restriction site-PCR and MLVA typing. *BMC Microbiol* 2006;6:38.
- [29] **Sidi-Boumedine KR, E.; Henning, Klaus GND; Ziller, Mario GND; Niemczuck, K.; Roest, H.I.J.; Thiéry, R.** Development of harmonized schemes for the monitoring and reporting of Q-fever in animals in the European Union : Scientific Report submitted to EFSA; Question No EFSA-Q-2009-00511. EFSA supporting publications 2010;7.
- [30] **Hunter PR, Gaston MA.** Numerical index of the discriminatory ability of typing systems: an application of Simpson's index of diversity. *J Clin Microbiol* 1988;26:2465-2466.
- [31] **Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D.** Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol* 1998;36:1823-1834.

- [32] **Baca OG, Paretsky D.** Q fever and *Coxiella burnetii*: a model for host-parasite interactions. Microbiological reviews 1983;47:127-149.
- [33] **Maurin M, Benoliel AM, Bongrand P, Raoult D.** Phagolysosomal alkalinization and the bactericidal effect of antibiotics: the *Coxiella burnetii* paradigm. J Infect Dis 1992;166:1097-1102.
- [34] **Dellacasagrande J, Ghigo E, Raoult D, Capo C, Mege JL.** IFN-gamma-induced apoptosis and microbicidal activity in monocytes harboring the intracellular bacterium *Coxiella burnetii* require membrane TNF and homotypic cell adherence. J Immunol 2002;169:6309-6315.
- [35] **Honstettre A, Ghigo E, Moynault A, Capo C, Toman R, Akira S, et al.** Lipopolysaccharide from *Coxiella burnetii* Is Involved in Bacterial Phagocytosis, Filamentous Actin Reorganization, and Inflammatory Responses through Toll-Like Receptor 4. The Journal of Immunology 2004;172:3695-3703.
- [36] **Hackstadt T, Williams JC.** Biochemical stratagem for obligate parasitism of eukaryotic cells by *Coxiella burnetii*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1981;78:3240-4.
- [37] **Heinzen RA, Hackstadt T, Samuel JE.** Developmental biology of *Coxiella Burnetii*. Trends in microbiology 1999;7:149-154.
- [38] **McCaul TF, Williams JC.** Developmental cycle of *Coxiella burnetii*: structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations. J Bacteriol 1981;147:1063-1076.
- [39] **Babudieri B, Moscovici C.** [Research on the behavior of *Coxiella burnetii* in relation to various physical and chemical agents]. Rendiconti - Istituto superiore di sanita 1950;13:739-748.
- [40] **Welsh HH, Lennette EH, Abinanti FR, Winn JF, Kaplan W.** Q fever studies. XXI. The recovery of *Coxiella burnetii* from the soil and surface water of premises harboring infected sheep. American journal of hygiene 1959;70:14-20.

- [41] **Tissot-Dupont H, Amadei MA, Nezri M, Raoult D.** Wind in November, Q fever in December. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1264-1269.
- [42] **van Woerden HC, Mason BW, Nehaul LK, Smith R, Salmon RL, Healy B, et al.** Q fever outbreak in industrial setting. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1282-1289.
- [43] **Wiebe ME, Burton PR, Shankel DM.** Isolation and characterization of two cell types of *Coxiella burnetii* phase I. *J Bacteriol* 1972;110:368-377.
- [44] **Vishwanath S, Hackstadt T.** Lipopolysaccharide phase variation determines the complement-mediated serum susceptibility of *Coxiella burnetii*. *Infection and immunity* 1988;56:40-44.
- [45] **Hackstadt T.** The role of lipopolysaccharides in the virulence of *Coxiella burnetii*. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1990;590:27-32.
- [46] **Abnave P, Muracciole X, Ghigo E.** *Coxiella burnetii* Lipopolysaccharide: What Do We Know? *International Journal of Molecular Sciences* 2017;18:2509.
- [47] **Peacock MG, Philip RN, Williams JC, Faulkner RS.** Serological evaluation of Q fever in humans: enhanced phase I titers of immunoglobulins G and A are diagnostic for Q fever endocarditis. *Infection and immunity* 1983;41:1089-1098.
- [48] **Thompson HA, Hoover TA, Vodkin MH, Shaw EI.** Do chromosomal deletions in the lipopolysaccharide biosynthetic regions explain all cases of phase variation in *Coxiella burnetii* strains? An update. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2003;990:664-670.
- [49] **Vodkin MH, Williams JC.** Overlapping deletion in two spontaneous phase variants of *Coxiella burnetii*. *J Gen Microbiol* 1986;132:2587-2594.
- [50] **Senn L, Franciulli M, Raoult D, Moulin A, Von Segesser L, Calandra T, et al.** *Coxiella burnetii* vascular graft infection. *BMC infectious diseases* 2005;5:109.
- [51] **Boni M, Davoust B, Tissot-Dupont H, Raoult D.** Survey of seroprevalence of Q fever in dogs in the southeast of France, French Guyana, Martinique, Senegal and the Ivory Coast. *Veterinary microbiology* 1998;64:1-5.

