



HAL
open science

Complications périnatales associées à une exposition à la fièvre Q : étude épidémiologique à l'île de la Réunion

Yoan Mboussou

► **To cite this version:**

Yoan Mboussou. Complications périnatales associées à une exposition à la fièvre Q : étude épidémiologique à l'île de la Réunion. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01491104

HAL Id: dumas-01491104

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01491104v1>

Submitted on 16 Mar 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ECOLE DOCTORALE

THESE présentée par :

Mr MBOUSSOU Yoan

Né le 11/02/1985 à Libreville (GABON)

Soutenue publiquement le : 17 Février 2017

Pour obtenir le grade de : **Docteur de l'Université de Bordeaux II**

Discipline : **Biologie médicale**

COMPLICATIONS PERINATALES ASSOCIEES A UNE EXPOSITION A LA FIEVRE Q

Etude épidémiologique à l'île de la Réunion

Directeur de thèse : Dr Patrick GERARDIN

MEMBRES DU JURY

- Pr Malik BOUKERROU
Pr Peter VONTHEOBALD
Pr Philippe LEHOURS
Pr Jean-Marie Denis MALVY
Dr Patrick GERARDIN
Dr Julien JAUBERT

REMERCIEMENTS

Il ne m'aurait pas été possible de réaliser cette thèse sans le soutien d'un grand nombre de personnes qui m'ont accompagné et soutenu.

En premier lieu, je tiens à remercier mon directeur de thèse, Dr Patrick GERARDIN, pour son professionnalisme et son expertise qu'il a mis au service de notre travail de recherche, par ses multiples conseils, et toutes les heures qu'il y a consacré.

Je souhaiterai évidemment adresser mes plus respectueuses pensées au Docteur MICHAULT pour m'avoir donné envie de réaliser cette thèse, initialement à ses côtés, mais qui malheureusement nous a quitté l'an dernier. Je souhaiterai aussi adresser ma gratitude à tous les membres du service de microbiologie de l'Hôpital Sud-Réunion, ainsi que le personnel dédié du Pôle Mère-Enfant, sans qui ce travail de recherche n'aurait pu aboutir.

De même, je suis particulièrement reconnaissant au Pr J-M Denis MALVY de l'intérêt qu'il a manifesté à l'égard de cette thèse en s'engageant à être rapporteur. Mes remerciements vont également à tous les membres du Jury pour avoir accepté de rejoindre ce projet, et de me faire profiter de leur expériences et savoirs.

Au terme de ce parcours, je remercie enfin celles et ceux qui me sont chers et que j'ai quelque peu délaissé ces derniers mois pour achever cette thèse. Leurs attentions et encouragements m'ont accompagné tout au long de ces années. Je suis redevable à mes parents, Lucie et Michel MBOUSSOU, pour leur soutien moral et matériel et leur confiance indéfectible dans mes choix. Enfin, j'ai une pensée toute particulière pour ma compagne, Jade, ainsi qu'à sa famille, dont le soutien fut un élément déterminant dans l'aboutissement de ce travail.

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION	6
ETAT DE L'ART	8
I. HISTOIRE	9
II. BACTERIOLOGIE COXIELLA BURNETII.....	17
A. Morphologie	17
SCV, pour « Small-Cell Variants »	17
LCV pour « Large-Cell Variants »	17
B. Coloration	19
C. Taxonomie	19
D. Génétique.....	21
E. Variation antigénique	21
Phase I.....	21
Phase II	23
F. Physiopathologie	25
III. EPIDEMIOLOGIE	30
A. Réservoir animal et mode de transmission	30
B. Séroprévalence chez l'homme	32
C. Epidémies	32
D. Facteurs de risque	39
IV. CLINIQUE	40
A. Fièvre Q aigue	40
Le syndrome pseudogrippal.....	41
Les pneumopathies	41
L'hépatite.....	41
L'atteinte neurologique.....	41
La péricardite	42

La myocardite	42
Les lésions dermatologiques.....	42
Manifestations rhumatologiques.....	43
B. Fièvre Q chronique	44
L'endocardite.....	45
Les autres manifestations de la fièvre Q chronique.....	45
C. Les manifestations séquellaires de l'infection à <i>C. burnetii</i>	46
Le syndrome de fatigue post-fièvre Q	46
Le risque cardiovasculaire	46
D. Fièvre Q chez la femme enceinte	47
E. Aspects thérapeutiques	51
V. TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC	55
A. Diagnostic sérologique de la fièvre Q aiguë.....	55
B. Diagnostic sérologique des infections chroniques à <i>C. Burnetii</i>	56
C. Fixation du complément (CFT), ELISA.....	60
D. La PCR et la culture.....	61
MON ETUDE.....	64
I. LE CONTEXTE REUNIONNAIS	65
A. L'île de la Réunion	65
B. Contexte épidémiologique dans l'océan indien.....	66
Chez l'homme.....	66
Dans les élevages.....	71
C. Contexte obstétrical	72
D. Hypothèse de travail	74
E. Question de recherche	75
F. Objectifs.....	75
II. MATERIEL ET METHODES	76

A.	Schéma d'étude.....	76
B.	Population étudiée	76
C.	Méthodes du laboratoire	77
	Recueil des données.....	77
	L'analyse sérologique.....	82
	L'analyse par PCR.....	86
	Le traitement des échantillons	87
D.	Méthodes statistiques.....	87
III.	RESULTATS.....	88
A.	Représentativité de l'échantillon étudié	88
B.	Analyse de l'exposition dans la population étudiée	94
IV.	DISCUSSION.....	97
A.	Rappel des résultats principaux	97
B.	Rappel des résultats spécifiques	97
C.	Validité interne : force et limites de l'étude	98
D.	Validité externe : extrapolation des résultats.....	100
	Fausses couches.....	100
	Mort fœtales in utero	101
	Prématurité.....	102
	CONCLUSION	104
	BIBLIOGRAPHIE.....	105
	TABLES	122
	TABLEAUX.....	122
	FIGURES.....	123
	ILLUSTRATIONS	123

INTRODUCTION

La fièvre Q est une maladie potentiellement mortelle causée par l'infection bactérienne à *Coxiella burnetii*. C'est une anthroponose¹ qui fait partie des maladies infectieuses émergentes, récemment identifiées parmi les menaces de santé publique sur l'île de la Réunion. En effet, dans ce département, les données les plus récentes font état d'une séroprévalence moyenne de l'ordre de 17,9% pour l'ensemble des élevages de bovins avec une grande disparité selon le type de troupeau [1].

L'implication de la fièvre Q dans la survenue de complications obstétricales chez le bovin est bien connue dans la littérature. Sur l'île, les taux de séroprévalence élevés ont été associés à 13% d'avortements cliniques au sein des troupeaux d'élevage [1], suggérant un impact sérieux de la maladie sur la reproduction des bovins.

Chez l'humain, la fièvre Q est beaucoup plus connue pour ses complications cardiaques et vasculaires. Cependant dans diverses études séro-épidémiologiques, elle est inconstamment associée au mauvais pronostic obstétrical [2].

A la Réunion, le taux d'incidence de la prématurité (définie par une naissance avant l'âge gestationnel de 37 semaines d'aménorrhée) est plus élevé qu'en France métropolitaine et il a été estimé en 2010 à 9,2%, contre 6,6% en métropole [3]. Le «Sud Réunion» est l'un des trois territoires de santé définis sur l'île par l'Agence Régionale de Santé Océan Indien et correspond à 35% du territoire géographique et sanitaire insulaire, avec environ 5 100 naissances par an [4]. Le taux de naissances prématurées dans cette partie de l'île est en moyenne de 10% sur les 10 dernières années et l'incidence des morts fœtales in utero (MFIU) de 7/1000. Presque un quart des MFIU sont dues à des causes infectieuses et 18% à des retards de croissance intra-utérin (RCIU). De plus, 15% des MFIU restent à ce jour inexplicables. Peu de données sont disponibles sur le taux de fausses couches.

¹ Une anthroponose est une maladie ou infection qui se transmet naturellement des animaux vertébrés à l'être humain

Actuellement, la prise en charge habituelle des femmes suivies près du Pôle Femme Mère Enfant (PFME) du CHU de la Réunion (Site Sud) pour fausse couche, MFIU, RCIU ou accouchement prématuré, prévoit la réalisation d'un bilan étiologique systématique. Ce bilan implique un prélèvement sanguin fait à la gestante et d'éventuelles analyses sur le fœtus ou le placenta au moment de la prise en charge.

Jusqu'à ce jour le diagnostic de coxielloses n'a pas été recherché au cours de ce bilan.

Notre thèse s'inscrit dans le contexte de la première étude séro-épidémiologique sur la fièvre Q menée en santé humaine à l'île de la Réunion, chez les parturientes des deux maternités du sud de La Réunion. L'objectif spécifique de notre travail est d'évaluer l'imputabilité de la fièvre Q dans les mauvaises issues de grossesses parmi les mères présentant une fausse couche, une MFIU, une grossesse avec RCIU ou une naissance prématurée au CHU de la Réunion (Site Sud). En partant de l'hypothèse de travail qu'une partie des complications de la grossesse pourrait être liée à une infection par la fièvre Q passée inaperçue chez la mère, nous avons donc mesuré à la fois la séroprévalence et l'incidence de l'infection à *Coxiella burnetii* chez les femmes en suite de couches présentant les issues de grossesse précitées, en recherchant la présence d'ADN bactérien sur les fœtus et les débris placentaires de ces patientes via une technique de PCR.

Dans la première partie, nous passerons en revue les données de la littérature afin de dresser un portrait précis d'un agent infectieux unique en son genre : la bactérie *Coxiella burnetii*. Puis dans une seconde partie nous discuterons de l'étude mise en place afin d'essayer d'apporter une réponse à la problématique exposée.

ETAT DE L'ART

I. HISTOIRE

Pour comprendre l'origine de fièvre Q, il faut remonter à 1935 dans la ville de Brisbane, au Queensland en Australie. Durant cette période, l'apparition d'épisodes fébriles chez des employés d'abattoirs interpelle le biologiste australien Edward Holbrook Derrick, alors directeur du laboratoire de microbiologie et d'anatomopathologie du ministère de la santé du Queensland [5].

A défaut d'identifier l'agent infectieux responsable par les méthodes habituelles, il décide d'appeler « the Query fever » (littéralement la fièvre qui pose question, ou la fièvre point d'interrogation) [6], et d'envoyer des échantillons de sang de patients à son collègue virologue, l'australien Sir Franck Macfarlane Burnet, directeur de l'institut médical Walter et Eliza Hall (ce dernier recevra en 1960 le prix Nobel de médecine pour ses recherches sur la tolérance immunoacquise chez les patients greffés).

1935

Episodes fébriles dans un abattoir de Brisbane



Dr. Edward Holbrook Derrick
(1898-1976)

SPOTLIGHT ON ABATTOIR

Cases Of "Q" Feve

A spotlight has been thrown on Brisbane abattoirs in regard to "Q" fever but not as a result of a test, said Dr. E. H. Derrick, chief of the laboratory section of the Bio Health Department, under cross-examination by Mr. C. J. Congrove (for Insurance Commissioner), in the Federal Magistrate's Court on Saturday.

Dr. Derrick said that his tests were made there because of the high incidence of the fever at the abattoir. The spotlight was thrown on the abattoir before he made any tests.

Mrs. Elizabeth Mitchell, of Ross Crescent, Highgate Hill, claimed to see a man named Frederick James Mitchell, a fitter at the Brisbane Abattoir, die from "Q" fever, also known as abattoir fever, through a germ infection after he had struck his finger with a hammer. Mrs. Mitchell said on her claim that Mitchell had been employed at the abattoir for two years before his death.

BLOOD TESTS

Dr. Derrick said that he saw Mitchell on June 10, 1935, and took a sample of blood from him. He inserted three needles into a guinea pig and developed "Q" fever. Because of this he diagnosed Mitchell's illness as "Q" fever. He took a sample of Mitchell's spleen and injected it into a guinea pig and it developed "Q" fever. This confirmed his diagnosis. He believes Mitchell's death was due to "Q" fever. He attended the post-mortem and examined Mitchell's body and as there was a distinct type of tubercle in both lungs. The presence of tubercle would lower Mitchell's resistance to "Q" fever.

Dr. Derrick added that he had investigated 37 cases of "Q" fever. Mitchell-Mitchell was one of the—and all of those cases, with the exception of two, had some contact with work at the abattoir. 31 of the 37 cases were persons working in the abattoir.

He thought the fever germ was widely spread in all country districts including South Queensland.

Mr. Congrove said he did not intend to add evidence.

The further hearing was adjourned until Wednesday.

Mr. A. J. Miller, Messrs. E. E. Quinn and Miller, appeared for Mrs. Mitchell and Mr. C. J. Congrove for the Insurance Commissioner.



Illustration I : Episodes fébriles dans un abattoir de Brisbane en 1935

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 s'y méprendre à des bactéries de type Rickettsies² [6]. Derrick et ses associés finiront par la nommer à tort *Rickettsia burnetii* 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.

2 Les rickettsies sont des bactéries appartenant à la famille des Rickettsiaceae. Elles s'apparentent aux chlamydiaes, c'est-à-dire à des bactéries parasites intracellulaires obligatoires et de petite taille (300 nm). Elles sont principalement rencontrées chez les arthropodes qui en sont les vecteurs (en particulier les hématophages : tiques, poux et acariens) provoquant diverses maladies chez l'humain et l'animal.

1937

Reproduction de la maladie sur un modèle animal



**Dr. Sir Franck
MacFarlane Burnet
(1898-1976)**

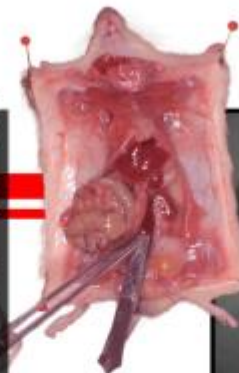
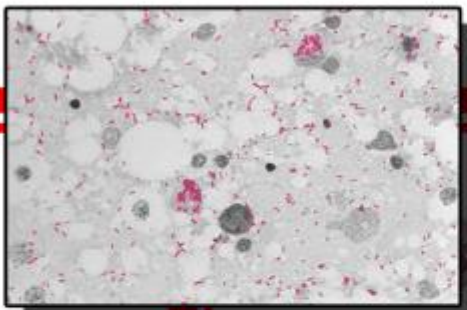


Prix
Nobel
1960



Melbourne

**Transfert des échantillons
des patients contaminés
au Dr MacBurnet**



**Hypothèse
Ricketssia "Burnetti"**

Illustration II : Reproduction de la maladie sur un modèle animal en 1937

Durant la même période, de l'autre côté du Pacifique, le bactériologiste Américain Gordon Davis étudie dans le Montana la fièvre pourprée des montagnes rocheuses³. 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 à la fois des propriétés de virus et de Rickettsies. Cox réussit à propager l'agent infectieux dans des œufs embryonnés [7] et il décide de le nommer *Rickettsia diaporica* [8] (ou agent Nine Mile), dérivé du mot grec pour sa capacité à passer à travers les pores d'un filtre [9].

³ La fièvre pourprée des montagnes Rocheuses est la rickettsiose la plus grave et la plus fréquente des États-Unis, et elle a été diagnostiquée partout dans le continent américain. L'agent infectieux responsable de cette maladie est la bactérie *Rickettsia rickettsii*.

1936

Découverte simultanée aux Etats-Unis.



Gordon Davis



Rocky Mountain Lab.



Etudes en cours sur la **fièvre Pourprée** des montagnes rocheuses causées par "**Rickettsia Rickettsi**"



Tique, morsures fébriles



Herald Rea Cox

- **Nouveau Germe "Nine Mile"**
- **Transfert du germe Nine Mile sur des oeufs embryonnés**
- **Caratère filtrable du nouveau germe**



Hypothèse Rickettsia "Diaporica"

Illustration III : Découverte simultanée aux Etats-Unis en 1936

Mais 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 effet, 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. De plus, il retrouve dans les coupes de rates de ces mêmes animaux l'agent infectieux *Rickettsia diaporica* [10].

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 alors 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.

Ce n'est finalement qu'en 1948, après que la distinction entre cette espèce de bactéries et les autres *Rickettsia* eut été faite, que 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* [11].

1938

**Rickettsia diaporica =
Rickettsia burnetii**

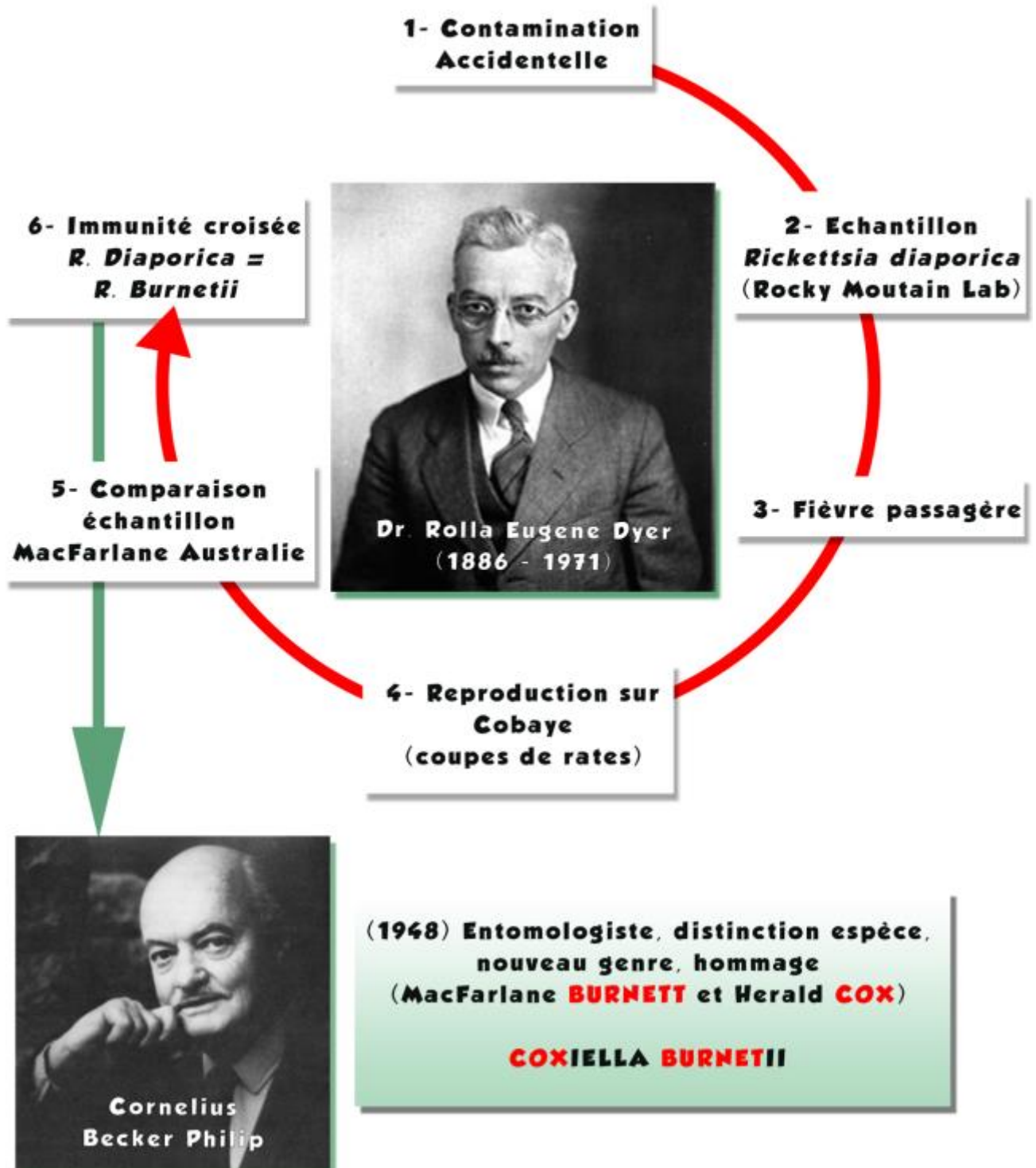


Illustration IV : Une découverte fortuite

II. BACTERIOLOGIE COXIELLA BURNETII

A. Morphologie

C. burnetii est une bactérie qui possède un cycle de réplication intracellulaire obligatoire. C'est un petit coccobacille (0,2µm à 2µm) à peine perceptible en microscopie optique dont la paroi prend l'aspect d'une bactérie gram négatif.