- [52] **Porter SR, Czaplicki G, Mainil J, Guatteo R, Saegerman C.** Q Fever: current state of knowledge and perspectives of research of a neglected zoonosis. *International journal of microbiology* 2011;2011:248418.
- [53] **(AHAW) EPoAHaW.** Scientific Opinion on Q fever. *EFSA journal* 2010;8.
- [54] **Stein A, Raoult D.** Pigeon pneumonia in provence: a bird-borne Q fever outbreak. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1999;29:617-620.
- [55] **Samira Boarbi DFeMM.** *Coxiella burnetii*, agent de la fièvre Q. *Revue canadienne de microbiologie* 2016;62:102-122.
- [56] **Maltezou HC, Raoult D.** Q fever in children. *The Lancet Infectious diseases* 2002;2:686-691.
- [57] **Parker NR, Barralet JH, Bell AM.** Q fever. *Lancet* 2006;367:679-688.
- [58] **Misha P. Robyn D, 2; Alexandra P.** Newman and al Q Fever Outbreak Among Travelers to Germany Who Received Live Cell Therapy — United States and Canada, 2014. *CDC* 2015;64:1071-1073.
- [59] **Tissot-Dupont H, Amadei, M., Nezri, M., & Raoult, D.** Wind in November, Q fever in December. *Emerging Infectious Diseases. CDC* 2004;10:1264-1269.
- [60] **Raoult D, Stein A.** Q Fever during Pregnancy -- A Risk for Women, Fetuses, and Obstetricians. *New England Journal of Medicine* 1994;330:371.
- [61] **Rolain JM, Gouriet F, Brouqui P, Larrey D, Janbon F, Vene S, et al.** Concomitant or consecutive infection with *Coxiella burnetii* and tickborne diseases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2005;40:82-88.
- [62] **Signs KA, Stobierski MG, Gandhi TN.** Q fever cluster among raw milk drinkers in Michigan, 2011. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;55:1387-1389.
- [63] **Milazzo A, Hall R, Storm PA, Harris RJ, Winslow W, Marmion BP.** Sexually

transmitted Q fever. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2001;33:399-402.

- [64] **Fenollar F, Fournier P-E, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D.** Risks Factors and Prevention of Q Fever Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases* 2001;33:312-316.
- [65] **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;79:109-123.
- [66] **Roest HI, Bossers A, van Zijderveld FG, Rebel JM.** Clinical microbiology of *Coxiella burnetii* and relevant aspects for the diagnosis and control of the zoonotic disease Q fever. *The Veterinary quarterly* 2013;33:148-160.
- [67] **Vanderburg S, Rubach MP, Halliday JE, Cleaveland S, Reddy EA, Crump JA.** Epidemiology of *Coxiella burnetii* infection in Africa: a OneHealth systematic review. *PLoS neglected tropical diseases* 2014;8:2787.
- [68] **Nielsen SY, Molbak K, Henriksen TB, Krogfelt KA, Larsen CS, Villumsen S.** Adverse pregnancy outcomes and *Coxiella burnetii* antibodies in pregnant women, Denmark. *Emerg Infect Dis* 2014;20:925-931.
- [69] **Anderson AD, Kruszon-Moran D, Loftis AD, McQuillan G, Nicholson WL, Priestley RA, et al.** Seroprevalence of Q fever in the United States, 2003-2004. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2009;81:691-694.
- [70] **Whitney EA, Massung RF, Candee AJ, Ailes EC, Myers LM, Patterson NE, et al.** Seroepidemiologic and occupational risk survey for *Coxiella burnetii* antibodies among US veterinarians. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2009;48:550-557.
- [71] **Georgiev M, Afonso A, Neubauer H, Needham H, Thiery R, Rodolakis A, et al.** Q fever in humans and farm animals in four European countries, 1982 to 2010. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* 2013;18.

- [72] **Dupont HT, Thirion X, Raoult D.** Q fever serology: cutoff determination for microimmunofluorescence. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 1994;1:189-196.
- [73] **Frankel D, Richet H, Renvoise A, Raoult D.** Q fever in France, 1985-2009. *Emerg Infect Dis* 2011;17:350-356.
- [74] **Abe T, Yamaki K, Hayakawa T, Fukuda H, Ito Y, Kume H, et al.** A seroepidemiological study of the risks of Q fever infection in Japanese veterinarians. *Eur J Epidemiol* 2001;17:1029-1032.
- [75] **Hirai K, To H.** Advances in the understanding of *Coxiella burnetii* infection in Japan. *J Vet Med Sci* 1998;60:781-790.
- [76] **Tissot Dupont H, Raoult D, Brouqui P, Janbon F, Peyramond D, Weiller PJ, et al.** Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *The American journal of medicine* 1992;93:427-434.
- [77] **Huebner RJ, Jellison WL, et al.** Q fever studies in southern California; recovery of *Rickettsia burneti* from raw milk. *Public Health Rep* 1948;63:214-222.
- [78] **Dupuis G. Po, Pedroni D., Petite J.** Aspects cliniques observés lors d'une épidémie de 415 cas de fièvre Q. *Schweiz Med Wochenschr* 1985.
- [79] **Baumgärtner W, Dettinger H, Schmeer N.** Spread and distribution of *Coxiella burnetii* in C57BL/6J (H-2b) and Balb/cJ (H-2d) mice after intraperitoneal infection. *Journal of comparative pathology* 1993;108:165-184.
- [80] **Raphaël Guatteo FB, Annie Rodolakis.** Infection des bovins par *Coxiella burnetii*. *Le point Vétérinaire* 2005;36:24-28.
- [81] **Meghari S, Honstetter A, Lepidi H, Ryffel B, Raoult D, Mege JL.** TLR2 is necessary to inflammatory response in *Coxiella burnetii* infection. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005;1063:161-166.
- [82] **Voth DE, Heinzen RA.** Lounging in a lysosome: the intracellular lifestyle of *Coxiella burnetii*. *Cell Microbiol* 2007;9:829-840.

- [83] **Dellacasagrande J, Ghigo E, Capo C, Raoult D, Mege JL.** *Coxiellaburnetii* survives in monocytes from patients with Q fever endocarditis: involvement of tumor necrosis factor. *Infection and immunity* 2000;68:160-164.
- [84] **Howe D, Heinzen RA.** *Coxiellaburnetii* inhabits a cholesterol-rich vacuole and influences cellular cholesterol metabolism. *Cell Microbiol* 2006;8:496-507.
- [85] **Howe D, Barrows LF, Lindstrom NM, Heinzen RA.** Nitric oxide inhibits *Coxiellaburnetii* replication and parasitophorous vacuole maturation. *Infection and immunity* 2002;70:5140-5147.
- [86] **Zamboni DS, Rabinovitch M.** Nitric oxide partially controls *Coxiellaburnetii* phase II infection in mouse primary macrophages. *Infection and immunity* 2003;71:1225-1233.
- [87] **Dellacasagrande J, Ghigo E, Hammami SM, Toman R, Raoult D, Capo C, et al.** $\alpha(v)\beta(3)$ integrin and bacterial lipopolysaccharide are involved in *Coxiellaburnetii*-stimulated production of tumor necrosis factor by human monocytes. *Infection and immunity* 2000;68:5673-5678.
- [88] **Shannon JG, Howe D, Heinzen RA.** Virulent *Coxiellaburnetii* does not activate human dendritic cells: role of lipopolysaccharide as a shielding molecule. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005;102:8722-8727.
- [89] **Koster FT, Williams JC, Goodwin JS.** Cellular immunity in Q fever: specific lymphocyte unresponsiveness in Q fever endocarditis. *J Infect Dis* 1985;152:1283-1289.
- [90] **Honstettre A, Imbert G, Ghigo E, Gouriet F, Capo C, Raoult D, et al.** Dysregulation of cytokines in acute Q fever: role of interleukin-10 and tumor necrosis factor in chronic evolution of Q fever. *J Infect Dis* 2003;187:956-962.
- [91] **Ghigo E, Capo C, Amirayan N, Raoult D, Mege J.** The 75-kD tumour necrosis factor (TNF) receptor is specifically up-regulated in monocytes during Q fever endocarditis. *Clinical and experimental immunology* 2000;121:295-301.