Cependant, répondant mal à ce type de coloration, on utilise plutôt la technique de *Gimenez* pour la colorer dans des échantillons cliniques ou des cultures en laboratoire [12]. La culture de cette bactérie étant difficile, elle n'est réservée généralement qu'à des laboratoires spécialisés.

C. burnetii présente des variations morphologiques qui correspondent à divers stades de son développement, pour lesquels McCaul et Williams ont proposé la description [13] ci-dessous.

SCV, pour « Small-Cell Variants »

La forme SCV est représentée par de petits bacilles de 0,2 à 0,5 µm, denses et compacts à paroi épaisse au microscope électronique. Cette forme est métaboliquement inactive et correspond à la forme extracellulaire de la bactérie. Sous cette forme, la bactérie possède un fort taux de résistance au stress environnemental, ainsi qu'à des températures élevées ou des rayonnements UV. 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.

LCV pour « Large-Cell Variants »

La forme LCV est représentée par de grosses cellules de forme arrondie, mesurant de 0,7 à 2 µm. Elle est le résultat de la multiplication de la forme SCV. Elle prend un aspect polymorphe, peu dense et exclusivement intracellulaire en raison d'un faible taux de résistance en milieu extracellulaire. 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, comme illustré à la **figure 1**. Nous qualifions alors ces pseudo-spores de SDC (small dense cell)[14].

Ils ont été retrouvés au niveau des cellules de valves cardiaques infectées par *C.burnetii*. Certains auteurs affirment que le développement de ces pseudo-spoires mènerait à la forme SCV même si cette hypothèse de sporulation n'est pas admise de tous.

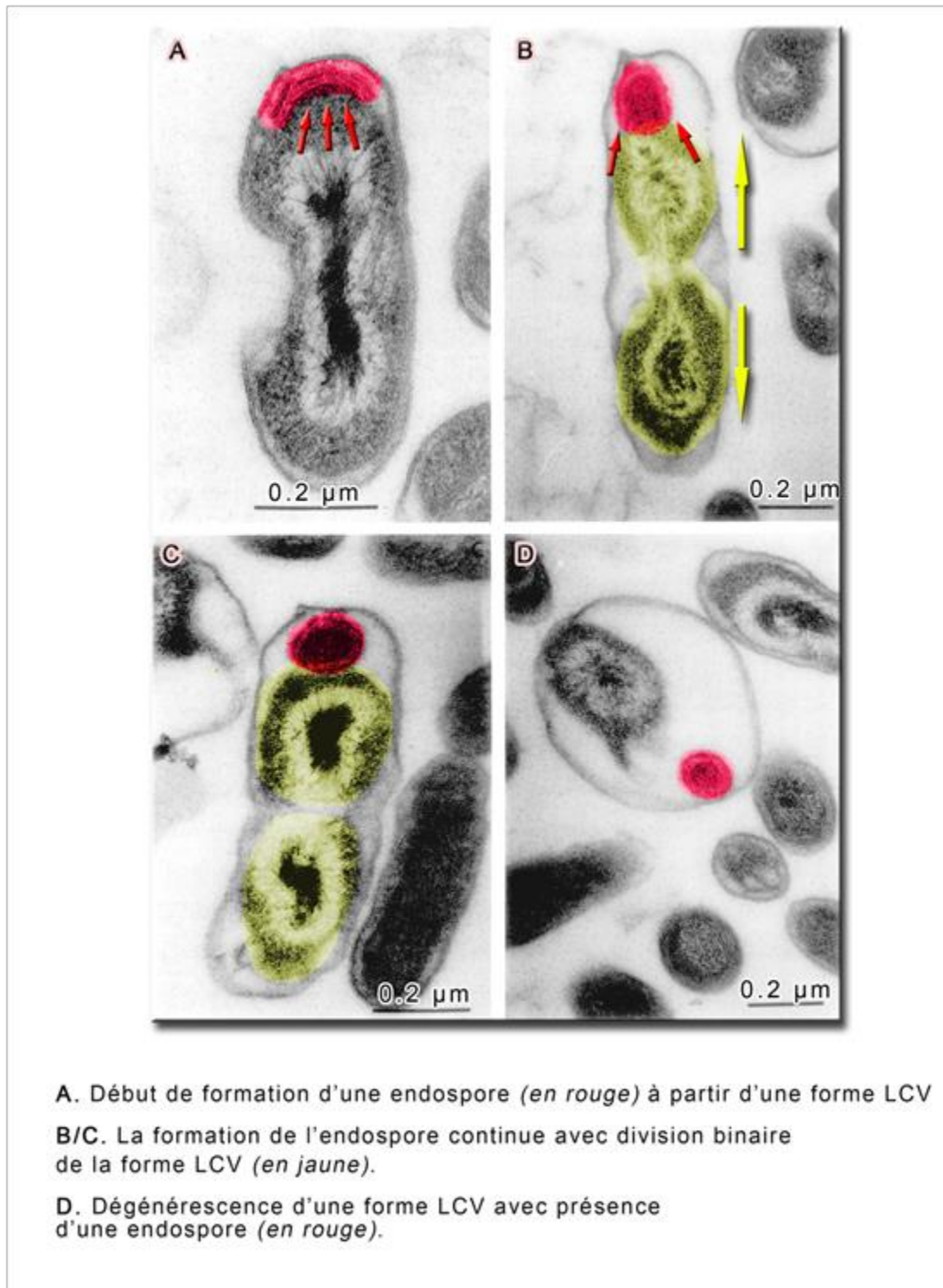


Figure 1 : Cycle de sporulation de *C.burnetii*

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 [15].

B. Coloration

La culture de *C. burnetii* est difficile et donc est généralement réservée à des laboratoires spécialisés comme le Centre National de Recherche (CNR). Elle peut être colorée selon plusieurs méthodes rapides : Stamp, Gimenez [12], Macchiavello, Giemsa et Koster modifiée [16,17]. Les trois premières techniques donnent les meilleurs résultats. Elles sont proches de la technique de Ziehl-Neelsen modifiée qui comprend de la fuchsine basique pour colorer les bactéries. « La coloration de Stamp est préférée dans les laboratoires vétérinaires tandis que la méthode de Gimenez est largement utilisée pour le diagnostic chez l'homme. La coloration de Gimenez est plus rapide car la solution acide n'est pas utilisée pour la différenciation. *C. burnetii* est caractérisée par un très grand nombre de fines bactéries coccobacillaires 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» [18].

C. Taxonomie

C. burnetii est un germe intracellulaire qui peut être cultivé dans un milieu axénique⁴ 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 Rickettsieae [19]. Cependant le genre *Coxiella* se différencie par l'existence d'une forme pseudo-sporulée, une croissance en milieu acide et un tableau clinique différent. De plus, les études phylogénétiques récentes

⁴ Une culture axénique, ou axène, qualifie une culture d'un organisme dans un milieu stérile dépourvu de toutes bactéries. On l'utilise dans la culture des germes intracellulaire.

fondées principalement sur l'analyse de l'ARNr 16S[20], ont montré que le genre *Coxiella* appartient à la subdivision gamma des protéobactéries, avec les genres *Legionella*, *Francisella*, et *Rickettsiella* qui sont ses parents les plus proches [21] comme nous le montre l'arbre phylogénétique de cette bactérie à la **figure 2**.

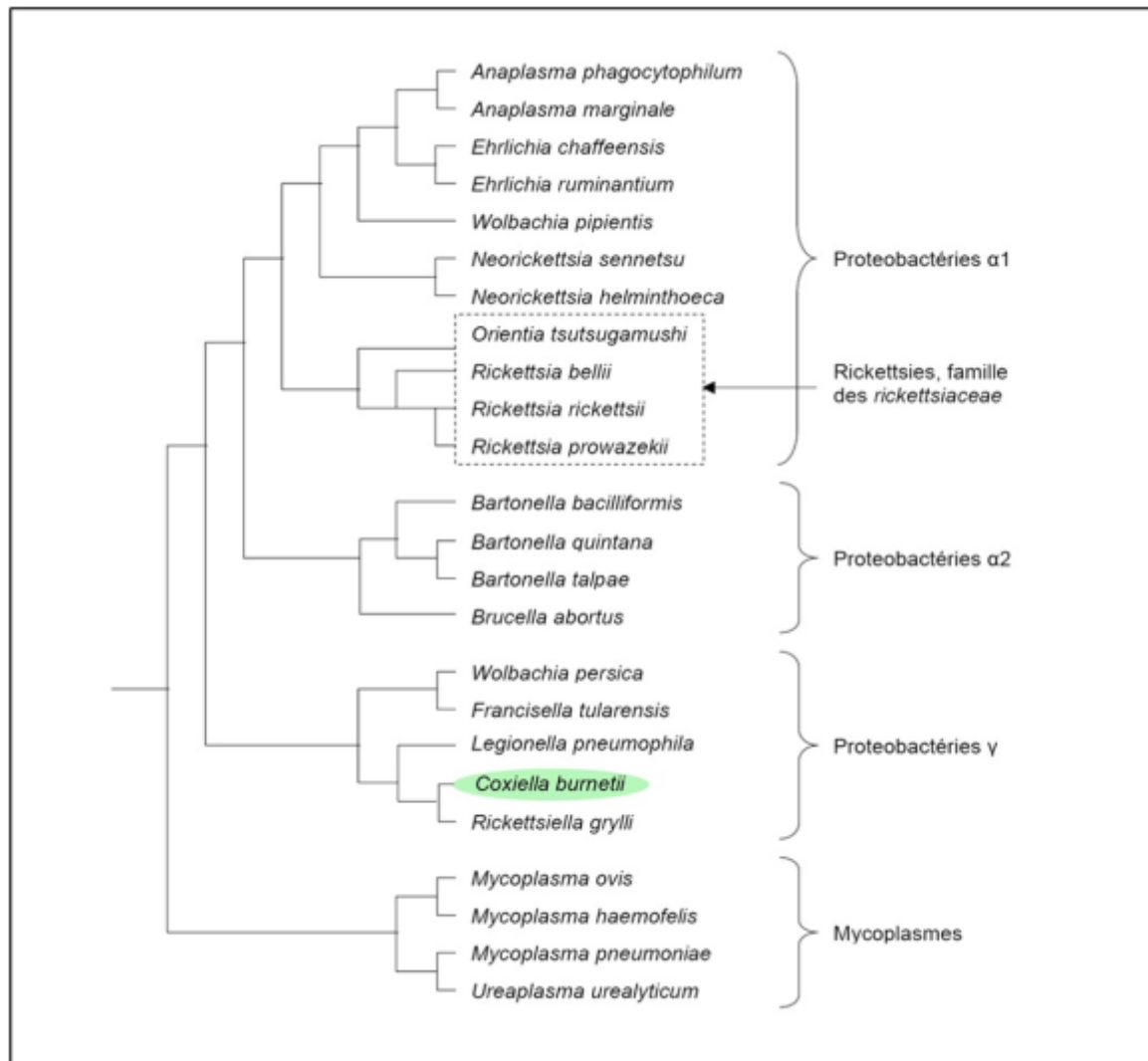


Figure 2 : Arbre phylogénétique de *Coxiella burnetii*

D. Génétique

« L'hétérogénéité génétique est minime entre les souches de *C. burnetii*. Cependant, l'électrophorèse en champ pulsé a permis de décrire 30 génotypes différents [20]. Le génome de la première souche américaine Nine Mile a été séquencé et mesure 1.995.275 paires de base [22]. Ce génome comprend un chromosome circulaire et un plasmide facultatif. Quatre plasmides ont été décrits – QpH, QpDV, QpRS, QpDG [23,24,25]. Des séquences du plasmide QpRS ont été mises en évidence dans le génome d'isolats sans plasmide suggérant une intégration chromosomique. »

Bien que des facteurs prédisposant aient été clairement identifiés comme spécifiquement associés au développement de formes aiguë ou chronique de la fièvre Q humaine [26,27], *C. burnetii* présente également des génotypes distincts capables d'infecter différentes cultures cellulaires [28], de produire différents effets cytolytiques selon les cellules de l'hôte [29,30]. Certaines études tendent à montrer que les différents génotypes de *C. burnetii* possèdent une pathologie variable dans les modèles animaux de la fièvre Q [31,32, 33].

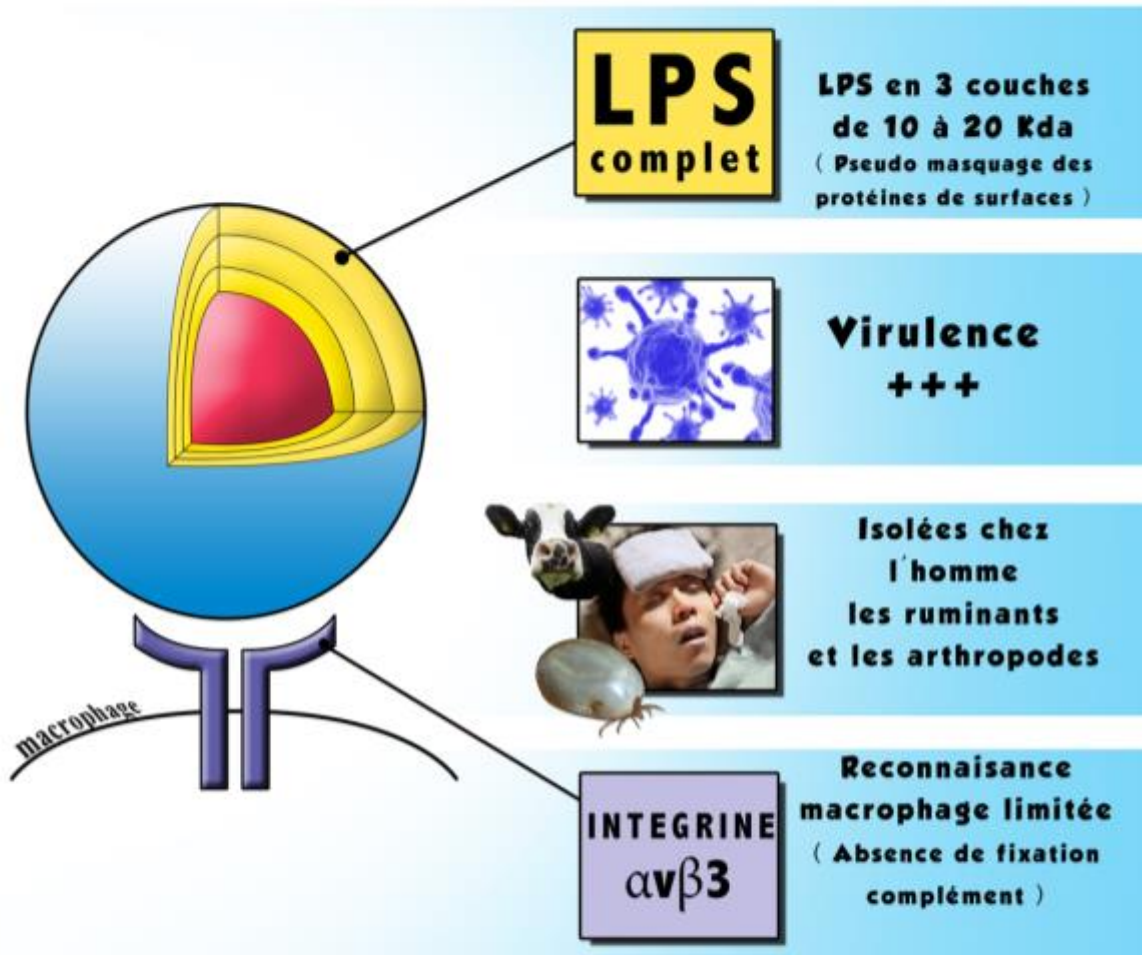
E. Variation antigénique

On distingue chez *C. burnetii* deux phases de virulences (I et II) liées à une modification antigénique du Lipopolysaccharide (LPS) de surface [35,36,37]. Nous pouvons aussi parler d'antigènes de phase I et II pour différencier le type de LPS.

Phase I

À l'état naturel, lorsque la bactérie est isolée à partir de prélèvements tissulaires animaux ou humains, *C. burnetii* exprime un antigène de phase I et possède une virulence majeure. Les antigènes qui constituent la phase I sont peu immunogènes [38,39]. Sous cette forme, la reconnaissance de la bactérie par les macrophages est difficile et est rendue possible grâce à l'intégrine monocytaire $\alpha\beta3$ comme figuré dans **l'illustration V**.

Les variations antigéniques la Phase I



Anti IgG phase I $\geq 1/800$

en faveur*

fièvre Q CHRONIQUE

* le diagnostic doit tenir compte de la clinique, c'est un faisceau d'arguments.

Illustration V : Les variations antigéniques - la phase 1

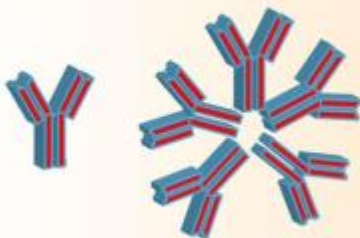
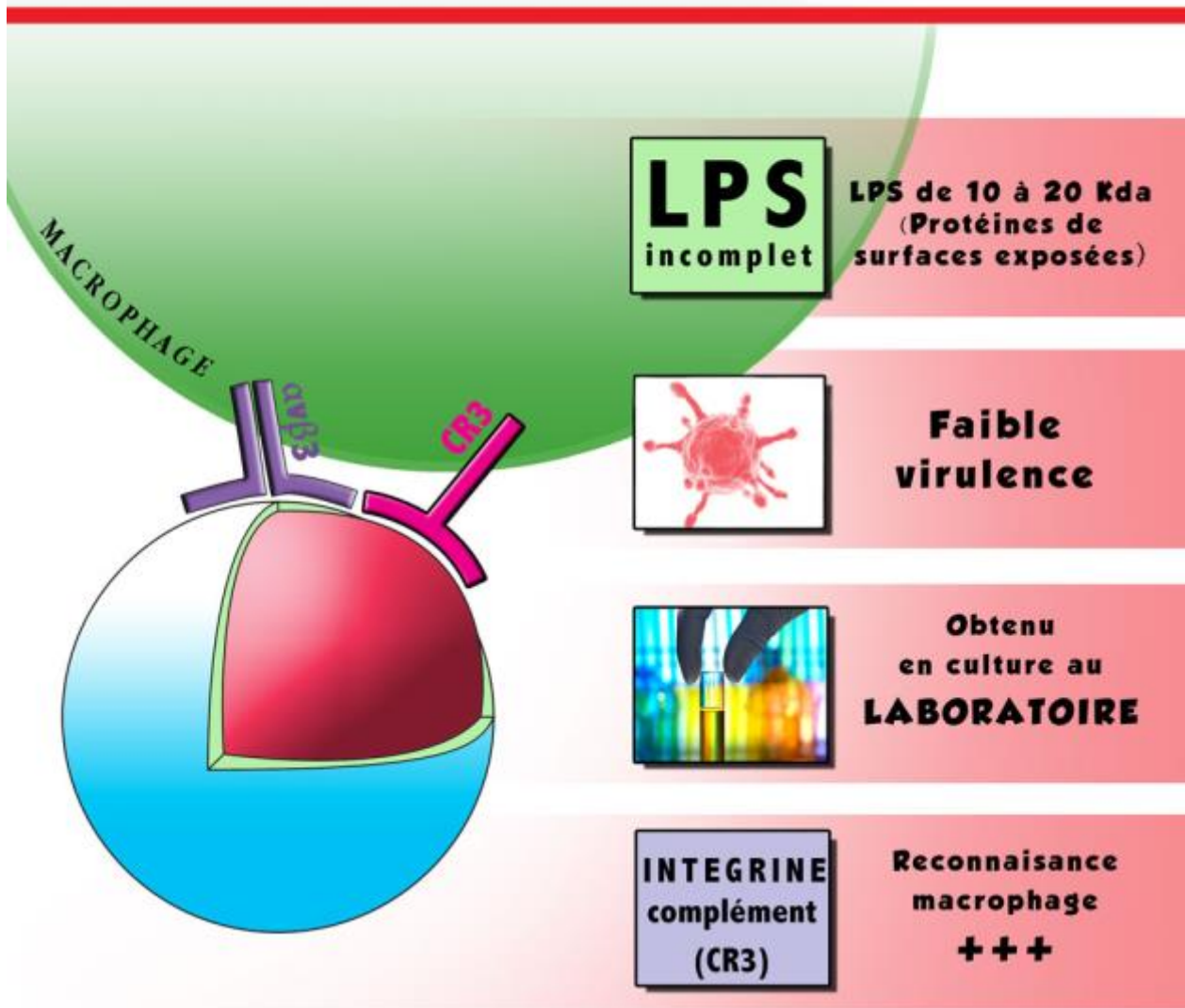
Phase II

La phase II de *C. burnetii* est obtenue, après culture cellulaire ou sur des œufs embryonnés. Cette phase s'accompagne d'une réduction partielle du lipopolysaccharide (LPS), secondaire à une délétion chromosomique permanente [40].