- [92] **Honstettre A, Meghari S, Nunes JA, Lepidi H, Raoult D, Olive D, et al.** Role for the CD28 molecule in the control of *Coxiellaburnetii* infection. *Infection and immunity* 2006;74:1800-1808.
- [93] **Capo C, Lindberg FP, Meconi S, Zaffran Y, Tardei G, Brown EJ, et al.** Subversion of monocyte functions by *coxiellaburnetii*: impairment of the cross-talk between alphavbeta3 integrin and CR3. *J Immunol* 1999;163:6078-6085.
- [94] **Ghigo E, Capo C, Tung CH, Raoult D, Gorvel JP, Mege JL.** *Coxiella burnetii* survival in THP-1 monocytes involves the impairment of phagosome maturation: IFN-gamma mediates its restoration and bacterial killing. *J Immunol* 2002;169:4488-4495.
- [95] **Dellacasagrande J, Capo C, Raoult D, Mege JL.** IFN-gamma-mediated control of *Coxiella burnetii* survival in monocytes: the role of cell apoptosis and TNF. *J Immunol* 1999;162:2259-2265.
- [96] **Meghari S, Desnues B, Capo C, Grau GE, Raoult D, Mege JL.** *Coxiella burnetii* stimulates production of RANTES and MCP-1 by mononuclear cells: modulation by adhesion to endothelial cells and its implication in Q fever. *European cytokine network* 2006;17:253-259.
- [97] **McCaul TF, Williams JC.** Developmental cycle of *Coxiella burnetii*: structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations. *Journal of Bacteriology* 1981;147:1063-1076.
- [98] **Howe D, Melnicakova J, Barak I, Heinzen RA.** Maturation of the *Coxiella burnetii* parasitophorous vacuole requires bacterial protein synthesis but not replication. *Cell Microbiol* 2003;5:469-480.
- [99] **Rodolakis A., Aubert, M., Arricau-Bouvery, N., et al.** Fièvre Q : rapport sur l'évaluation des risques pour la santé publique et des outils de gestion des risques en élevage de ruminants. AFSSA 2004.
- [100] **Million M, Lepidi H, Raoult D.** Q fever: Current diagnosis and treatment options 2008.

- [101] **Raoult D.** Chronic Q fever: expert opinion versus literature analysis and consensus. *J Infect* 2012;65:102-108.
- [102] **Stein A, Raoult D.** Q fever during pregnancy: a public health problem in southern France. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1998;27:592-596.
- [103] **Carcopino X, Raoult D, Bretelle F, Boubli L, Stein A.** Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;45:548-555.
- [104] **Raoult D, MT.** Q fever. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1995;20:89-96.
- [105] **Hansmann Y.** Fièvre Q. EMC 2009.
- [106] **Shaked Y, Samra Y.** Q fever meningoencephalitis associated with bilateral abducens nerve paralysis, bilateral optic neuritis and abnormal cerebrospinal fluid findings. *Infection* 1989;17:394-395.
- [107] **Bernit E, Pouget J, Janbon F, Dutronc H, Martinez P, Brouqui P, et al.** Neurological involvement in acute Q fever: a report of 29 cases and review of the literature. *Archives of internal medicine* 2002;162:693-700.
- [108] **Levy PY, Thuny F, Habib G, Bonnet JL, Djiane P, Raoult D.** Diagnosis of *Coxiella burnetii* pericarditis using a systematic prescription kit in case of pericardial effusion. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006;1078:248-251.
- [109] **Levy PY, Carrieri P, Raoult D.** *Coxiella burnetii* pericarditis: report of 15 cases and review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1999;29:393-397.
- [110] **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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases*

Society of America 2001;32:1440-1447.