La phagocytose des bactéries de phase II requiert l'engagement de l'intégrine monocytaire $\alpha\beta3$ et de CR3 (récepteur du complément de type 3).

La virulence supérieure des bactéries de phase I peut s'expliquer par la mise au point d'une stratégie qui leur permet d'échapper à CR3, un récepteur impliqué dans la phagocytose de nombreux microorganismes, en inhibant le dialogue entre l'intégrine $\alpha\beta3$ et CR3 [41]. Ce mécanisme conduisant à cette inhibition est complexe. En effet, les bactéries de phase I induisent un remaniement du cytosquelette d'actine et la formation de pseudopodes [42] dans lesquels sont engagées des protéines tyrosine kinases de la famille SRC [43].

Les variations antigéniques la Phase II



Anti IgG phase II $\geq 1/200$

Anti IgM phase II $\geq 1/50$

fièvre Q AIGUE*

* le diagnostic doit tenir compte de la clinique, c'est un faisceau d'arguments.

Illustration VI : Les variations antigéniques - la phase 2

F. Physiopathologie

L'entrée de *C.burnetii* dans les cellules (monocytes et macrophages) s'opère de façon passive par phagocytose. Immédiatement, l'environnement acide du phagosome (pH à 4,5) permet sa multiplication où elle survit par :

- 1/ la production d'enzymes à haut point isoélectrique,
- 2/ l'inhibition de la production de radicaux libres,
- 3/ la sécrétion de superoxyde dismutase,
- 4/ l'inhibition de l'étape finale de maturation du phagosome (fusion avec la cathepsine D) [44][45].

La bactérie a une infectiosité majeure puisqu'une seule bactérie est suffisante pour provoquer une infection. Chez l'animal, la voie respiratoire est associée à une pneumopathie et la voie intrapéritonéale est associée à une hépatite [46].

L'inhibition de l'apoptose est un facteur important de la virulence de *C.burnetii*. La survie et la multiplication dans la vacuole acide protège la bactérie des antibiotiques et font de *Coxiella burnetii* une espèce bactérienne unique en son genre.

Initialement, cette vacuole contenant la bactérie a été faussement identifiée comme étant un « gros phagolysosome ». Mais un nombre croissant de preuves indique désormais que cette vacuole est en réalité un compartiment spécialisé, activement modifié par *C.burnetii*. Nous parlons de « vacuole parasitophore » ou (PV) [47][48] (cf. **figure 3 et 4**). Certaines expériences de cultures cellulaires montrent que ces vacuoles sont dépourvues de protéines p62 et GM130, marqueurs du noyau et de l'appareil de Golgi ; ce qui indique une séparation efficace de la vacuole des autres compartiments de la cellule hôte.

C. burnetii présente un cycle de développement comportant une forme intracellulaire et une forme extracellulaire plus petite, produite par pseudosporulation. Ces pseudospores métaboliquement inactifs sont extrêmement résistants dans le milieu extérieur (agents chimiques désinfectants, pH, température, dessiccation, pression osmotique). *C. burnetii* peut survivre 40 mois dans du lait conservé à température ambiante, deux ans à -20 °C et huit mois dans de la laine conservée à +20 °C.

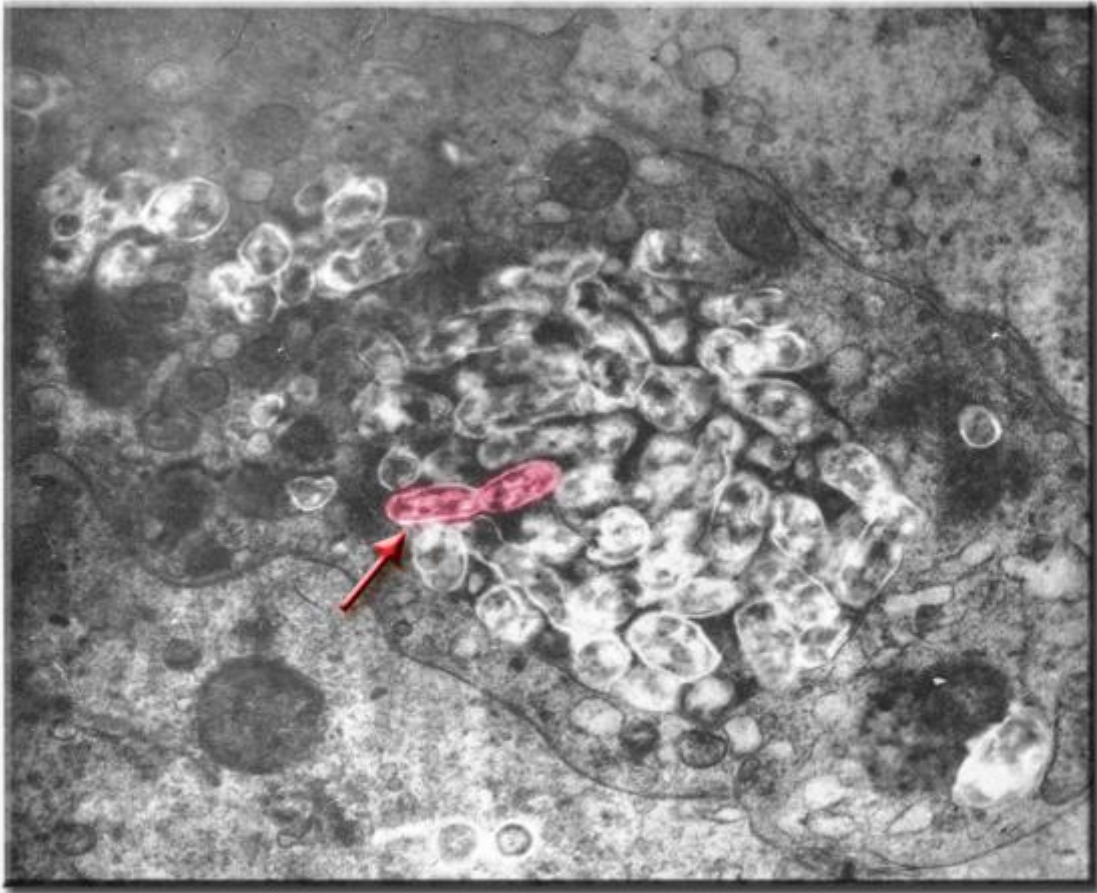


Photo en microscopie Electronique x 17800

La flèche montre une forme LCV en division binaire.

Figure 3 : Multiplication de *C. burnetii* dans la vésicule parasitophore d'une cellule de foie de cochon d'inde infectée.

Le contrôle immunitaire de *C. burnetii* est assuré par les lymphocytes T mais ne permet pas toujours l'éradication définitive de la bactérie [49]. Chez les vertébrés, l'infection aiguë conduit à la formation de granulomes, témoins d'une réponse immunitaire locale efficace. C'est pourquoi *C. burnetii* est indétectable par PCR ou immunohistochimie dans ces lésions [21]. Dans la fièvre Q chronique, la réponse immunitaire étant inefficace, voire délétère, *C. burnetii* se multiplie dans les macrophages et est à l'origine d'une bactériémie prolongée malgré la forte concentration des trois classes d'anticorps (IgG, M et A de phase I et de phase II). Il existe une inversion du ratio CD4/CD8 [50]. À ce stade, les biopsies de foie, de valve cardiaque ou d'anévrisme ne présentent pas de granulome mais des cellules avec

une grande vacuole contenant *C. burnetii* [21]. L'interleukine 10, cytokine à propriété anti-inflammatoire, est fortement sécrétée dans le contexte de fièvre Q chronique, notamment par les monocytes des patients « en rechute » [51]. Dans ce contexte, elle est également corrélée à un mauvais contrôle de la réplication bactérienne. Son inhibition expérimentale par des anticorps restaure les propriétés bactéricides des macrophages [52].

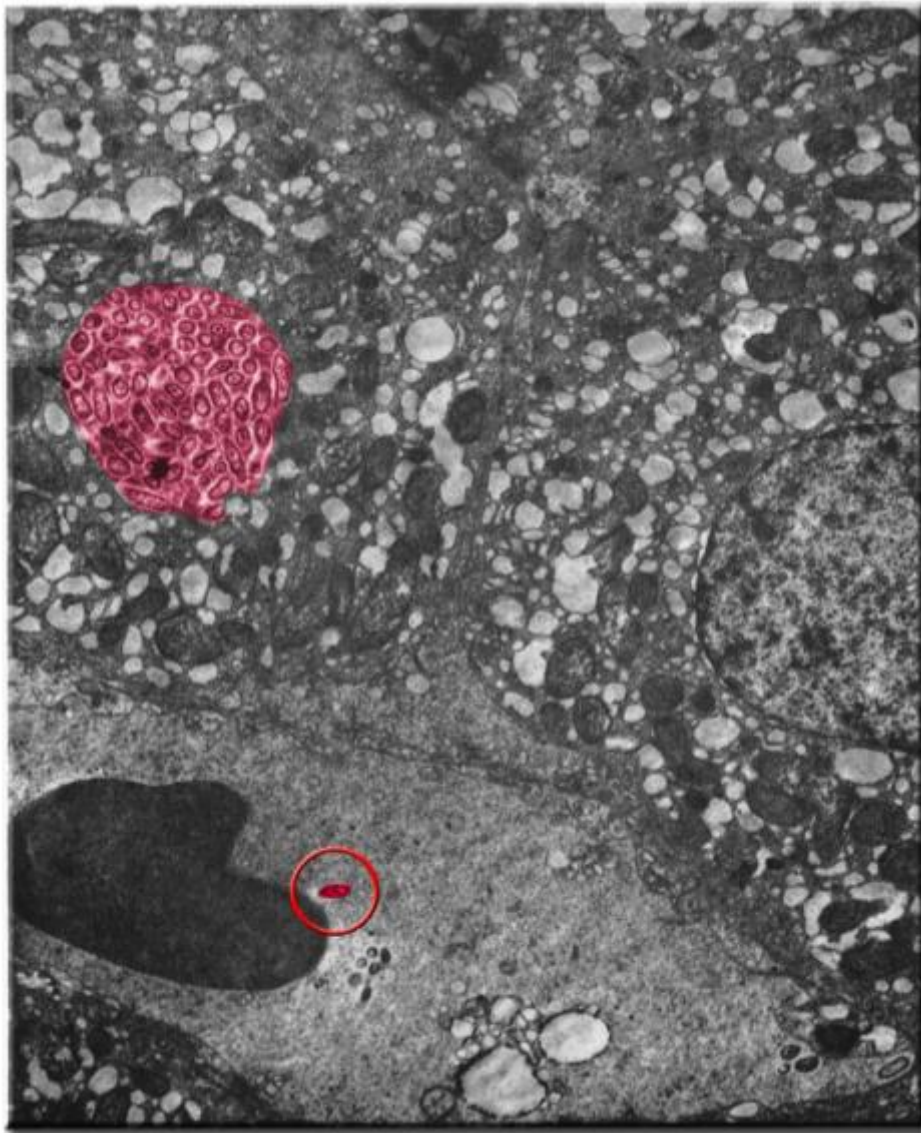


Photo en microscopie Electronique x 11000

Figure 4 : Présence de *C. burnetii* au sein d'une vacuole parasitophore dans une cellule infectée

Il existe de nombreux facteurs susceptibles d'avoir une influence sur l'infection à *C.burnetii*, notamment son passage vers la chronicité. De nombreux travaux expérimentaux chez l'animal ont permis de mettre en évidence ces différents facteurs.

Le rôle protecteur des hormones féminines (17 β -œstradiol) a été démontré et pourrait expliquer pourquoi le sex-ratio est déséquilibré en faveur des hommes seulement après la puberté [53]. A contrario, les femelles animales gestantes ont plus de fièvre Q chronique et d'endocardites car *C. burnetii* persiste dans l'utérus, les glandes mammaires et peut être réactivée par d'autres gestations [54].

L'immunodépression est corrélée avec la gravité de l'infection au cours de la fièvre Q aiguë et elle favorise la fièvre Q chronique [55][56]. Une immunodépression expérimentale (par injection de cortisone) est responsable d'une réactivation chez des animaux apparemment guéris[57][58]. Le rôle des lymphocytes T est souligné par le fait que les souris athymiques développent toujours une infection chronique, ce qui n'est pas le cas pour les souris euthymiques [59].

Une persistance antigénique non infectieuse au sein des macrophages pourrait être responsable d'un syndrome de fatigue chronique post fièvre Q par une stimulation non contrôlée du système immunitaire. On parle d'IMC (complexe immunomodulateur) pour définir ces fragments de bactéries qui peuvent persister dans les macrophages longtemps après une infection[60].

CYCLE DE DEVELOPPEMENT

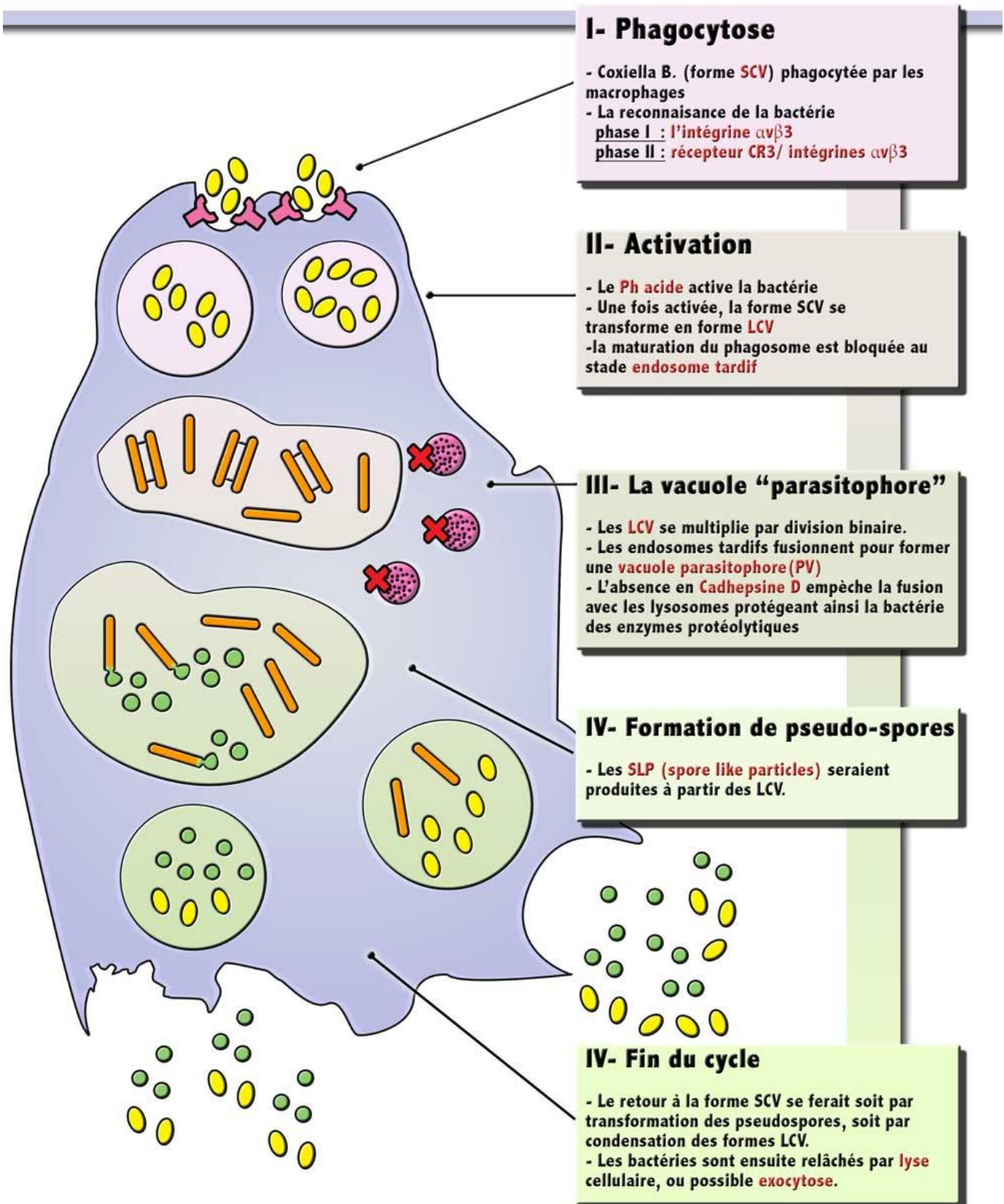


Illustration VII : Cycle de développement

III. EPIDEMIOLOGIE

Il existe de nombreuses études séro-épidémiologiques sur la fièvre Q. Cependant il semble nécessaire de prendre du recul quant à l'interprétation de leurs résultats car ils sont souvent non comparables (utilisation de tests sérologiques différents ou de seuils de positivité différents, sélection des personnes testées, contexte épidémique ou non, absence de groupe témoin...). Un synopsis des principales études de séoprévalence au niveau mondial est représenté dans le **Tableau II**.

A. Réservoir animal et mode de transmission

Les humains sont des hôtes accidentels. Le réservoir est vaste et comprend des mammifères domestiques (bovins, ovins, caprins, chevaux, chiens, chats, lapins) et sauvages (cervidés, renards, rongeurs) mais également des oiseaux domestiques (poules, dindes, oies, canards) ou sauvages (pigeons). *C. burnetii* est également retrouvée dans de nombreuses espèces de tiques, les poux ainsi que les amibes [61]. Les mammifères infectés excrètent *C. burnetii* dans l'urine, les selles, le lait et les produits d'avortement et les produits de parturition (liquide amniotique, placenta). La réactivation de l'infection se produit pendant la gestation et peut provoquer des avortements chez les ovins et les caprins et des petits poids de naissance chez les bovins [62]. Des concentrations élevées de *C. burnetii* (jusqu'à 109 bactéries par gramme de tissu) sont retrouvées dans le placenta des animaux infectés [21].

Chez l'homme, l'exposition résulte le plus souvent d'inhalation d'aérosols contaminés à partir de la laine ou de produits de parturition et présents dans l'environnement [21,61, 63]. Les autres voies de transmission sont les piqûres de tiques et l'exposition à des produits animaux (fœtus ovins) [64,65]. La transmission alimentaire via des produits laitiers semble incertaine. Seules des séroconversions asymptomatiques ont été mises en évidence chez des détenus après consommation de lait issus d'animaux infectés. Un rapport de l'European Food Safety Authority (EFSA) publié en 2010 a conclu à l'absence de risque sérieux de transmission de la fièvre Q par voie alimentaire. La transmission interhumaine a été documentée chez un obstétricien lors de manœuvres chez une femme en cours d'accouchement [66]. La transmission verticale transplacentaire a aussi été démontrée ainsi que l'infection par inoculation intradermique ou par transfusion sanguine [66, 67]. La

transmission par voie sexuelle est probable mais reste anecdotique [68, 69]. Dans certaines conditions, la bactérie peut être disséminée par le vent, si bien que la maladie peut survenir chez des sujets qui n'ont aucun contact direct avec des animaux [70]. Dans un nombre important de cas, aucune exposition n'est retrouvée et c'est l'évocation systématique du diagnostic devant un cadre nosologique peu spécifique qui permettra le diagnostic.

La fièvre Q peut se produire à tout âge mais elle est plus fréquente entre 30 et 70 ans [63]. Après exposition, les femmes et les enfants sont plus souvent asymptomatiques que, respectivement, les hommes et les adultes [64, 71]. Le sex-ratio varie d'une zone à l'autre et selon l'âge de la population considérée, il est de 2,45 en France chez l'adulte [72] mais cette différence n'est pas retrouvée chez les enfants en Grèce ou en France [73, 74].

Les facteurs de risque pour l'acquisition de l'infection sont la vie en milieu rural, l'exposition professionnelle (animaux de ferme, fumier ou poussières contaminées provenant des fermes et personnel de laboratoire), et le contact avec des animaux infectés en cours de gestation, des animaux nouveau-nés ou lors de la mise bas [72].

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

Tableau I : Caractéristiques d'exposition et facteurs de l'hôte de 477 patients ayant présenté une fièvre Q aigüe

C'est pourquoi la fièvre Q est une maladie professionnelle inscrite sur le tableau 53 du régime général et le tableau 49 du régime agricole.

B. Séroprévalence chez l'homme

Malgré la difficulté à comparer les différentes études séro-épidémiologiques chez l'homme, ces dernières convergent sur plusieurs points et mettent en évidence des caractéristiques générales [75]:

- 1/ la séroprévalence des anticorps augmente avec l'âge dans une zone d'enzootie/endémie
- 2/ la séroprévalence est plus élevée en zone d'élevage qu'en zone strictement urbaine dans la plupart des études, mais il existe quelques exceptions
- 3/ la séroprévalence est plus élevée dans les groupes fortement exposés à des animaux d'élevage (vétérinaires, équarisseurs, habitants des zones d'élevage, trappeurs canadiens), sauf dans une étude tunisienne et une étude slovaque[75].

A notre connaissance, la séroprévalence maximale jamais mesurée provient d'une cohorte d'étudiants en médecine en Slovaquie dont 75% étaient porteurs d'IgG de phase II. Toutefois, cette étude ne comporte pas de seuil de positivité de la sérologie (les sujets sont considérés positifs quel que soit le titre en anticorps). Si nous considérons les études ayant fixé un seuil de positivité, la prévalence la plus forte revient à une cohorte de donneurs de sang en Crète avec 49% de sujets porteurs d'IgG II $\geq 1/120$ et IgM II $\geq 1/50$.

En France, deux études ont été publiées. La première concerne des donneurs de sang dans la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) et révèle une prévalence de 5%. Néanmoins, la sélection des donneurs sur leur lieu de résidence est possiblement à l'origine d'un biais de sélection rendant ce résultat non représentatif de la population cible d'une zone plus large géographiquement [76]. La seconde concerne des femmes enceintes en région PACA et montre une séroprévalence de 0,15%. [77].

C. Epidémies

Plusieurs épidémies ont été rapportées dans le monde. Les cas de fièvre Q aiguë en Europe se produisent plus fréquemment au printemps et au début de l'été. Un récapitulatif des principales études séro-épidémiologiques au niveau mondial est résumé dans le

Pays	Année	Nb de personnes	Sélection des participants	Population surexposée	Contexte épidémiologique	Technique sérologique	Résultats	Forces	Biais et limitations	Commentaires	Références
EUROPE											
Crète	1985 – 1987	419 (97 foyers)	Tirage au sort des foyers dans deux villages	non	Rural	IF IgG IgA IgM kit Biomérieux. Seuil à 25 pour IgM et IgA ; seuil à 60 pour IgG	Tymbaki 14% Anogia 38% ; 40% des adultes et 19% des enfants	participation	peu extrapolable (situation insulaire, élevage "maison")	risque accru si possession d'un jardin (hypothèse d'animaux dans le jardin)	Antoniou 1995
	2005 - 2006	493	Donneurs de sang	oui	Rural	IF IgG II (seuil à 1/120) et IgM II (seuil à 1/50)	49%		Population non représentative		Vranakis 2012
Espagne	Non précisé	298	Non précisé	Non précisé	Non précisé	IF IgG IgA IgM seuil à 80	21 % dont 9 % chez les femmes 33 % chez les hommes (p=3.10-7)	seuil haut (plus spécifique)	pas d'infos sur la sélection de l'échantillon	augmentation de la prévalence avec l'âge	Saz 1993
	1989	390	échantillon représentatif de la population native de Lanzarote	non	rural et urbain	RFC phase II seuil à 8	nord 13 % centre 5 % sud 13,5 %	échantillon représentatif	RFC	le centre est urbain, le reste rural	Pascual Velasco 1992
	1994 - 1995	595	Echantillon représentatif de la population parmi les patients vus dans les centres de santé	non	Rural et urbain	IF IgG phase II et I seuil à 16, et recherche des IgM chez les IgG II +	50 % IgG II 6 % IgM II, et 4 cas avec des titres IgG I significatifs	Echantillon représentatif		Prévalence augmente avec âge, la ruralité, et est plus élevée chez les hommes	Pascual Velasco 1998
	1985 - 1989	699	patients en bonne santé	non	zones rurales + Madrid	RFC	33 % global, 46% en zone rurale	Représentatif CSP	RFC		Cour Boveda 1990
	1994	406	donneurs de sang	non	Rural	IF IgG totaux phase II, seuil 1/80	41 %		donneurs de sang, question du lait	mise en évidence d'une prévalence plus élevée chez les consommateurs de lait cru mais sans discussion du fait que ce sont aussi les plus exposés aux aérosols	Suarez- Estrada 1996
	2004 - 2005	863	Donneurs de sang	non	Rural et urbain	IF IgG et IgM II	23 % IgG II 0,3 % IgM II	Nombre de personnes testées	Population non représentative	Séropositivité significative- ment liée aux contacts avec des ongulés mais n'explique que 10 % des positifs	Bartolomé 2006
	Non précisé	216	Patients hospitalisés en chirurgie et enfants vus aux urgences sauf motif infectieux	non	Urbain +++ et rural	IF IgG II (Biomérieux®), seuil à 1/40	15 % (min 40, max 1280)			Pas de différence significative entre ruraux et urbains	Cardenosa 2006
	1998	662	Population générale entre 6 et 75 ans	non	Urbain et rural	IF IgG II et IgM II, - Positif si IgG à 80 et pas d'IgM - Fièvre Q aigue si IgG 320 et IgM 50	21,5 %	Echantillon représentatif de la population générale (échantillonné pour une autre étude)		Prévalence augmente avec l'âge et plus élevée chez les hommes, en zone rurale et chez les personnes travaillant dans une filière d'élevage	Bolanos 2003
	1994 – 1995	479	Etudiants vétérinaires	oui	Rural et urbain	RFC phase II, seuil à 10	11 %			Echantillon non représentatif	Valencia 2000
France (région PACA)	1996	12 716	Femmes enceintes	non	Urbain et rural	IF IgG II (seuil à 1/100)	0,15 %	Population considérée à risque	Absence de groupe témoins, prélèvement réalisé en fin de grossesse	Prévalence plus élevée avec l'âge et situation en ville et issue de grossesse mais non significatif	Rey 2000

	Non précisé	325	Donneurs de sang	non	Urbain +++ et rural	IF totales II	Ig 5 %		Pré-sélection géographique des donneurs : non représentatifs en plus d'être donneurs de sang	Prévalence augmente avec l'âge, pas de différence selon sexe	Raoult 1987
Grèce	2007	1007	Population générale	non	Rural et urbain	IF IgG I et II, seuil à 64	7,5 %	Echantillon stratifié sur taille de la population par préfecture		Pas de différence en fonction du sexe, pas d'association avec la consommation de lait cru	Pape 2008
Italie	2002 - 2004	408 + 280	Personnes travaillant dans une filière d'élevage + groupe "témoins" de donneurs de sang	Oui pour groupe agricole	Rural pour groupe agricole	IF IgG et IgM. Phase non précisée	74 % dans le groupe "agricole" et 14% chez les donneurs de sang		Doute sur la phase d'anticorps mesurés	Plus forte prévalence chez les vétérinaires association significative avec contacts plusieurs espèces animales	Monno 2009
	2002	181	Travailleurs forestiers	non	Rural	IF IgG et IgM II	2,8 %		Etude fondée sur les maladies transmises par les tiques en l'absence de preuve de transmission de Coxiella		Cinco 2006
Pays Bas	2006	961	Etudiants vétérinaires	oui	Rural et urbain	IF IgG I et II, IgM I et II si IgG positif	18 % IgG II dont 30 % IgG I et 3 % avec IgM	Intéressant car avant épidémie	Population non représentative	A confronter au 2,4 % en population générale avant l'épidémie Augmentation de la prévalence avec le nombre d'années d'études et chez les étudiants travaillant avec des animaux de rente	DE Rooij 2012
	2007 - 2008	1646	femmes enceintes, environ 60 % des femmes enceintes de la zone d'étude	épidémie en cours	Pays Bas	IF Focus, IgM et IgG phases I et II, seuil à 1/64	infection récente 3,4 % Infection ancienne 1,15 %	pression infectieuse environnementale forte	représentativité des participantes non évaluable	issue de grossesse non liée à la positivité de la sérologie	Van der Hoek 2011
	2009	543	Donneurs de sang des communes de plus forte incidence durant l'épidémie	Oui	Urbain et rural	ELISA IgG II et confirmation des positifs par IF	12 %		Population non représentative	Situation épidémique	Hogema 2011
Rép. chypriote	Non précisé	583	Volontaires d'un échantillon de la population générale	non	Rural et urbain	IF IgG, IgM et IgA II, seuils à 60 et 25	53 % avec seuil à 60	Echantillon stratifié sur ruralité	Ambiguïté importante sur le seuil de séropositivité retenu	Prévalence augmente avec âge et ruralité	Psaroulaki 2006
Rép. tchèque	1988- 1993	3732	donneurs de sang	non	Non précisé	RFC seuil à 8	1 %			24/41 positifs sont agriculteurs	Literak 1994
Slovaquie	2005 - 2007	241	Etudiants en 5e année de médecine	non	Rural et urbain	ELISA IgG I et II	Tous 74 % IgG II (min 100, max 1600) 24 % IgG I (min100, max 400) Ruraux 79 % IgG II 24 % IgG I Urbains 73 % IgG II 25 % IgG I		Interprétation de la consommation de lait cru comme facteur de risque chez un sujet possédant des ruminants à domicile	Etonnante absence de différence de prévalence entre ruraux et urbains	Dorko 2008a
Slovaquie	Non précisé	92	Vétérinaires et personnels d'une université vétérinaire	oui	Rural et urbain	ELISA IgG II et I	Phase II : 63 % Phase I : 38 %				Dorko 2008b

Suisse	1983 - 1984	5446	Donneurs de sang + population exposée dans une épidémie	Non précisé	Rural et urbain	IF	Total 7 à 32% ; Villes 10 à 12% ; Montage 24 à 32 %	zones diverses, inclusion de cas ayant vécu une épidémie	ancienneté (validité IF ?)		Dupuis 1986
Turquie	2003	83	Vétérinaires	oui	Rural	IF IgG II	7%			Séropositivité faible au regard de l'exposition (serait identique à la prévalence en population générale d'après auteur)	Ergonul 2006
	2006	419	Echantillon de la banque nationale de sérums	non	Rural et urbain	IF IgM (50) et IgG II (200) et IgG I (800)	13,5 % total 8 % d'infections anciennes 4 % d'infections aiguës 1 % infections chroniques		Méthode d'échantillonnage insuffisamment décrit	Prévalence augmente avec âge, pas différence entre ruraux et urbains. Prévalence plus élevée chez chasseurs et travailleurs d'abattoirs	Gozalan 2010
	2007	601	Donneurs de sang	non	Rural et urbain	ELISA IgM et IgGII	32 %		Donneurs de sang. Pas d'information sur une éventuelle sélection des échantillons testés	Prévalence augmente avec l'âge, pas de différence entre ruraux et urbains	Kilic 2008
Angleterre	2009	438	Consultantes d'une clinique spécialisée dans l'infertilité	non	urbain	IF IgT I et II, seuil à 50	4,6 (IC 2.8-7.1) %	Non exposées au moment de l'étude	Population très hétérogène et sélectionnée sur troubles obstétricaux		Baud 2009
	1999	606	Agriculteurs et leur famille	oui	Rural	IF IgG II, seuil à 32	31 %		Représentativité d'une cohorte de volontaire d'une étude psychiatrique ?	Personnes incluses dans une cohorte d'étude psychiatrique Test sur coxiella a posteriori	Thomas 2004
Irlande	2001 - 2003	281	Personnels des laboratoires vétérinaires, des « usines de transformation de viande » et des fermes d'Etat	oui	Rural	RFC IgG et IgM II, seuil à 16	8,5 %	Quantification de l'exposition en fonction du poste		Prévalence non corrélée au niveau d'exposition	Reid 2004
	Non précisé	265	Tirage au sort aléatoire dans une population de 6172 personnes nées entre 1920 et 1976	agriculteurs et non agriculteurs	Rural	IFI IgG phase II, seuil à 1/32	Tous : 7,9 % Agriculteurs : 15,1 % Autres : 4,2%	Tirage au sort dans la population, bonne participation	résultats décrits de manière peu précise	positivité associée à l'activité d'agriculture et consommation d'alcool (protecteur) en multivariée, à la conso de lait cru en univarié (p=0,05)	Davies <i>et al</i> 1997
	1987 - 1988	2394	cohorte pour surveillance cardiovasculaire	non	rural et urbain	Elisa IgG phase II	13 %	cohorte prospective	pas de sujets de plus de 64 ans, vieux tubes de sérum	séropositivité liée à âge, tabac, travaux manuels, ATCD de fausses couches	Mc Caughey 2008
AFRIQUE											
Maroc	1992	426	300 donneurs de sang Casablanca + 126 sérum de labm (motif de prélèvement non connu)	non	urbain	IF IgG IgM et IgA phase II et I (CNR) seuil 50	Donneurs de sang : 1 % labo : 18 %		aucune explication de la différence labo/don du sang	aucun chronique, exclusion des infections aiguës actives par mesure des IgA et IgM	Meskini 1995
Tunisie	1993	500	donneurs de sang	non	urbain et rural	IF CNR seuil à 50	26 %	info sur ruralité	Population non représentative	prévalence supérieure chez les hommes, pas de différence urbains/rurau x	Letaief 1995

Algérie	1995 - 1996	729	Population générale	Non précisé	Rural	IF, seuil à 50	15,5 %		Echantillonnage non décrit et pas d'intervalle de confiance Test sérologiques peu décrits	Prévalence corrélée avec exposition professionnelle	Lacheheb 2008
Angola, Burkina, RCA, Comores, Congo Brazzaville, Côte d'Ivoire, Mali	1992			non	urbain ? (lieu de prélèvement)	IF IgG, IgM, IgA seuil à 50	Angola 2 % - Burkina 13% RCA 9 % Comores 5% - Congo Brazzaville 1 % Côte d'Ivoire 3 % Mali 24 %	données rares dans ce coin là	origine peu claire des échantillons, impossibilité de comparer les résultats, pas d'infos sur population d'origine des échantillons, pas de mentions des aspects éthiques.	variations de prévalence rapportées à l'agriculture (ne tient compte que du bétail officiel)	Tissot Dupont 1995
Mauritanie	1996	118	Donneurs de sang et patients vus à l'hôpital de Nouakchott	non	Urbain et rural	IF, seuil à 50	33 %		Aucune information démographique ou d'exposition, phase d'anticorps non précisée	Prévalence non corrélée à l'âge chez les vétérinaires mais corrélée à l'âge chez les donneurs de sang	Niang 1998
Sénégal	2008	479 (241 + 238)	Habitants de 2 villages (Ndiop et Dielmo) a priori non sélectionnés	Oui	Rural	IF IgG IgA IgM phases I et II, positifs si IgG II > 200 et IgM II > 50	3,7 % Ndiop 25 % Dielmo		Echantillon peu justifié sur le plan méthodologique		Medianno kov 2010
Tanzanie	1992 - 1994	150	Tirage au sort dans sérothèque de clinique prénatale, femmes enceintes en bonne santé apparente	non	Urbain	IgM et IgG phase II, seuil à 50, antigène maison	4,70 %	Tirage au sort	ceux de l'IF	l'auteur prétend détecter une séroprévalence plus élevée (NS) chez les VIH + avec des effectifs trop faibles pour montrer quoi que ce soit	Anstey 1997
AMERIQUE DU NORD											
Nova Scotia	1988 - 1991	492	Adultes > 18 ans Volontariat sur mailing exhaustif de la population. Participation 8%	non	Rural	Anticorps totaux Phase I et II. Antigène maison. Seuil 1/8	Séroprévalence stable jusqu'à 35 ans puis augmentation quasi linéaire : 5% jusqu'à 35ans; 12 à 76% ensuite; global à 15%; pas de différence homme/femme. Séroprévalence liée à la densité de ruminants (zone de résidence) plus que profession ou exposition directe aux animaux	Suivi à 3 ans, ajustement sur âge et unité administrative. Population d'étude identique à celle d'origine en âge, sexe, distribution géographique		suivi 3 ans, pas de seroconversion	Marrie 1995

New Brunswick et Manitoba	1986	New Brunswick 966 Manitoba 503	Donneurs de sang	non	Urbain et rural	IF totaux I et II	Ac	Phase II Manitoba 15% dont 41% avec aussi phase I New Brunswick 4% dont 36% avec des phase I aussi		Population non représentative	Séropositivité associée à une résidence rurale	Marrie 1988
Canada	1982	Nova scotia 997 Prince Edward 219	donneurs de sang	non	Rural	RFC phase II et IF phases I et II (seuil 1/8). Anticorps totaux		Pop totale RFC 2.8% - IF phase I 2.8% - IF phase II 11.8% (5 à 27%)	tous les comtés	donneurs de sang	variabilité forte de la prévalence entre les comtés. IF phase II beaucoup plus SE que RFC	Marrie 1984
Québec	Non précisé	50	Trappeurs, chasseurs et leurs épouses	oui	Rural	Elisa Serion, IgG II		18 %		Petite taille de la population		Lévesque 2007
ASIE												
Bali, Indonesia	1989	190	Enfants et jeunes adultes (<24 ans)	non	Urbain et rural	ELISA phase I	Ac	0 %	Echantillon stratifié sur environnement local, taille de la population, âge et sexe	Pas de recherche des Ac phase II	Etude générale sur plusieurs zoonoses	Chomel 1993
Chine (Huabei)	2006	365	Employés de 8 fermes	oui	Rural	IF totales, seuil à 1/80	Ig	6,4 % Séroprévalence max entre 20 et 50 ans	Ancienneté variable dans la profession de 20j à 45 ans Sept employés ont moins de 15 ans	On ne sait pas si les participants ont été sélectionnés	Sérologies faites à Baltimore (John Hopkins)	Zhang 2008
Inde	1976 -1977	620	Donneurs de sang	non	Urbain et rural	RFC		16 %		Population non représentative Etude ancienne, technique sérologique ancienne		Shanmug an 1978
Japon	1997 - 2000	267	Vétérinaires + groupe « témoins » de soignants hospitaliers + donneurs de sang	oui	urbain	IF IGG et IgM phase II, seuil à 64		IgG vétérinaires 13,5 % soignants 5 % donneurs de sang 3,6 % IgM vétérinaires 3,7 % soignants 1,4 % donneurs de sang 2,4 %		Groupes non représentatifs de la population générale. Vétérinaires exposés à des petits animaux uniquement	Prévalence non associée à l'âge	Abe 2001
Taiwan	1997 - 1998	2 hôpitaux : 357 + 253	Patients hospitalisés toutes causes	non	urbain et rural	IF IgG I et II		4 %			Augmentation de la prévalence avec l'âge	Ko 2000
OCEANIE												
Australie	Non précisé	447	Enfants et adultes de moins de 25 ans	non	rural	IF, Ig II, seuil à 10		6,5 %	Une des rares études sur les jeunes		Prévalence augmente avec l'âge	Parker 2010
	2006 - 2009	2438	Echantillon aléatoire parmi tous les sérums envoyés pour des diagnostics divers (sauf Fièvre Q) dans 2 laboratoires centralisateurs	non	rural et urbain	IF Ac totaux Phase II		7% (0,5 à 22 % selon les zones)	Echantillonnage		Prévalence augmente avec âge, ruralité et plus élevée chez hommes	Islam 2011
AMERIQUE DU SUD												

Brésil	Non précisé	125	Patients VIH+ suivis dans une clinique de Rio	non	Urbain	IF IgG I, seuil à 64	3 %		Pas de mesure des Ac Phase II	Lamas 2008
---------------	-------------	-----	---	-----	--------	----------------------	-----	--	-------------------------------	------------

Tableau II : Revue de littérature sur la prévalence de la fièvre Q[75].