- [111] **Cuenca A, Rodriguez LM, Bilbao JM, Escolar JL.** [Severe arrhythmia in myocarditis due to Q fever]. *Revista clinica espanola* 1991;188:57.
- [112] **Argov O, Weintraub M, Charach G.** "Doughnut" granulomas from erythema nodosum in acute Q fever. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* 2008;10:241-242.
- [113] **Galache C, Santos-Juanes J, Blanco S, Rodriguez E, Martinez A, Soto J.** Q fever: a new cause of 'doughnut' granulomatous lobular panniculitis. *The British journal of dermatology* 2004;151:685-687.
- [114] **Blanch L, Estivill X, Puig ML, Franco M, Nolla J.** [Reactive arthritis in the course of Q fever]. *Medicina clinica* 1983;81:137.
- [115] **Pérez Ortolá R FPG, Cía Ruiz J , Merino Angulo A** *Coxiellaburnetii* osteoarthritis. *Europe PMC* 1992;192:25-26.
- [116] **Million M, Lepidi H, Raoult D.** Q fever: current diagnosis and treatment options. *Med Mal Infect* 2009;39:82-94.
- [117] **Houpikian P, Raoult D.** Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases. *Medicine* 2005;84:162-173.
- [118] **Houpikian P, Habib G, Mesana T, Raoult D.** Changing Clinical Presentation of Q Fever Endocarditis. *Clinical Infectious Diseases* 2002;34:28-31.
- [119] **Darmon A, Million M, Audoly G, Lepidi H, Brouqui P, Raoult D.** Lafièvre Q en 2014 : défidagnostic et thérapeutique. *Revue Francophone des Laboratoires* 2014;2014:51-59.
- [120] **Melenotte C, Million M, Hartung O, Botelho-Nevers E, Claudel M, Craighero F, et al.** Query rectal bleeding. *Lancet* 2012;380:446.
- [121] **Tande AJ, Cunningham SA, Raoult D, Sim FH, Berbari EF, Patel R.** A case of Q fever prosthetic joint infection and description of an assay for detection of *Coxiellaburnetii*. *J Clin Microbiol* 2013;51:66-69.

- [122] **Ayres JG, Flint N, Smith EG, Tunnicliffe WS, Fletcher TJ, Hammond K, et al.** Post-infection fatigue syndrome following Q fever. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 1998;91:105-123.
- [123] **Marmion BP, Storm PA, Ayres JG, Semendric L, Mathews L, Winslow W, et al.** Long-term persistence of *Coxiella burnetii* after acute primary Q fever. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2005;98:7-20.
- [124] **Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, et al.** Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 2006;333:575.
- [125] **Lovey PY, Morabia A, Bleed D, Peter O, Dupuis G, Petite J.** Long term vascular complications of *Coxiella burnetii* infection in Switzerland: cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 1999;319:284-286.
- [126] **Janigan DT, Marrie TJ.** An inflammatory pseudotumor of the lung in Q fever pneumonia. *The New England journal of medicine* 1983;308:86-88.
- [127] **Tissot-Dupont H, Vaillant V, Rey S, Raoult D.** Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;44:232-237.
- [128] **Richardus JH, Dumas AM, Huisman J, Schaap GJ.** Q fever in infancy: a review of 18 cases. *Pediatric infectious disease* 1985;4:369-373.
- [129] **Terheggen U, Leggat PA.** Clinical manifestations of Q fever in adults and children. *Travel medicine and infectious disease* 2007;5:159-164.
- [130] **Raoult D, Levy PY, Dupont HT, Chicheportiche C, Tamalet C, Gastaut JA, et al.** Q fever and HIV infection. *AIDS (London, England)* 1993;7:81-86.
- [131] **Levy P, Raoult D, Razongles JJ.** Q-fever and autoimmunity. *Eur J Epidemiol* 1989;5:447-453.
- [132] **Million M, Walter G, Bardin N, Camoin L, Giorgi R, Bongrand P, et al.**

Immunoglobulin G anticardiolipin antibodies and progression to Q fever endocarditis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013;57:57-64.