D. Facteurs de risque

Les patients infectés par le VIH semblent être plus à risque de développer une fièvre Q aiguë symptomatique [68], alors que les femmes enceintes sont le plus souvent asymptomatiques mais peuvent faire de la fièvre, subir des avortements spontanés, ou des menaces d'accouchement prématuré [78].

L'endocardite survient le plus souvent chez les hommes âgés de plus de 40 ans [79], mais elle est également observée chez les femmes et les enfants. Les patients à risque d'endocardite sont ceux qui ont des anomalies valvulaires ou vasculaires connues, les immunodéprimés (lymphomes) et les femmes enceintes [72, 80]. Environ 90% des patients atteints d'endocardite ont une valvulopathie préexistante, celle-ci peut être d'origine congénitale, rhumatismale, dégénérative ou syphilitique [81] mais dans une série de 65 cas, 55% des patients étaient porteurs d'une prothèse valvulaire [79]. Environ 40% des patients atteints de fièvre Q aiguë avec une valvulopathie préexistante évoluent vers une endocardite [81].

IV. CLINIQUE

A. Fièvre Q aigue

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 minimale ou modérée. Cependant, plus de la majorité des sujets infectés (environ 60%) sont asymptomatiques et seulement 2 % sont hospitalisés [82].

On peut retenir 3 tableaux cliniques qui sont communément rencontrés :

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

Dans leurs études, Raoult et al [61] mettent en évidence que l'hépatite est diagnostiquée chez des patients plus jeunes tandis que la pneumonie est observée chez des patients plus âgés et/ou immunodéprimés.

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

Tableau III : Formes cliniques chez 1070 patients atteints de fièvre Q aigüe [72]

Le syndrome pseudogrippal

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.

Les pneumopathies

Elles sont généralement modérées et s'accompagnent d'une toux non productive et d'anomalies auscultatoires minimales. Toutefois, l'association à un épanchement pleural, voire à une détresse respiratoire aiguë est possible. Les symptômes peuvent durer de 10 à 90 jours ; un taux de mortalité de 1% est observé.

L'hépatite

L'hépatite s'observe sous trois formes distinctes :

- 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'atteinte neurologique

Elle n'est pas négligeable (3,5% des patients) et se manifeste généralement par :

- 1/ une méningite aseptique lymphocytaire normoglycorachique,
- 2/ une encéphalite éventuellement dans le cadre d'une encéphalomyélite ou d'une méningo-encéphalite,
- 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) [83, 84].

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) [84].

L'isolement de *C. burnetii* dans le LCR a été rapporté en culture après inoculation sur cobaye [85] et par PCR [162]. Le pronostic peut être sévère et la persistance de séquelles n'est pas prévisible.

La péricardite

1% des patients de fièvres Q aiguës développent une péricardite. En France, *C. burnetii* est responsable d'environ 4% des péricardites [87]. 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 PCR ou l'immunohistochimie peuvent être positives sur le liquide péricardique [88]. La survenue d'une péricardite à un âge de plus de 52 ans a été corrélée à la présence d'arthralgies ou de myalgies associées à une vitesse de sédimentation normale. Elle n'est néanmoins pas associée aux facteurs d'exposition [88].

La myocardite

Elle peut survenir à tout âge pendant l'infection aiguë seulement (0,6% des cas) [89]. 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 [90]. L'atteinte myocardique n'est pas corrélée au contexte épidémiologique ou clinique. Le diagnostic est documenté par l'ECG, l'élévation des enzymes cardiaques inconstante et l'échographie cardiaque (ventricule gauche élargi et hypokinésie diffuse). L'immunohistochimie et la culture peuvent être positives sur la ponction endomyocardique [90].

Les lésions dermatologiques

Ces atteintes sont fréquentes à type d'éruptions purpuriques ou maculopapuleuses (10%), d'érythème noueux ou de panniculite nodulaire [91, 92].

Manifestations rhumatologiques

Des arthralgies et des arthrites des petites et des grosses articulations ont été décrites [93, 94]. Une arthrose est également possible [95, 96].

D'autres manifestations cliniques musculaires, hématologiques et ganglionnaires, endocriniennes, digestives et des manifestations en relation avec la présence d'anticorps anti-phospholipides ont été relevées mais elles sont exceptionnelles. On retrouve un résumé des manifestations cliniques rares dans le **tableau IV**.

Manifestations CARDIAQUES
Endocardite aiguë
Péricardite
Myocardite
Manifestations NEUROLOGIQUES CENTRALES
Céphalées
Encéphalite, méningo-encéphalite, encéphalomyéline
Coma, convulsions, état de mal épileptique
Atteinte du tronc cérébral (Syndrome de Millard-Gubler), myéline aiguë transverse
Manifestations neurologiques PERIPHERIQUES
Polyradiculonévrite (syndrome de Guillain-Barré, syndrome de Miller-Fischer)
Neuropathie périphérique
Névrite optique et autres manifestations neuro-oculaires
Manifestations DERMATOLOGIQUES
Eruptions purpurine ou maculopapuleuse
Erythème noueux, panniculite nodulaire
Manifestations RHUMATOLOGIQUES
Arthralgies
Arthrites des petites articulations (MCP, IPP)
Arthrites des grosses articulations
Ostéoathrites

Tableau IV: Manifestations cliniques rares (<5%) rapportées dans la fièvre Q aiguë [72]

B. Fièvre Q chronique

La fièvre Q chronique est définie comme une infection dont les manifestations persistent plus de six mois [97]. Elle survient chez 1 à 5% des patients infectés. 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 [40]. La fièvre est moins fréquente, parfois récurrente ou absente. Différents tableaux cliniques sont retrouvés avec une prévalence hétérogène comme résumé dans le **tableau V**.

Nombre de cas identifiés	N=313	Fréquence
Endocardite	229	73 %
Infection vasculaire	25	8 %
Grossesse (mère et nourisson)	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 %
Indéterminée	1	< 1 %

Tableau V : Prévalence des différentes formes de fièvre Q chronique [60]

L'endocardite

La manifestation la plus fréquente de la fièvre Q chronique est une endocardite dont le tableau clinique habituel est un patient porteur d'une valvulopathie avec des anomalies cliniques ou paracliniques aspécifiques (altération de l'état général, frissons, sueurs nocturnes, discrète cytolysé hépatique, syndrome inflammatoire biologique) [98, 99]. La fièvre ou les végétations manquent fréquemment. 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. L'atteinte rénale, d'origine embolique ou glomérulaire, est dépistée par une hématurie microscopique présente dans presque la moitié des cas [100]. Les autres manifestations emboliques peuvent impliquer la vascularisation cérébrale, les artères du bras ou de la jambe [98]. L'endocardite est la forme la plus sévère et souvent mortelle de fièvre Q chronique (25 à 60 % de mortalité en absence de traitement) mais le pronostic s'est amélioré du fait d'un diagnostic plus précoce [101, 102].

Dans deux études de 1995 et 2005, la fièvre Q était la première cause d'endocardite infectieuse à hémoculture négative (respectivement 46% et 48%) [98, 103]. Il est donc fondamental d'évoquer le diagnostic de fièvre Q chronique dans des cas d'endocardites infectieuses.

Les autres manifestations de la fièvre Q chronique

L'infection d'anévrisme et l'infection de prothèse vasculaire sont les manifestations les plus fréquentes après l'endocardite, avec un mauvais pronostic. Elles peuvent se compliquer de fistule intestinale ou d'une spondylodiscite [104, 105]. Une fièvre isolée, une hépatite pouvant développer des fibroses ou des cirrhoses et une ostéomyélite sont d'autres formes classiques de fièvre Q chronique [106, 107]. De rares cas ont été rapportés dans la littérature d'épanchement péricardique [88], de fibrose interstitielle pulmonaire [79], de pseudotumeurs spléniques ou pulmonaires [108], de présentation pseudolymphomateuse, d'atteinte articulaire [109, 110], d'amylose et de cryoglobulinémie mixte [111].

C. Les manifestations séquellaires de l'infection à *C. burnetii*

Le syndrome de fatigue post-fièvre Q

La fatigue est un élément fréquemment relevé dans les suites d'une infection aiguë à *C. burnetii*. Ainsi, en Angleterre et en Australie, environ 10% des cas de fièvre Q rapportent une fatigue prolongée au-delà de 6 mois[112, 113]. Plus récemment, un score de fatigue anormal et des niveaux de fatigue sévère étaient observés respectivement chez 74% et 52% des 54 sujets infectés retenus pour participer à une enquête cas-témoin un an après l'épidémie de fièvre Q dans la région de Herpen, Pays Bas[60]. 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 [114]. Son mécanisme demeure non élucidé à ce jour mais pourrait relever d'une dérégulation des cytokines en lien avec la persistance de l'antigène dans les macrophages [115]. Son éventualité serait directement liée à l'intensité de l'épisode infectieux aigu [116]. Son poids économique (il est 2 à 10 fois plus fréquent que l'infection chronique) 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 [117, 118].

Le risque cardiovasculaire

La fièvre Q aiguë a été associée à une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral (risque relatif à 3,7) et du risque d'infarctus (risque relatif à 1,9). Ces résultats, observés en Suisse, 12 ans après une épidémie dans la vallée alpine du Val de Bagnes, ont été obtenus en analyse multivariée après un ajustement sur l'âge et le sexe. A notre connaissance, ils n'ont pas été encore répliqués dans la littérature [119].

D. Fièvre Q chez la femme enceinte

Les infections à *C. burnetii* au cours de la grossesse peuvent se compliquer vers des formes chroniques [78, 82, 120]. Celles-ci ont été rapportées principalement sur des critères sérologiques [121]. De très rares endocardites infectieuses ont cependant été diagnostiquées. Comme pour l'adulte non enceinte, leur survenue est essentiellement liée à l'état valvulaire sous-jacent. Les infections à *C. burnetii* survenant au cours de la grossesse ont été également associées à des complications obstétricales: prématurité, retard de croissance intra utérin, hydramnios ou oligo-amnios, avortements [120].

Les lésions histologiques décrites, associées à ces complications sont de type placentite, avec dans certains cas, la mise en évidence en PCR [122] de *C. burnetii* dans le placenta. Les complications obstétricales ont été rapportées dans les situations de fièvre Q aiguës ou en phase chronique, symptomatiques ou non. Cependant, les infections à *C. burnetii* ne sont pas cause d'embryopathie ou de fœtopathie connue. Aucune malformation ne leur a été attribuée.

La magnitude du risque est difficile à évaluer. Elle varie selon les études, dont les méthodologies sont différentes et hétérogènes. La plupart des données associant fièvre Q et complications obstétricales sont des cas rapportés et publiés en séries plus ou moins importantes. L'étude la plus importante porte sur 53 cas de fièvre Q survenues pendant la grossesse [121]. Ces cas sont ceux connus ou suivis par le CNR au cours d'une période de 15 ans, ce qui peut suggérer, soit une incidence très faible, soit une sous déclaration.

Les études de cohorte prospectives chez les femmes enceintes sont rares et restent d'effectifs limités. Par exemple, 92 femmes enceintes exposées au risque d'infection à *C. burnetii* au cours de deux épidémies, ont été suivies au cours de leur grossesse [123]. Chez 11 femmes, un diagnostic de fièvre Q aiguë a été retenu (dont trois symptomatiques). Trois femmes ont reçu un traitement antibiotique (cotrimoxazole/clarithromycine) jusqu'au terme de la grossesse ; 4 femmes ont reçu une antibiothérapie de courte durée efficace sur *C. burnetii* ; 4 femmes n'ont reçu aucun traitement efficace sur *C. burnetii*. Aucune complication obstétricale n'a été observée. Au cours d'une situation épidémique importante [71], 257 femmes enceintes ont été suivies par des sérologies mensuelles (thèse Coste, Grenoble 2004). Un diagnostic de fièvre Q aiguë a été retenu chez trois femmes enceintes (dont une symptomatique). Elles ont toutes les trois reçu un traitement

antibiotique jusqu'au terme de la grossesse (cotrimoxazole pour deux d'entre elles). Pour des raisons d'intolérance sévère (Syndrome de Steven Johnson), la troisième patiente a reçu du cotrimoxazole puis de l'érythromycine. Aucune complication obstétricale n'a été observée.

Le risque d'avortement ou de fausse couche, bien connu chez l'animal, a été récemment confirmé chez l'homme en Espagne, dans une région endémique pour la fièvre Q [124]. Ainsi, celui-ci a été estimé à 12% (IC 95% 4-21 %) en cas d'infection active ou récente.

Les risques de mort fœtale in utero (MFIU) et de malformation congénitale liés à la fièvre Q, plus controversée, ont fait l'objet d'une méta-analyse récente par le Centre Nationale de Référence des rickettsies portant sur 136 épisodes de fièvre Q survenus pendant la grossesse, étudiés au travers de 7 études sérologiques en population [125]. L'Odds ratio poolé pour le risque de MFIU était de 8,60 (IC95% 4,21-17,63), celui associé à la prévention par les antibiotiques des MFIU était de 0,14 (IC95% 0,05-0,38), résultats significatifs que l'on exclut ou non les données du CNR. Celui d'une sérologie fièvre Q positive majorait globalement ce même risque (OR poolé 1,89, IC95% 1,31-3,72) par l'addition des données extérieures à celle du CNR, celles-ci s'avérant non conclusives. Le ratio d'incidence des malformations congénitales de tout type était de 16,10 (IC95% 6,30-42,70), suggérant un risque tératogène accru de l'infection chez les femmes exposées. Ces données sont à prendre avec précaution, car d'une part la méthodologie de cette méta-analyse a été discutée, d'autre part ces ratios d'incidence n'ont pas été confirmés de source indépendante.

Il est recommandé aux femmes enceintes d'éviter les pratiques les plus à risque dans les exploitations dans lesquelles se trouvent des animaux excréteurs (accord professionnel). La survenue d'une manifestation fébrile chez une femme enceinte dans une situation de proximité d'épizootie ou d'épidémie à *C. burnetii* doit faire évoquer et rechercher une fièvre Q.

FIÈVRE Q AIGUE

Après une incubation de (+/-) **2 semaines...**



Asymptomatique

60%



Syndrome pseudo-grippal

Pneumopathie

Hépatite

Symptomatique

40%

méningo encéphalite

Pericardite

Myocardite

FIEVRE Q CHRONIQUE

Persistance infection > 6 MOIS



1 à 5 %

des patients à risques
(Valvulopathies, immunodéprimés,
Comorbidités...) évoluent
vers une forme chronique...



**Endocardite
Infection vasculaire**

Complications Obstétricales

Hépatites chroniques

Infections ostéo-articulaires

Illustration VIII : Fièvre Q aigu et chronique

E. Aspects thérapeutiques

La fièvre Q aiguë est généralement une maladie bénigne qui guérit spontanément en deux semaines. Cependant certaines formes cliniques nécessitent un traitement et les données qui permettraient de définir des modalités de prise en charge thérapeutique sont actuellement limitées.

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. Un essai randomisé comparant la tétracycline à un placebo a montré une réduction de la durée de la fièvre dans le groupe tétracycline.

Chez l'adulte, il est recommandé de traiter les fièvres Q aiguës symptomatiques par doxycycline 200 mg 1 fois par jour pendant 15 à 21 jours [118]. L'érythromycine n'est pas recommandée mais les nouveaux macrolides seraient intéressants en situation clinique selon des études préliminaires [119, 126]. La roxithromycine, la clarithromycine, peuvent être des alternatives, la lévofloxacine (hors AMM) et la moxifloxacine ne peuvent être utilisées que lorsque les antibiotiques recommandés dans les traitements initiaux de cette infection sont jugés inappropriés. Les fluoroquinolones sont une alternative fiable surtout en cas d'atteinte neurologique centrale [127]. Ces antibiotiques ne sont pas indiqués dans les formes chroniques car ils n'ont qu'une activité bactériostatique sur *C. Burnetii* [118].

Chez l'enfant âgé de moins de 8 ans, il est recommandé de traiter les fièvres Q aiguës symptomatiques par cotrimoxazole aux doses adaptées au poids pendant 15 à 21 jours (hors AMM). 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. Toutefois, dans les formes sévères de l'enfant âgé de moins de huit ans, la balance bénéfice-risque est en faveur de l'utilisation de doxycycline.

Chez les patients présentant des facteurs de risque valvulaires ou vasculaires il est préconisé de traiter les fièvres Q aiguës symptomatiques par doxycycline 200mg, une fois par jour pendant 15 à 21 jours. Le bénéfice d'un traitement destiné à prévenir le passage à la chronicité des fièvres Q aiguës chez ces patients avec facteur de risque étant mal connu, la mise en route de ce traitement doit être discutée avec les spécialistes en maladies infectieuses.

Lorsque la fièvre Q aiguë est diagnostiquée chez une personne présentant une valvulopathie, une prophylaxie de l'endocardite par doxycycline 200 mg/j associée à l'hydroxychloroquine 600 mg/j est indiquée pour une durée de 12 mois [81].

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'hydroxychloroquine 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 et tant que persiste l'immunodépression pour les patients présentant un cancer en cours de chimiothérapie ou un lymphome avec ou sans chimiothérapie [128]. Cette conduite à tenir a été étendue aux patients infectés par le VIH et présentant une immunodépression ($CD4 < 200/mm^3$) [128].

La doxycycline seule ne suffit pas à guérir **l'endocardite de la fièvre Q** puisque la résurgence de *C. Burnetii* viable à partir de tissu valvulaire a été signalée après quatre années de traitement. Un traitement prolongé d'au moins 18 mois [79, 100] par doxycycline à 200 mg/j et hydroxychloroquine à 600 mg/j est la meilleure option thérapeutique [81, 129].