- [133] **Marrero M, Raoult D.** Centrifugation-shell vial technique for rapid detection of Mediterranean spotted fever *Rickettsia* in blood culture. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1989;40:197-199.
- [134] **Omsland A, Cockrell DC, Fischer ER, Heinzen RA.** Sustained axenic metabolic activity by the obligate intracellular bacterium *Coxiella burnetii*. *J Bacteriol* 2008;190:3203-3212.
- [135] **Singh S, Kowalczywska M, Edouard S, Eldin C, Perreal C, Weber P, et al.** Cell extract-containing medium for culture of intracellular fastidious bacteria. *J Clin Microbiol* 2013;51:2599-2607.
- [136] **Giménez DF.** Staining *Rickettsiae* in Yolk-Sac Cultures. *Stain Technology* 1964;39:135-140.
- [137] **Oleg Mediannikov ZS, Marie-Laure Birg, Didier Raoult.** A Novel Obligate Intracellular Gamma-Proteobacterium Associated with Ixodid Ticks, *DiploRickettsia massiliensis*, Gen. Nov., Sp. Nov *plos one* 2010;5.
- [138] **Ifremer.** Principe de l'amplification de la PCR. *biobio* 2009;v1.
- [139] **Zhang GQ, Nguyen SV, To H, Ogawa M, Hotta A, Yamaguchi T, et al.** Clinical evaluation of a new PCR assay for detection of *Coxiella burnetii* in human serum samples. *J Clin Microbiol* 1998;36:77-80.
- [140] **Klee SR, Tyczka J, Ellerbrok H, Franz T, Linke S, Baljer G, et al.** Highly sensitive real-time PCR for specific detection and quantification of *Coxiella burnetii*. *BMC Microbiology* 2006;6:2.
- [141] **Malou N, Renvoise A, Nappes C, Raoult D.** Immuno-PCR for the early serological diagnosis of acute infectious diseases: the Q fever paradigm. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European*

Society of Clinical Microbiology 2012;31:1951-1960.

- [142] **Anne Darmona MM, Gilles Audolya, Hubert Lepidia, Philippe Brouquia, Didier Raoult.** La fièvre Q en 2014 : défi diagnostique et thérapeutique; Revue Francophone des Laboratoires 2014;464:51-59.
- [143] **Fiset P, Ormsbee RA, Silberman R, Peacock M, Spielman SH.** A microagglutination technique for detection and measurement of rickettsial antibodies. Acta virologica 1969;13:60-66.
- [144] **Peter O, Dupuis G, Burgdorfer W, Peacock M.** Evaluation of the complement fixation and indirect immunofluorescence tests in the early diagnosis of primary Q fever. European journal of clinical microbiology 1985;4:394-396.
- [145] **Field PR, Hunt JG, Murphy AM.** Detection and persistence of specific IgM antibody to *Coxiella burnetii* by enzyme-linked immunosorbent assay: a comparison with immunofluorescence and complement fixation tests. J Infect Dis 1983;148:477-487.
- [146] **Kovacova E, Gallo J, Schramek S, Kazar J, Brezina R.** *Coxiella burnetii* antigens for detection of Q fever antibodies by ELISA in human sera. Acta virologica 1987;31:254-259.
- [147] **Tokarevich NK, Schramek S, Daiter AB.** Indirect haemolysis test in Q-fever. Acta virologica 1990;34:358-360.
- [148] **Willems H, Thiele D, Glas-Adollah-Baik Kashi M, Krauss H.** Immunoblot technique for Q fever (technical note). Eur J Epidemiol 1992;8:103-107.
- [149] **Döller G, Döller PC, Gerth H-J.** Early diagnosis of Q fever: Detection of immunoglobulin M by radioimmunoassay and enzyme immunoassay. European journal of clinical microbiology 1984;3:550-553.
- [150] **Peter O, Dupuis G, Bee D, Luthy R, Nicolet J, Burgdorfer W.** Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of chronic Q fever. J Clin Microbiol 1988;26:1978-1982.

- [151] **Debin M.** La fièvre Q en Guyane française : actualités et recherche d'un réservoir animal 2007.
- [152] **Dupont HT, Thirion X, Raoult D.** Q fever serology: cutoff determination for microimmunofluorescence. *Clinical and diagnostic laboratory immunology* 1994;1:189-196.
- [153] **Parker NR, Barralet JH, Bell AM.** Q fever. *The Lancet* 2006;367:679-88.
- [154] **Herr S, Huchzermeyer HF, Te Brugge LA, Williamson CC, Roos JA, Schiele GJ.** The use of a single complement fixation test technique in bovine brucellosis, Johne's disease, dourine, equine piroplasmiasis and Q fever serology. *The Onderstepoort journal of veterinary research* 1985;52:279-282.
- [155] **Péter O, Flepp M, Bestetti G, Nicolet J, Lüthy R, Dupuis G.** Q fever endocarditis: diagnostic approaches and monitoring of therapeutic effects. *The clinical investigator* 1992;70:932-937.
- [156] **McDade JE.** Diagnosis of rickettsial diseases: a perspective. *Eur J Epidemiol* 1991;7:270-275.
- [157] **Fournier PE, Casalta JP, Habib G, Messana T, Raoult D.** Modification of the diagnostic criteria proposed by the Duke Endocarditis Service to permit improved diagnosis of Q fever endocarditis. *The American journal of medicine* 1996;100:629-633.
- [158] **Guigno D, Coupland B, Smith EG, Farrell ID, Desselberger U, Caul EO.** Primary humoral antibody response to *Coxiella burnetii*, the causative agent of Q fever. *J Clin Microbiol* 1992;30:1958-19567.
- [159] **Waag D, Chulay J, Marrie T, England M, Williams J.** Validation of an enzyme immunoassay for serodiagnosis of acute Q fever. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 1995;14:421-427.
- [160] **Rickettsies CNDRD; Fièvre Q; 2006.**

- [161] **Takanami K, Kaneta T, Tamada T, Yamada T, Higano S, Yamada S, et al.** Q Fever With Lymphadenopathy on F-18 FDG PET. *Clinical Nuclear Medicine* 2008;33:436-437.
- [162] **Barten DG, Delsing CE, Keijmel SP, Sprong T, Timmermans J, Oyen WJ, et al.** Localizing chronic Q fever: a challenging query. *BMC infectious diseases* 2013;13:413.
- [163] **Angelakis E, Edouard S, Lafranchi MA, Pham T, Lafforgue P, Raoult D.** Emergence of Q fever arthritis in France. *J Clin Microbiol* 2014;52:1064-1067.
- [164] **Simon L, De Martino S, Garnon J, Imperiale A, Argemi X, Raoult D, et al.** Positron emission tomography to diagnose chronic Q fever. *Med Mal Infect* 2015;45:420-422.
- [165] **Wegdam-Blans MC, Kampschreur LM, Delsing CE, Bleeker-Rovers CP, Sprong T, van Kasteren ME, et al.** Chronic Q fever: review of the literature and a proposal of new diagnostic criteria. *J Infect* 2012;64:247-259.
- [166] **Li JS, Sexton DJ, Mick N, Nettles R, Fowler VG, Jr., Ryan T, et al.** Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2000;30:633-638.
- [167] **Million M, Walter G, Thuny F, Habib G, Raoult D.** Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2013;57:836-844.
- [168] **Stein A, Lepidi H, Mege Jean L, Marrie Thomas J, Raoult D.** Repeated Pregnancies in BALB/c Mice Infected with *Coxiella burnetii* Cause Disseminated Infection, Resulting in Stillbirth and Endocarditis 2000.
- [169] **Tissot-Dupont H, Raoult,.** Clinical aspects, diagnosis and treatment of Q fever. *Rickettsial diseases* 2007:291-301.