Il n'existe à ce jour aucun test qui permet de conclure qu'un patient a été définitivement guéri, et des rechutes sont possibles plusieurs années après un traitement bien conduit [100, 118]. Le choix de l'antibiotique est influencé par le profil de sensibilité de la bactérie si elle a été isolée en culture. Une réponse clinique et sérologique rapide est associée à une concentration de doxycycline sérique supérieure ou égale à 4,8 µg/ml [130] et à un rapport de la concentration sérique sur la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie supérieur à un [131]. 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. La place de la chirurgie est la même que pour les autres endocardites mais le remplacement valvulaire ne sera effectué qu'après trois semaines d'antibiothérapie, si possible, afin de supprimer la bactériémie réduisant ainsi le risque d'infection de la nouvelle valve.

Le traitement médical des **autres formes chroniques** est identique. Le traitement chirurgical s'impose en cas d'infection de prothèse ou d'anévrisme vasculaire [104].

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'hydroxychloroquine un taux de $1 \pm 0,2$ ug/ml. Une surveillance cardiologique et ophtalmologique semestrielle est nécessaire. Sous traitement, le patient devient apyrétique en une semaine, la cytolysé 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 [94, 131]. Seuls des titres en IgG de phase I inférieurs ou égaux à 400 et négatifs en IgA autorise l'interruption thérapeutique.

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 doses thérapeutiques 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 [132] 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 sulfaméthoxazole (demi-vie courte). Il n'a pas été rapporté d'ictère néonatal avec l'utilisation du cotrimoxazole (CRAT).

La balance bénéfique/risque de son utilisation chez la femme enceinte a été jugée favorable par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à doses prophylactiques, chez des femmes ayant une infection VIH non traitée, dans les pays à faible niveau sanitaire et en l'absence d'alternative thérapeutique disponible.

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.

En cas d'exposition, aucune prophylaxie ne peut être recommandée.

V. TECHNIQUES DE DIAGNOSTIC

La présence de *C.burnetii* peut être démontrée par différentes méthodes, selon le type d'échantillon et l'objectif du diagnostic. 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 de l'ADN bactérien par 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 [133].

Caractéristiques PARACLINIQUES	Fréquence
Anomalies électrocardiographiques	3 %
Thrombopénie (< 150 G/l)	35 %
Augmentation des enzymes hépatiques (>2N)	62 %
Augmentation de la VS (>20 mm à la première heure)	55 %

Tableau IV : Anomalies paracliniques aspécifiques chez 477 patients atteints de fièvre Q aiguë. [72]

A. Diagnostic sérologique de la fièvre Q aiguë

La méthode sérologique de référence est l'immunofluorescence indirecte [134]. Les antigènes sont produits par culture sur lapin pour la phase I, infectieuse, ou sur tapis cellulaire pour la phase II, dite non virulente.

Des taux d'IgG de phase II ≥ 200 associés à un taux d'IgM de phase II ≥ 50 par IFI sont considérés comme le critère diagnostique sérologique d'une infection aiguë à *C.burnetii*. Deux sérologies doivent être effectuées à au moins 14 jours d'intervalle. Cependant

la sérologie peut devenir positive tardivement à la troisième semaine, et seul un sérum négatif à 28 jours permet d'éliminer une infection aiguë [135]. Il est important de préciser que tous les kits diagnostics ne possèdent pas le même seuil de détection [134].

Seuils du titre	Sensibilité	Spécificité	VPP*	VPN
IgG II \geq 1/50	67,2%	98,8%	88,3 %	95,7 %
IgG II \geq 1/100	86 %	92,9 %	59 %	96,6 %
IgG II \geq 1/200	81,9 %	96,1 %	70,8 %	95,8 %
IgG II \geq 1/100 et IgM II \geq 1/50	61,5 %	99,7 %	96,2 %	94,7 %
IgG II \geq 1/200 et IgM II \geq 1/50	58,4 %	100 %	100 %	94 %
VPP/N : Valeur prédictive positive / négative				

Tableau V : Performance de différents seuils d'anticorps d'IgG contre C. Burnetii pour le diagnostic d'une infection aiguë à C. Burnetii.

Pour les kits commercialisés, comme par exemple le kit *Q Fever (Phase I and II) IFA Substrate Slide* (Focus Diagnostics), la valeur seuil à partir de laquelle le diagnostic de fièvre Q aiguë est évoqué est un titre d'IgG II de 1/128. Cependant d'autres kits commerciaux ne précisent pas de seuil diagnostic et il revient aux biologistes et aux cliniciens de définir leur propre seuil diagnostic.

Attention, une sérologie positive n'est pas synonyme d'infection aiguë active nécessitant un traitement : 50 à 90 % des cas sont asymptomatiques ou présentent des signes cliniques mineurs [21]. Par exemple, au cours de l'épidémie aux Pays-Bas, seuls 10% des patients séropositifs ont été considérés comme porteurs de fièvre Q aiguë active motivant une antibiothérapie [136]. De plus les IgG peuvent persister pendant des mois ou des années [134, 137].

B. Diagnostic sérologique des infections chroniques à C. Burnetii

Toute fièvre Q aiguë, même asymptomatique, peut se compliquer d'une infection chronique, en particulier en cas de facteurs de risque (comorbidités, valvulopathies, immunosuppression, grossesse, etc...).

Une infection chronique par *C.burnetii* a été définie comme une maladie qui dure depuis 6 mois sur la base de symptômes cliniques associés à des signes sérologiques, à l'isolement de la bactérie ou à la détection moléculaire par PCR en faveur d'une infection active après 6 mois [97, 138]. La sérologie est le principal moyen de faire le diagnostic biologique. Comme pour la fièvre Q aiguë, la méthode sérologique de référence est l'immunofluorescence indirecte [134]. Les anticorps IgG de phase II sont absorbés avant titrage des IgM et IgA. La valeur seuil classiquement retenue est de 1/800. Cette valeur seuil fait actuellement partie des critères diagnostiques majeurs d'endocardite [139]. La valeur prédictive positive (VPP) du taux d'IgG a été longtemps donnée pour un seuil fixé à 1/800, elle a été récemment modifiée par le CNR et serait désormais de 59% au nouveau seuil de référence proposée pour prédire l'endocardite de 1/1600. Tissot-Dupont *et al.* [134] rapportaient en 1994 une VPP à 98% tandis que Frankel *et al.* retrouvent en 2011 une VPP à 37% [133]. La disparité entre ces deux chiffres reflète non seulement l'augmentation du nombre de prélèvements parvenus au CNR mais également des différences méthodologiques, dans l'étude princeps, le seuil ayant été fixé pour prédire la totalité des formes chroniques, dans l'étude récente, uniquement pour prédire les endocardites. Par ailleurs, il ne faut pas oublier que la prévalence d'une maladie modifie ses valeurs prédictives [140].

Dans d'autres études, utilisant des kits commercialisés, une valeur seuil à 1 024 a été retenue pour les IgG I [141].

Patient n°	Sexe	Age	Sérologie à 3 mois		Sérologie à 6 mois		Sérologie à 12 mois		PCR	Facteur de risque au moment du diagnostic	Signes cliniques	Traitement
			IgG I	IgG II	IgG I	IgG II	IgG I	IgG II				
1	m	75	1:128	1:4096	1:8192	1:32768	1:2048	1:4096	A 6 mois (35,1/undet)	valvulopathie cardiaque	Endocardite	A 7 mois
2	m	76	1:32	1:4096	1:128	1:1024	1:512	1:1024	A 21 mois (29,8/29,6)	Aucun	Anévrisme infecté	A 21 mois
3	m	70	1:32768	1:16384	1:32768	1:16384	1:4096	1:4096	A 12 mois (29,2/29,9)	valvulopathie cardiaque	Endocardite	A 1 mois
4	m	54	1:1024	1:4096	1:1024	1:4096	1:4096	1:8192	A 12 mois (33,9/34,2)	Pathologie vasculaire	Anévrisme infecté	A 14 mois
5	m	51	na	na	1:8192	1:32768	1:8192	1:8192	Négatif	Aucun	Fièvre persistante, eczema nummulaire	A 15 mois
6	m	63	1:2048	1:8192	1:1024	1:4096	1:4096	1:16384	A 3 mois (35,2/35,0)	Pathologie vasculaire	Aucun	A 12 mois
7	f	51	1:256	1:2048	1:8192	1:2048	1:8192	1:2048	A 6 mois (36,4/undet)	Aucun	Aucun	Aucun
8	m	66	1:32768	1:65536	1:4096	1:16384	1:512	1:4096	Négatif	valvulopathie cardiaque	Endocardite	A 4 mois
9	f	61	1:4096	1:65536	1:256	1:4096	1:64	1:2048	Négatif	valvulopathie cardiaque	Aucun	A 3 mois
10	f	82	na	na	1:1024	1:4096	1:2048	1:16384	A 6 mois (36,1/undet)	Inconnu	Inconnu	Aucun
11	m	73	1:256	1:2048	1:1024	1:4096	1:2048	1:16384	A 6 mois (35,9/undet)	Inconnu	Inconnu	Aucun

Tableau VI : Caractéristiques des 11 patients avec une infection chronique parmi 686 patients suivis après une infection aigüe dans l'épidémie de Hollande 2007-2010 [140]

Le choix d'un seuil universel pour le diagnostic de fièvre Q chronique à ≥ 800 est opérationnel à la fois pour les techniques basées sur une dilution initiale à 16 et à 25, si bien qu'il nous semble devoir être conservé, d'autant que ce seuil est toujours considéré comme un critère majeur du score diagnostique d'endocardite en vigueur au niveau international [139].

La disparité des résultats selon le seuil choisi a pu être illustrée récemment à l'occasion de l'épidémie néerlandaise. En comparant les profils sérologiques de 52 patients, 6 ans après cette épidémie localisée, il existe des discordances entre les laboratoires utilisant la technique d'immunofluorescence indirecte associées à l'utilisation de souches différentes comme sources d'antigènes [141] (cf. Tableau VII). Un seul de ces 52 patients avait eu une endocardite (selon les critères de Duke modifiés) traitée. La concordance des trois centres était seulement de 35% ; les souches utilisées pour la production d'antigènes étaient différentes dans les trois centres (souche Nine Mile ATCC VR615 pour le CNR).

Ces éléments ont fait proposer aux auteurs néerlandais une nouvelle définition de la fièvre Q chronique distinguant trois niveaux de probabilité : la fièvre Q chronique confirmée (PCR sérique ou tissulaire positive, ou IFA $\geq 1:800$ ou $\geq 1:1024$ pour les IgG de phase 1 et une endocardite documentée selon les critères de Dukes modifiés ou des vaisseaux larges ou une infection prothétique), la fièvre Q chronique probable (IFA $\geq 1:1024$ pour les IgG de phase 1 et une valvulopathie sans critère majeur de Dukes modifiés ou un anévrisme connu et/ou une prothèse vasculaire ou cardiaque sans signe d'infection ou une suspicion d'ostéomyélite ou d'hépatite, ou une grossesse, ou des symptômes et des signes d'infection chronique, ou une inflammation tissulaire granulomateuse), la fièvre Q chronique possible (IFA $\geq 1:1024$ pour les IgG de phase 1 sans manifestation compatible avec une fièvre Q chronique confirmée ou probable)[142].

Laboratoire de référence	Antigène MIF (Microimmunofluorescence)	
	Phase 2	Phase 1
ARRL, Australia	Nine Mile (clone4)	Henzerling strain
SPRU, UK	Patient strain « lane » - ST12 group	Patient strain « lane » - ST12 group
Unité des Rickettsies, France	Nine Mile (ATCC VR615)	Nine Mile (ATCC VR615)

Tableau VII : Souches utilisées pour la production d'antigènes pour l'IFA (immunofluorescence assay) selon 3 centres[139]

Résultats IFA	France	Angleterre	Australie
Négative	34	11	17
Cicatrice	18 (1)	29 (7)	32 (2)
Fièvre Q CHRONIQUE	0	9	0
Fièvre Q AIGUE	0	3	3

Tableau VIII : Discordances des résultats d'IFA(immunofluorescence assay) pour les sérums de 52 patients selon 3 centres utilisant des souches de références différentes

Tous ces éléments étayant l'évidence qu'un titre d'anticorps doit toujours être interprété en fonction du tableau clinique du patient.

C. Fixation du complément (CFT), ELISA

Depuis plus de deux décennies, l'immunofluorescence indirecte (IFI) a remplacé la fixation du complément [141]. Dans l'infection aiguë, l'ELISA a une spécificité de 92%, contre 100% pour l'IFI [142]. Dans une autre étude sur l'infection aiguë, les sensibilités de l'IFI et de l'ELISA étaient respectivement de 100% et 85,7%, avec des spécificités respectives de 95,3% et 97,6 % [143].

En pratique, l'IFI reste la méthode de diagnostic sérologique de référence de la fièvre Q. L'ELISA, qui n'a pas été correctement évaluée dans le diagnostic de l'infection chronique à *C. burnetii*, présente néanmoins un intérêt majeur en cas d'épidémie dans la mesure où

elle permet de tester de nombreux patients en un temps très court. L'ELISA est souvent utilisé dans le milieu vétérinaire pour tester les troupeaux d'élevage [1].

D. La PCR et la culture

La PCR et la culture sont les deux seuls examens qui permettent de faire un diagnostic de certitude (présence du germe ou de son ADN). Dans l'infection aiguë, l'utilité de la PCR est limitée aux deux premières semaines de la maladie [144, 145].

Dans une étude réalisée au CNR de Marseille, la PCR n'était positive qu'avant la séroconversion dans la majorité des cas [144], avec une sensibilité variant de 26 % avant séroconversion à seulement 5 % après ($p < 0,01$). Ainsi, le CNR ne réalise la PCR sur le sérum que durant les deux premières semaines de la maladie.

En revanche, Schneeberger et coll. ont montré que la PCR pouvait rester positive dans une limite de 17 jours après le début des symptômes [146]. Dans l'endocardite, la PCR et la culture du sang sont des méthodes complémentaires avec une faible sensibilité [147]. Cependant, une culture ou une PCR positive sont considérées comme un critère majeur pour le diagnostic d'endocardite [137, 147]. Pour les auteurs néerlandais, la spécificité est considérée comme suffisamment forte pour participer au diagnostic positif de fièvre Q chronique [146].

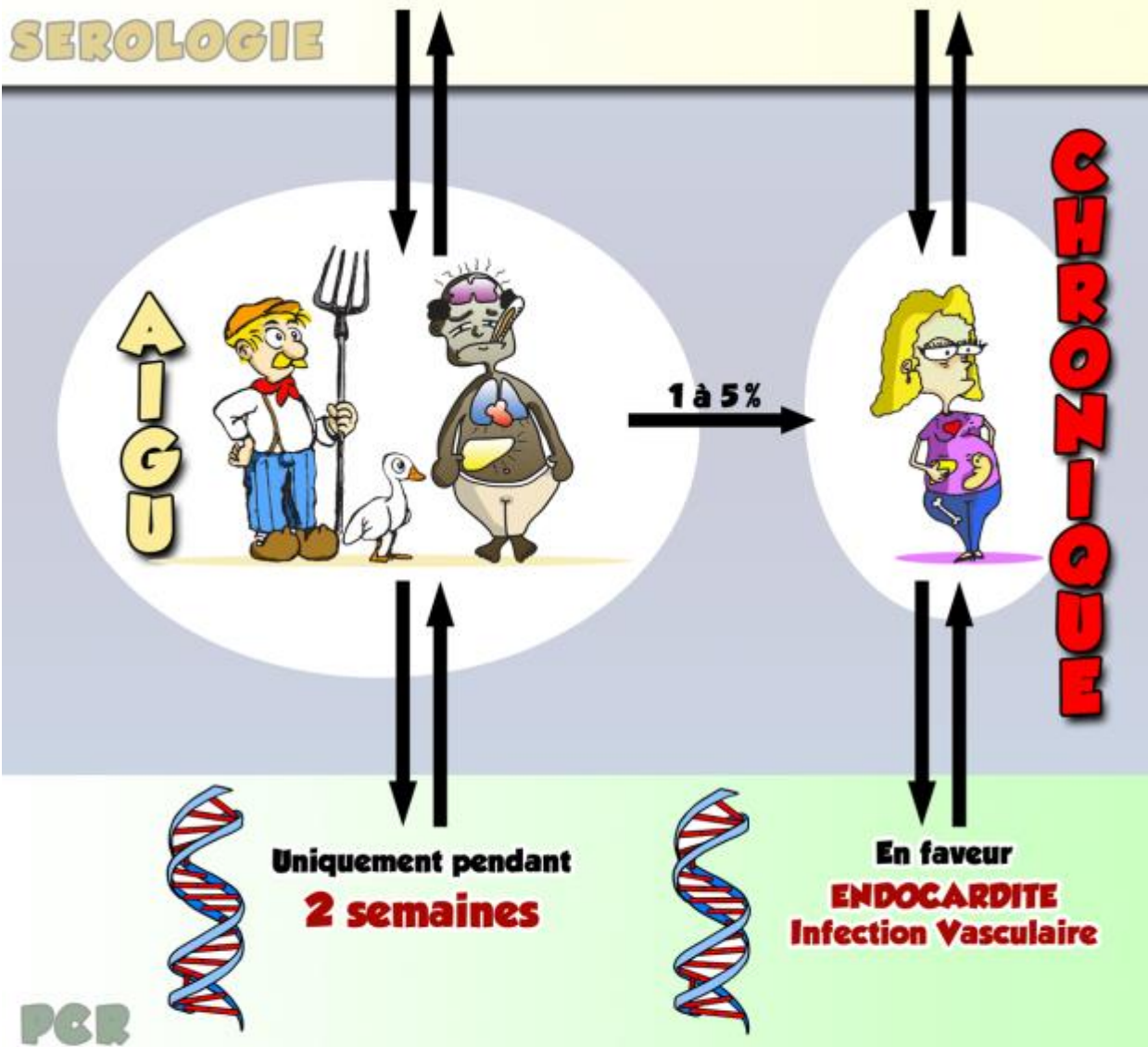
La PCR dans les biopsies de valves cardiaques après remplacement valvulaire est un bon outil de confirmation diagnostique, mais il est rare que le diagnostic d'endocardite à *C. burnetii* n'ait pas été posé avant le remplacement valvulaire en cas d'endocardite à hémocultures négatives [148]. De plus il a été prouvé qu'il était possible de retrouver *C. burnetii* en culture et en PCR dans le liquide LCR après inoculation sur cobaye. [137, 149]

Le Diagnostic BIOLOGIQUE

 **IgG II** $\geq 1/200$
 **IgM II** $\geq 1/50$

 **IgG I** $\geq 1/800$

SEROLOGIE



* le diagnostic doit tenir compte de la clinique, c'est un faisceau d'arguments.

Illustration IX : Diagnostic biologique

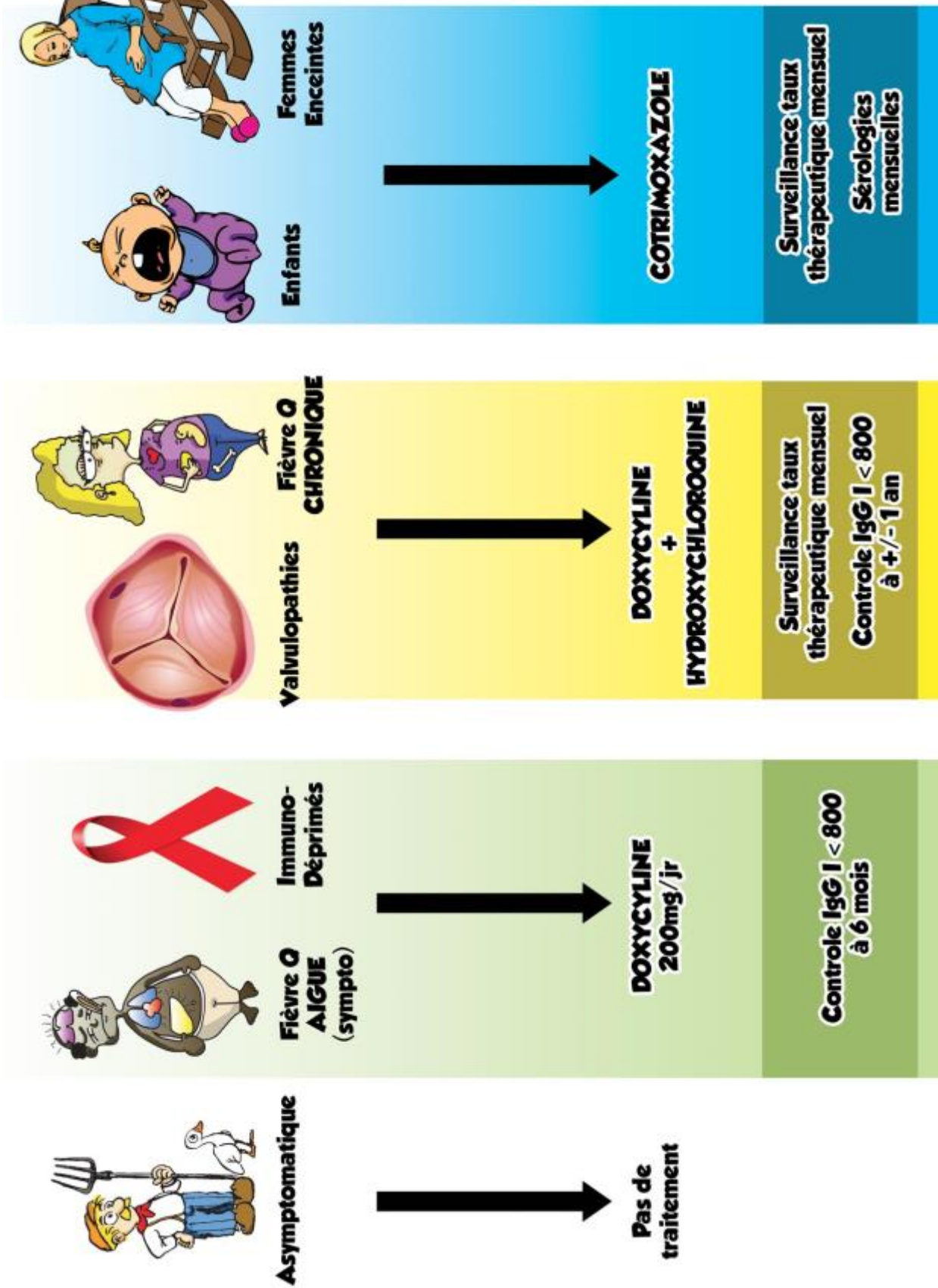


Illustration X : Traitement de la fièvre Q

MON ETUDE

I. LE CONTEXTE REUNIONNAIS

A. L'île de la Réunion

La Réunion (La Rényon en créole) est une île volcanique du sud-ouest de l'océan Indien, devenue depuis 1946 un département d'outre-mer français (DOM). Elle est située dans l'archipel des Mascareignes à environ 700 kilomètres à l'est de Madagascar. Le piton de la Fournaise, qui culmine à 2 632 mètres d'altitude, situé au sud-est de l'île, compte parmi les volcans les plus actifs de la planète. Le littoral joue le rôle de centre décisionnel et relationnel et 85 % de la population s'y concentre. La ceinture littorale qui abrite l'industrie sucrière et les activités de service assure l'essentiel de l'activité économique de l'île. Le relief de l'île et les problèmes liés aux transports et déplacements contraignent les Hauts et les cirques à un rôle périphérique propice à l'élevage.

C'est dans les années 70, avec la politique nationale de solidarité sur les massifs montagneux, que le désir de rééquilibrage spatial entre ce centre (littoral) et sa périphérie (Hauts) a pu se concrétiser. Un plan d'aménagement des Hauts, fondé en grande partie sur le développement de l'élevage, s'est mis en place.

Bien que l'aménagement pastoral⁵ ne concerne que 20 % de la surface agricole utile à la Réunion, le développement de l'élevage joue un rôle clé dans l'aménagement du territoire. Du point de vue économique et social, il a permis, grâce à l'organisation de filières de production, de stabiliser la population à l'intérieur des terres. Il participe au développement du tourisme (paysages, accueil, produits frais de qualité) avec lequel il est de plus en plus lié (gestion des effluents et des paysages) [1].

L'élevage bovin est une réalité qui marque aujourd'hui les paysages de la Réunion, et tout particulièrement ceux des Hauts. C'est aussi une activité économique qui, introduite au XVIIIe siècle, a évolué rapidement et produit aujourd'hui des quantités croissantes de lait et de viande de qualité pour la consommation des habitants de l'île.

⁵ Qui appartient aux pasteurs (personne qui fait paître les troupeaux), aux bergers, à leurs pratiques d'élevage.

Le développement de l'élevage bovin, tant pour la production laitière que pour celle de viande, a bénéficié des recherches d'accompagnement conduites à la Réunion par l'équipe pluri-institutionnelle du centre de coopération international en recherche agronomique pour le développement (CIRAD) Elevage. Le CIRAD et l'institut national de la recherche agronomique (INRA) se sont en effet associés dès 1987, pour réaliser des recherches sur l'élevage bovin, avec la collaboration des services du département, de la Région et des organisations professionnelles.

B. Contexte épidémiologique dans l'océan indien

Chez l'homme

La première suspicion d'infection à *C. Burnetii* dans l'océan indien date de 1950 en Afrique du Sud. Une sérologie positive à *C.burnetii* (fixation du complément à une dilution 1/50) associée à un syndrome clinique fébrile chez un fermier de 21 ans a permis de faire le diagnostic [150]. D'autres cas ont été décrits durant la même période à Madagascar [151], notamment lors d'une épidémie de fièvre Q à Tuléar, en 1962 [152]. Sur 30 cas suspectés, 9 se sont révélés positifs pour *C. burnetii* lors de l'étude sérologique (à des titres de 1/20-1/40).

En 1995, une enquête multicentrique, menée dans sept pays africains, avait montré un taux de séroprévalence de 5,4% chez les donneurs de sang de l'île de la Grande Comores où certains ménages possèdent des moutons et des chèvres [153]. Plus récemment, une co-infection paludisme-fièvre Q a été rapportée à Marseille chez une jeune femme de retour des Comores [154].

Aucune enquête n'a encore cherché à établir la situation épidémiologique de l'infection à *C. burnetii* chez l'homme à l'île de La Réunion. Après dix années de "souffrance silencieuse" des éleveurs, la maladie a fait son apparition en mars 2007 peu après la crise du Chikungunya avec notamment, en juillet 2007 dans le sud-ouest de l'île, la description de 2 cas d'infection graves à *C. burnetii* [155] :

Observation 1 : Il s'agit d'une patiente de 60 ans aux antécédents de polyarthrite rhumatoïde, traitée par immuno-suppresseurs, hospitalisée en service de réanimation pour troubles de la conscience et insuffisance cardiaque, dans un contexte de pneumopathie. Le

diagnostic de forme aiguë de fièvre Q a été retenu devant un tableau associant pneumopathie, myocardite, méningo-encéphalite, avec positivité de la sérologie à C. Burnetii. L'évolution a été péjorative malgré un traitement par cycline et plaquénil.

Observation 2 : Il s'agit d'un homme de 48 ans, hospitalisé en juin 2007 pour fièvre, porteur d'une bioprothèse aortique posée en 1986, aux antécédents d'accident vasculaire cérébral en septembre 2006 et d'ischémie sous AVK en juin 2007. Le diagnostic d'endocardite a été retenu devant la découverte d'une végétation aortique à l'échographie. Les prélèvements bactériologiques standards étaient stériles. L'évolution s'est compliquée d'un infarctus splénique post-embolique, malgré l'antibiothérapie à large spectre. Une décision chirurgicale a été prise devant le non-contrôle septique et l'apparition d'une insuffisance cardiaque. La PCR réalisée sur la valve et la sérologie étaient positives pour C. burnetii. Un traitement par cycline, ofloxacine et plaquénil a alors été initié permettant une amélioration clinique rapide.

Hormis ces 2 cas, nous savons que la fièvre Q existe depuis bien plus longtemps sur l'île. En effet, des cas sporadiques ont été épisodiquement confirmés par le Laboratoire d'Analyses et de Biologie Médicale (LABM) du GHSR depuis environ une trentaine d'années (*Alain Michault, communication personnelle*). Ainsi, entre 2005 et 2011, le laboratoire médical (LABM) du GHSR a enregistré 78 sérologies positives à *C. burnetii* (dont 14 ont été évaluées conjointement par le CNR). Parmi celles-ci :

1/ 37 sérologies étaient franchement positives (IgM en phase 2 \geq 1:50 ou IgG en phase 2 \geq 1:200), huit sérologies étaient ininterprétables (pas d'évaluation significative des anticorps ou titres retrouvés négatifs au CNR).

2/ 2 correspondaient à des cicatrices sérologiques (IgG de phase I isolés \leq 1:400) d'infection ancienne ;

3/ 31 statuts infectieux indéterminés pouvaient correspondre à des infections actives très précoces, des titres faiblement positifs en IgM interprétés comme faux positifs, ou à des cicatrices sérologiques.

Ce n'est qu'à partir de 2007 que le diagnostic de fièvre Q a commencé à émerger parmi les codes diagnostiques retenus par le Centre Hospitalier Universitaire. Les 37 cas à sérologies franchement positives sont regroupés **dans le Tableau IX.**

Tableau IX : Histoire clinique de 37 cas de fièvre Q avec preuve sérologique (7 cas confirmés par le CNR, 5 probables, 25 possibles)

CAS	DEBUT	RESIDENCE	ANTECEDENTS	CLINIQUE	PCR, SEROLOGIE	DIAGNOSTIC
♂ 37 ans	01/2005	Etang Salé les Hauts	Sinusites	Pneumopathie alvéolo-interstitielle	IgG tot 1:640	Cas possible
♂ 23 ans	02/2005	La Rivière St Louis	Cancer du rein droit	Fièvre depuis 8 jrs, Cytolyse hépatique	IgG tot 1:1280	Cas possible
♀ 35 ans	02/2005	St Pierre	Lupus érythémateux aigu disséminé	Pleuropneumopathie bilatérale, péricardite, myocardite. Fausse couche	IgG tot 1:1280	Cas possible
♂ 41 ans	06/2007	Piton Saint Leu	Tabagisme. Cancer du poumon droit	Pneumopathie lobaire droite	IgM I 1:50, IgG I 1:20 IgM II 1:100, IgG II 1:400	Cas confirmé
♂ 78 ans	08/2007	Etang Salé les Hauts	Traumatisme crânien. Fracture de la cheville droite	Pleurésie bilatérale. Sepsis sévère Confusion. Décès le 10/08/2007	IgG tot 1:320	Cas possible
♂ 40 ans	08/2007	Saint Pierre	Greffe rénale pour néphropathie indéterminée infection à CMV.	Cytolyse hépatique. Rejet de greffe. Décès le 21/10/2011	IgG tot 1:2560	Cas possible
♂ 28 ans	08/2007	Le Tampon	Sténose supra-valvulaire aortique. Ethylo-tabagisme. Asthme	Endocardite aiguë à S. aureus. Myocardite. Choc. Méningisme. Pneumonie. Décès le 31/08/2007	IgG tot 1:1280	Cas possible
♂ 52 ans	08/2007	St Gilles les Hauts	DT2. Embolie pulmonaire. Infarctus du myocarde. Angioplastie. Ethylisme	Pneumopathie interstitielle bilatérale. AVC ischémique droit. Décès le 30/11/2007	IgM tot 1:640, IgG tot 1:320	Cas probable
♀ 44 ans	09/2007	St Louis	Allergies.	Pneumopathie lobaire, pleurésie.	IgG tot 1:320	Cas possible
♂ 43 ans	12/2007	Entre Deux	Ethylo-tabagisme. Obésité. Psychopathie.	AVC (x 2) / endocardite chronique à HC- Inobservance du traitement	IgM I 0, IgG I 1:6400 IgM II 0, IgG II 1:12800	Cas confirmé
♂ 27 ans	04/2008	St Leu	Néant	Pneumonie lobaire droite.	IgM I 1:25, IgG I 1:800 IgM II 1:50, IgG II 1:1600	Cas confirmé
♂ 32 ans	04/2008	Plaine des Cafres	Néant	Syndrome dengue-like.	IgG tot 1:640. PCR et sérologie leptospirose positive	Cas possible
♂ 41 ans	08/2008	Ravine des Cabris	Sténose mitrale post RAA. Tamponnade. Tabagisme	Endocardite subaiguë à HC-	IgG tot 1:2560	Cas possible
♀ 45 ans	09/2008	La Rivière St Louis	Lupus discoïde	Pneumopathie lobaire gauche	IgM tot 1:160, IgG tot 1:160	Cas possible
♂ 29 ans	10/2008	Plaine des Cafres	Néant	Fièvre depuis 5 jrs. Guérison spontanée	IgM tot 1:160, IgG tot 1:640	Cas probable
♂ 45 ans	10/2008	Les Avirons	Greffe rénale. Polyradiculonévrite	Syndrome dengue-like. Pneumopathie interstitielle gauche	PCR+. IgM I 1:200, IgG I 1:400, IgM II 1:400, IgG II 1:800	Cas confirmé
♂ 42 ans	11/2008	Petite île	Tabagisme. Abcès ano-rectal.	Pneumonie linguale. Hémoptysie	IgM I 1:200, IgG I 1:400, IgM II 1:400, IgG II 1:800	Cas confirmé

♂ 26 ans	12/2008	St Joseph	Tabagisme	Fièvre depuis 18 jrs. Cytolyse hépatique	IgM tot:160 IgM, IgG CMV+, avidité faible	Cas possible
♀ 50 ans	05/2009	Le Tampon	HTA. DT2	Pneumonie alvéolaire de la base gauche. Fièvre datée d'une semaine	IgM I: 50, IgG I: 100 IgM II: 50, IgG II: 100	Cas possible
♂ 46 ans	07/2009	St Louis	Ethylotabagisme. Infarctus du myocarde. Angioplastie	Pneumonie alvéolo-interstitielle bilatérale. Hémoptysie. Myocardite.	IgM tot:640	Cas possible
♂ 55 ans	07/2009	St Pierre	Goutte	Syndrome dengue-like. Pneumonie alvéolo-interstitielle bilatérale	IgM I 1:800, IgG I 1:1600, IgM II 1:1600, IgG II 1:3200	Cas confirmé
♂ 50 ans	08/2009	La Rivière St Louis	Ethylotabagisme. Polyarthrite rhumatoïde. Fibrose pulmonaire.	Syndrome grippal. Insuffisance respiratoire. Décès le 02/04/2010	IgM I 0, IgG I 1:400, IgM II 0, IgG II 1:800	Cas confirmé
♂ 68 ans	09/2009	Le Tampon	Goutte. HTA	Pneumonie alvéolo-interstitielle bilatérale. Coma. Choc par SDRA	IgG tot 1:640 PCR grippe A+	Cas possible
♀ 50 ans	04/2010	Ravine des Cabris	HTA. Gastrite à Helicobacter pylori.	Syndrome dengue-like. Toux sèche. Cholestase. Découverte de DT2	IgG tot 1:1280	Cas possible
♂ 32 ans	04/2010	Plaine des Cafres	Allergie aux acariens	Pneumonie lobaire gauche	IgG tot 1:1280	Cas possible
♀ 45 ans	06/2010	Ravine des Cabris	DT2	Myocardite. Péricardite	IgG tot 1:1280	Cas possible
♂ 44 ans	07/2010	St Pierre	Splénectomie. Pancréatite. Ethylotabagisme	Pneumopathie abcédée. Régression des abcès sous doxycycline	IgM tot 1:1280, IgG tot 1:640	Cas probable
♀ 56 ans	09/2010	Ravine des Cabris	Schizophrénie paranoïde	Pneumonie alvéolaire bilatérale	IgG I 1:64, IgG II 1:512	Cas possible
♀ 32 ans	10/2010	Le Tampon	Asthme	Syndrome grippal	IgG tot 1:512	Cas possible
♂ 51 ans	02/2011	Etang Salé les Hauts	DT2. AVC.	Bronchopneumonie. Syncope.	IgG II 1:512 à 2 reprises	Cas possible
♂ 82 ans	04/2011	St Philippe	DT2. HTA. Néphrectomie Calculs urinaires et biliaires	Bronchopneumonie	IgG tot 1:256	Cas possible
♂ 82 ans	04/2011	La Rivière St Louis	Tabagisme	Syndrome dengue-like. Ictère	IgM II 1:192, IgG II 1:512 Sérologie ELISA, MAT+ leptospirose	Cas probable
♂ 45 ans	06/2011	Etang Salé les Hauts	Néant	Fièvre au retour du Cambodge. Guérison sous doxycycline.	IgG II 1:128	Cas possible
♂ 81 ans	07/2011	Le Tampon	Tabagisme. Cancer de la vessie	Cardiomyopathie dilatée d'origine ischémique. Décès ?	IgG II 1:256	Cas possible
♂ 20 ans	08/2011	Etang Salé les Hauts	Tabagisme	Myocardite. Pneumonie lobaire gauche.	IgG II 1:256	Cas possible
♀ 28 ans	09/2011	Etang Salé les Hauts	Néant	Sd dengue-like.	IgG II 1:1024 puis 1: 512. IgM+ CHIK et M. pneumoniae	Cas possible
♂ 49 ans	11/2011	Plaine des Cafres	HTA. DT2. goutte. Fièvre Q en 1997 ?	Diarrhée. Altération de l'état général. Gastrite chronique	IgM II 1:512, IgG II 1:1024	Cas probable

Dans les élevages

Depuis 1988, le suivi des performances de reproduction dans les élevages laitiers sur l'île a permis d'obtenir des estimations de la prévalence de *C. burnetii* au sein des troupeaux de bovins/caprins. Les études étiologiques relatives à l'infertilité animale se sont limitées à des recherches sérologiques ciblant la chlamydie et la fièvre Q. Elles ont visé à mesurer la part de responsabilité de ces infections dans l'apparition d'avortements et de métrites [1].

Dans le cadre du programme POSEIDOM⁶, des enquêtes sérologiques ont été effectuées en 1994 et 1998 afin d'établir la prévalence de certaines maladies transmises par les insectes piqueurs et les tiques [156]. L'enquête réalisée en élevage bovin laitier en 1994 a mis en évidence une prévalence pour la fièvre Q (par fixation du complément) :

1/ de 32% au seuil de 1/10

2/ de 5% au seuil de 1/20

En 1998, cette prévalence est :

1/ de 73% au seuil de 1/10

2/ de 18% au seuil de 1/20

Ces pourcentages révèlent une forte augmentation de la prévalence pour la fièvre Q. Cependant, il convient d'être prudent dans l'interprétation des résultats car certains éleveurs ont entrepris une vaccination.

En 1994 et 1995, une étude sérologique a été menée sur 61 avortements cliniquement observés. 11% d'entre eux étaient liés avec certitude à la fièvre Q. *C. burnetii* était également impliquée dans l'apparition de métrites pour 13 % des troupeaux touchés [1].

En 1995, une seconde enquête séro-épidémiologique sur la fièvre Q a été réalisée dans 48 élevages faisant l'objet d'un suivi de la reproduction, avec le concours de l'ARIBEV⁷ [1].

6 Programme d'Options Spécifiques à l'Eloignement et à l'Insularité des Départements d'Outre-Mer créé en 1989, qui comporte des dispositions particulières et des financements appropriés en faveur du particularisme des DOM. Il comporte depuis 1991 un volet agricole.