- [170] **Gikas A, Kofteridis DP, Manios A, PEDIADITIS J, Tselentis Y.** Newer macrolides as empiric treatment for acute Q fever infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2001;45:3644-3646.
- [171] **Raoult D.** Treatment of Q fever. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1993;37:1733-1736.
- [172] **Rolain J-M, Maurin M, Raoult D.** Bacteriostatic and Bactericidal Activities of Moxifloxacin against *Coxiella burnetii*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2001;45:301-302.
- [173] **Boulos A, Rolain JM, Maurin M, Raoult D.** Measurement of the antibiotic susceptibility of *Coxiella burnetii* using real time PCR. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:169-174.
- [174] **Landais C, Fenollar F, Thuny F, Raoult D.** From acute Q fever to endocarditis: serological follow-up strategy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2007;44:1337-1340.
- [175] **Raoult D, Houpikian P, Tissot Dupont H, Riss JM, Arditi-Djiane J, Brouqui P.** Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Archives of internal medicine* 1999;159:167-173.
- [176] **Million M, Thuny F, Richet H, Raoult D.** Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. *The Lancet Infectious diseases* 2010;10:527-535.
- [177] **Gould FK, Denning DW, Elliott TS, Foweraker J, Perry JD, Prendergast BD, et al.** Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2012;67:269-289.
- [178] **Botelho-Nevers E, Fournier PE, Richet H, Fenollar F, Lepidi H, Foucault C, et al.** *Coxiellaburnetii* infection of aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome. *European journal of clinical microbiology &*

infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2007;26:635-640.

- [179] **Frankel D, Richet H, Renvoisé A, Raoult D.** Q Fever in France, 1985–2009. *Emerging Infectious Diseases* 2011;17:350-356.
- [180] **Raoult D, Fenollar F, Stein A.** Q fever during pregnancy: diagnosis, treatment, and follow-up. *Archives of internal medicine* 2002;162:701-704.
- [181] **Angelakis E, Raoult D.** Q fever. *Veterinary microbiology* 2010;140:297-309.
- [182] **Rolain JM, Boulos A, Mallet MN, Raoult D.** Correlation between ratio of serum doxycycline concentration to MIC and rapid decline of antibody levels during treatment of Q fever endocarditis. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2005;49:2673-2676.
- [183] **Genig VA.** A live vaccine 1-M-44 against Q-fever for oral use. *Journal of hygiene, epidemiology, microbiology, and immunology* 1968;12:265-273.
- [184] **Elliott JJ, Ruble DL, Zaucha GM, Jaax GP, Waag DM.** Comparison of Q fever cellular and chloroform-methanol residue vaccines as skin test antigens in the sensitized guinea pig. *Acta virologica* 1998;42:147-155.
- [185] **Chiu CK, Durrheim, D.N.** A review of the efficacy of human Q fever vaccine registered in Australia. *Public Health Bull* 2007;18:133-136.
- [186] **Marmion BP, Ormsbee RA, Kyrkou M, Wright J, Worswick DA, Izzo AA, et al.** Vaccine prophylaxis of abattoir-associated Q fever: eight years' experience in Australian abattoirs. *Epidemiol Infect* 1990;104:275-287.
- [187] **Gefenaite G, Munster JM, van Houdt R, Hak E.** Effectiveness of the Q fever vaccine: a meta-analysis. *Vaccine* 2011;29:395-398.
- [188] **Bell JF, Lackman DB, Meis A, Hadlow WJ.** recurrent reaction of site of Q fever vaccination in a sensitized person *Military medicine* 1964;129:591-595.
- [189] **Benson WW, Brock DW, Mather J.** Serologic analysis of a penitentiary group using raw milk from a Q fever infected herd. *Public Health Reports* 1963;78:707-

710.

- [190] **Moodie CE, Thompson HA, Meltzer MI, Sverdlow DL.** Prophylaxis after exposure to *Coxiellaburnetii*. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1558-1566.
- [191] **Agency HP.** Guidelines for action in the event of a deliberate release : Q fever; 2010:18.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرعية في جاعلاً صحة مريض هدي في الأول.
- والأفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- والأستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسماً بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

الجوانب الحالية للحمى Q

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: اونكا بهيامه

المولد في : 15 نونبر 1990 ببراغفيل

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الكوكسيلية البورنيتية - الدوكسيسيكلين - الشغاف بطانة القلب- الحمى Q

- هيدروكس كلوروكين - الوقاية - المصلية

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : م. زهدي

أستاذ في علم الاحياء الدقيقة

مشرف

السيد: ي. سخصوخ

أستاذ في علم الاحياء الدقيقة

السيدة: س. طلال

أعضاء

أستاذة أستاذة في الكيمياء والكيمياء

السيدة: م. الشاذلي

أستاذة في طب الجلد

السيدة: ن. مسعودي

أستاذة في علم الدم النيولوجي