7 Association Réunionnaise Interprofessionnelle pour le Bétail et les Viandes

Une dizaine d’animaux ont été choisis au hasard dans chaque troupeau. Le taux d’infection s’élevait à 17,9 %, pour un seuil de positivité fixé au 1/10 (infection latente) et à 2,6 % pour un seuil de positivité fixé au 1/40 (seuil à partir duquel on considère que l’infection est évolutive).

Les données les plus récentes font état d'une séroprévalence moyenne de l'ordre de 10% pour l'ensemble des élevages avec une grande disparité selon le type de troupeau [157,173]. Dans le cadre de cette étude, 245 bovins laitiers ou allaitant et 271 petits ruminants (moutons, chèvres) ont été sélectionnés aléatoirement sur toute l’île. Sur chacun de ces animaux, des prélèvements sanguins, des écouvillons vaginaux ainsi que des prélèvements de lait sur les femelles laitières ont été réalisés. La séroprévalence selon le type d'animal est évaluée à 11,8% chez les bovins, 1,4% chez les moutons, 13,4% chez les chèvres. Par ailleurs, le génome microbien a pu être détecté par PCR chez 1,2% des bovins et 6,9% des petits ruminants, attestant d'une circulation bien réelle de *C. burnetii* dans le cheptel, la sérologie ne permettant pas de différencier infection et vaccination.

L’évolution de la séroprévalence dans les élevages à la Réunion est ainsi synthétisée dans le **tableau X**.

ETUDES	DATE	SEUILS SEROLOGIQUES (Test ELISA)			
		1/10	1/20	1/40	Non précisé
Programme POSEIDOM [156]	1994	32%	5%	-	-
	1998	73%	18%	-	-
Etudes sur 61 avortements cliniques [1]	1994/1995	-	-	-	11%
Concours Aribev (48 élevages [1])	1995	17,9%	-	2,6%	-
Programme du CIRAD/Bovins [1]	1994	22%	72%	-	-
	1998	4%	21%	-	-
Etude sur 516 ruminants [157]	2011-2012				11,8%

Tableau X : Différentes études de séroprévalence dans les élevages Réunionnais

C. Contexte obstétrical

Le « Sud Réunion » est l’un des trois territoires de santé définis sur l’île par l’Agence Régionale de Santé Océan Indien et correspond à 35% du territoire géographique et sanitaire insulaire. Il compte environ 5 100 naissances par an [4] comme illustré ci-dessous dans les **figure 5 et 6**.

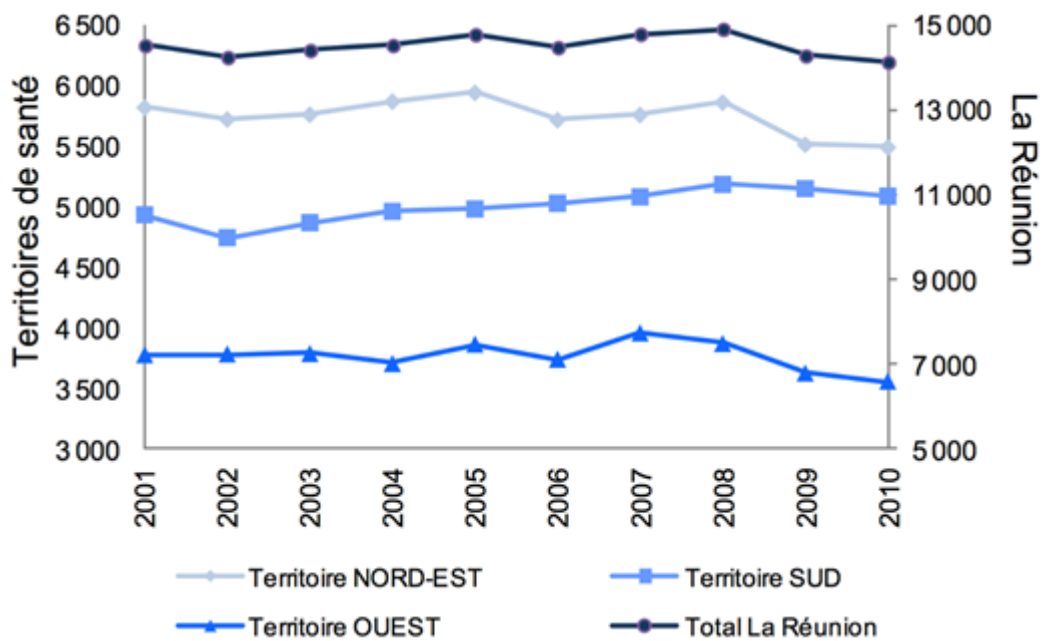
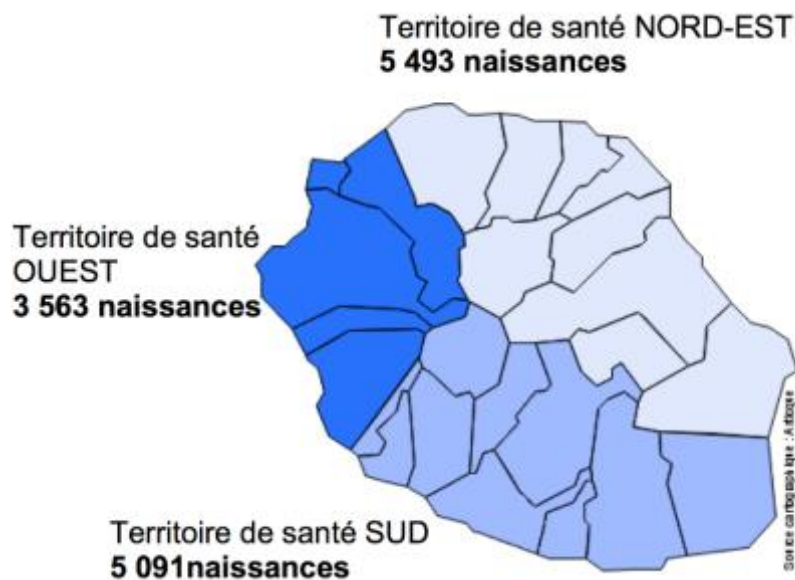


Figure 5 : Evolution des naissances domiciliées à La Réunion et dans les territoires de santé de la Réunion entre 2001 et 2010.



Source : Etat civil INSEE

Exploitation ORS

Figure 6: Nombre de naissances domiciliées par territoire de santé à La Réunion en 2010

A la Réunion, le taux de prématurité (<37 SA) est plus élevé qu'en France métropolitaine et il a été estimé en 2010 à 9,2%, contre 6,6% en métropole [3].

	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3	Total
Prématurité (<37 SA)	52 (3,1%)	399 (6,4%)	774 (13,1%)	9,2%
GRANDE prématurité (<33SA)	3 (0,2%)	22 (0,4%)	192 (3,3%)	1,6%

Tableau XI : Proportion de naissances prématurées par type de maternité à La Réunion en 2010

Enfin, la proportion de naissances prématurées dans le sud de l'île est en moyenne de 10% sur les 10 dernières années et le taux de morts fœtales in utero, c'est à dire de décès, est de 0,7%. Presque un quart des MFIU sont dues à des causes infectieuses et 18% à des retards de croissance intra-utérin. De plus, 15% des MFIU restent à ce jour inexplicables. Peu de données sont disponibles sur le taux de fausses couches.

La maternité de niveau 3 ou Pôle Femme Mère Enfant (PFME) du CHU de Saint Pierre concentre plus de 80% des accouchements de la région sud Réunion, les autres accouchements se produisant à la Clinique Durieux du Tampon, maternité de niveau I.

D. Hypothèse de travail

Nous émettons l'hypothèse selon laquelle le contexte rural tropical des Hauts du Sud de La Réunion, exposé aux élevages non réglementés de petits ruminants et aux alizés, serait particulièrement favorable à la transmission de la fièvre Q.

D'une part, les données régionales démontrent qu'il existe une circulation ancienne de la bactérie dans l'Océan Indien.

D'autre part, la prévalence dans le cheptel Réunionnais atteint des niveaux comparables à ceux observés dans des pays enzootiques, tels que la Turquie ou l'Irlande du Nord [158]. Ceci s'explique probablement par un relâchement de la vaccination du bétail au milieu des années 1990, et de l'importation d'animaux malades.

Enfin, les données d'incidence (2 à 3 cas pour 100 000 personnes-année en moyenne) basées sur des cas cliniques confirmés ou probables observés chaque année, ainsi que l'impact suspecté chez la femme enceinte, sont en faveur d'une circulation au moins sporadique de la bactérie à l'île de La Réunion, à défaut d'un risque épidémique sous-estimé pour la santé publique (potentiel pour une centaine de cas par an, compte tenu des cas déjà rapportés et de l'épidémiologie habituellement observée).

E. Question de recherche

Les complications obstétricales étant rapportées dans les situations de fièvre Q aiguës ou chroniques, symptomatiques ou non [78, 82, 120, 124, 125], la grossesse pouvant faciliter le passage aux formes chroniques [40], et l'antigène de *C. Burnetii* pouvant persister dans les macrophages avec de possibles conséquences en santé humaine, il nous a paru licite de rechercher la signification pronostique d'une sérologie positive à la fièvre Q. Pour cela, nous avons étudié le pronostic obstétrico-pédiatrique des femmes selon l'exposition à *C. Burnetii*, que celle-ci ait eu lieu avant, ou pendant la grossesse.

F. Objectifs

L'objectif principal de notre étude était de préciser la relation entre une exposition ante ou pre partum à *C. burnetii* et la survenue d'une complication obstétricale (fausse couche, Mort Fœtale in utéro (MFIU) ou pédiatrique (Retard de Croissance intra utérin (RCIU) <10^{ème} percentîle ou prématurité < 37 SA) au CHU de la Réunion (Site Sud) définie globalement sous la forme d'un indicateur composite.

Les objectifs secondaires étaient de préciser les risques spécifiques pour chacune des complications classiques rassemblées dans cet indicateur. Après une nouvelle revue bibliographique, nous avons également essayé de préciser les risques d'oligo-hydramnios et de malformation congénitale [82, 124], ces complications ayant été aussi associées à la fièvre Q pendant la grossesse, ainsi que pour le risque de poly-hydramnios, celui-ci étant décrit dans les situations d'embryofoetopathies infectieuses et associé aux malformations congénitales [172].

II. MATERIEL ET METHODES

A. Schéma d'étude

Pour cela, nous avons réalisé une étude de cohorte prospective de type exposé – non exposé. Cette étude était initialement prévue pour s'intégrer dans une vaste étude séro-épidémiologique, le programme de recherche E-Q-RUN, destiné à estimer la prévalence de l'infection à *C. burnetii* en population à partir de l'enquête de séroprévalence chez les accouchées et de la connaissance de la structure de la population générale et des taux d'attaque chez les malades.

B. Population étudiée

La population éligible à cette étude était constituée de toutes les femmes prises en charge au sein du Pôle Femme-Mère Enfant du CHU Sud Réunion, sur une période de six mois, comprise entre le 01/05/13 et le 31/10/2013, pour une fausse couche, une MFIU ou une mortinaissance, un accouchement prématuré, ou un RCIU. Les critères d'inclusion initialement retenus ont été résumés dans **Tableau XII**.

Perte embryo-fœtale	Fausse couche précoce ≤ 14 SA (semaine d'aménorrhée)
	Fausse couche tardive 13-21 SA
	MFIU (mort ante partum ≥ 22 SA) Mortinaissance (mort intrapartum ou postpartum immédiate ou légèrement différée)
Naissances prématuré (PREMA)	Naissance vivante < 37 SA
Retard de croissance intra-utérin (RCIU)	Poids de naissance $< 10^{\text{e}}$ percentile pour l'âge gestationnel selon les courbes de Oken [158]

Tableau XII : Critères d'inclusion de l'étude

Les femmes présentant une sérologie IgG totale de la fièvre Q positive avec un titre supérieur ou égal à 1/64 étaient considérées comme exposées. Les femmes présentant une sérologie IgG totale de la fièvre Q négative avec un titre inférieur à 1/64 étaient considérées comme non exposées.

Pour des raisons pratiques, nous avons initialement distingué les fausses couches (précoces, définies avant la 14^{ème} semaine d'aménorrhée ; tardives, entre la 13^{ème} et la 22^{ème} semaine d'aménorrhée), et les pertes fœtales (MFIU ou morts fœtales avant travail survenant in

utero à partir de la 22^{ème} semaine d'aménorrhée ; mortinaissances ou décès pendant le travail ; morts néonatales ultraprécoces peu après la naissance d'enfants âgés d'au moins 22 SA), ces deux ensembles regroupant des entités chacune bien distinctes avant ou après l'âge de la viabilité.

Les pertes fœtales étant classiquement désignées dans notre établissement sous le terme de MFIU, leur classement en MFIU, mortinaissances ou mort néonatale ultraprécoce étant parfois difficile, nous les avons regroupées sous le vocable de MFIU. Ensuite, nous avons regroupé fausses couches et pertes fœtales (MFIU) pour des raisons statistiques au sein de la même entité « perte embryo-fœtale ». Ces différentes entités se caractérisent toutes en effet par l'arrêt inopiné ou programmé de la cinétique des BHCG, avec ou sans expulsion de l'œuf.

L'oligo-hydramnios (oligoamnios ou anamnios) était défini à l'échographie par une diminution de la quantité de liquide amniotique. Le polyhydramnios (hydramnios) était défini à l'échographie par un excès de volume du liquide amniotique.

Les malformations congénitales étaient définies selon les causes retenues par le registre européen EUROCAT [159].

C. Méthodes du laboratoire

Recueil des données

Au moment de l'étude, le bilan de la fièvre Q ne faisait pas partie des actes biologiques classiquement demandés dans les services de gynécologie, notamment pour les pathologies concernées.

J'ai donc dans un premier temps sensibilisé le personnel du PFME (sage femmes, internes, externes et gynécologues) sur la nécessité d'explorations biologiques permettant le diagnostic positif de fièvre Q et le diagnostic étiologique dans la population des fœtus présentant les critères d'inclusions précités. A cette fin, nous avons réalisé des documents de diffusion d'informations qui ont été affichés dans tous les services concernés par l'étude. Ces documents de sensibilisation à destination du personnel sont présentés à la **figure 7**. Cette sensibilisation a permis notamment d'informer le personnel sur la nécessité de demander :

1/ une sérologie fièvre Q lors des bilans standards des patientes dans les indications correspondant aux critères d'inclusion,

2/ une PCR fièvre Q sur les produits de fausses couches ou les débris placentaires.

Le protocole ne nécessitait pas de prise de sang supplémentaire et s'inscrivait parfaitement dans les soins courant.

Les nouvelles fiches de bilan biologique spécifiant la recherche de fièvre Q constituent les **illustrations XI, XII et XIII**

PROTOCOLE DE RECHERCHE

FIEVRE Q

(FCS,MFIU,RCIU,AP*)

POUR TOUS RENSEIGNEMENTS CONTACTER LE LABORATOIRE DE SEROLOGIE ET DEMANDER L'INTERNE YOAN MBOUSSOU 5 91 00

Toutes les femmes présentant une **fausse couche** (quelque soit le terme, et IMG incluse), un **retard de croissance in utero**, ou ayant **accouchée prématurément** devront bénéficier d'une recherche de fièvre Q (tube sec à envoyer en sérologie sur bon spécifique).

De plus, une **pièce foetale / ou placentaire** devra être envoyée dans les plus brefs délais en laboratoire de microbiologie.



Prise de Sang
MAMAN



SEROLOGIE

Pièce de PFC*



BIOLOGIE MOLECULAIRE

CHU
— LA REUNION —

AP: Accouchement prématuré PFC: Produit de fausse couche, foetus, placenta)

Illustration XI : Fiches d'information à l'attention des services impliqués dans l'étude

PROTOCOLE DE RECHERCHE

FIÈVRE Q

(FCS, MFIU, RCIU, AP*)

POUR TOUTS RENSEIGNEMENTS CONTACTER LE LABORATOIRE DE SEROLOGIE ET DEMANDER L'INTERNE YOAN MBOUSSOU



Sérologie

N° de poste et personne à contacter en cas de résultat urgent ou de problème de prélèvement

Document 2

ZONE A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR

Prélèvement : (1 prélèvement = 1 feuille)

Jour [] 1 [] 2 [] 3 [] 4 [] 5 [] 6 [] 7 [] 8 [] 9 [] 10 [] 11 [] 12 [] 13 [] 14 [] 15 [] 16 [] 17 [] 18 [] 19 [] 20 [] 21 [] 22 [] 23 [] 24 [] 25 [] 26 [] 27 [] 28 [] 29 [] 30 [] 31 []

Mois [] Jan [] Feb [] Mar [] Avr [] Mai [] Jun [] Jul [] Aou [] Sep [] Oct [] Nov [] Dec [] Année [] 2010

Heure [] 00 [] 01 [] 02 [] 03 [] 04 [] 05 [] 06 [] 07 [] 08 [] 09 [] 10 [] 11 [] 12 [] 13 [] 14 [] 15 [] 16 [] 17 [] 18 [] 19 [] 20 [] 21 [] 22 [] 23 [] + mn [] 00 [] 05 [] 10 [] 15 [] 20 [] 25 [] 30 [] 35 [] 40 [] 45

SIGNES CLINIQUES

Général	Hépatiques	Neurologiques	Digestifs
<input type="checkbox"/> Début brutal	<input type="checkbox"/> Hépatite	<input type="checkbox"/> Méningite	<input type="checkbox"/> Anorexie
<input type="checkbox"/> Splénomégalie	<input type="checkbox"/> Hépatomégalie	<input type="checkbox"/> Atteinte SNC	<input type="checkbox"/> Diarrhées
<input type="checkbox"/> Céphalée	<input type="checkbox"/> Transaminase augmentée	<input type="checkbox"/> Convulsions	<input type="checkbox"/> Nausées
<input type="checkbox"/> Myalgie	<input type="checkbox"/> Ictère	<input type="checkbox"/> Hallucinations	<input type="checkbox"/> Vomissements
<input type="checkbox"/> Asthénie	<input type="checkbox"/> Bilirubine augmentée	<input type="checkbox"/> Trouble de la mémoire	<input type="checkbox"/> Crises
<input type="checkbox"/> Adénopathie	<input type="checkbox"/> Injection conjonctivale	<input type="checkbox"/> Parotidite	<input type="checkbox"/> Urée sanguine
<input type="checkbox"/> Infection respiratoire haute	<input type="checkbox"/> Eruption	<input type="checkbox"/> Oculaires	<input type="checkbox"/> Epuration
<input type="checkbox"/> Infection respiratoire basse	<input type="checkbox"/> Erythème	<input type="checkbox"/> Parotidite	<input type="checkbox"/> Conjonctivite
<input type="checkbox"/> Hémorragie alvéolaire	<input type="checkbox"/> Vésicule		

Origine du prélèvement :

Sang sur tube sec sans séparateur LCR tube fermé bouchon vert Liquide pleurale LBA Humeur aqueuse Sg cordon

SERODIAGNOSTICS

Bactérienne (1 tube sec sans séparateur ou LCR* sur tube fermé bouchon vert)

Brucellose Chlamydia pneumoniae Chlamydia trachomatis Fièvre Q Légionella Leptospirose*

Listeria Mycoplasma pneumoniae Mycoplasma urengitax Staphylocoque Streptocoque Syphilis* (+ tube edta)

Parasitaire (1 tube sec sans séparateur ou LCR* ou Humeur aqueuse** ou sang de cordon **)

Amibiase Ac. Anti Aspergillus Ac. Anti Candida Cysticercose* Filariose Paludisme Toxoplasmose**(**)

Virale (1 tube sec sans séparateur ou LCR* ou Liquide pleurale**)

Adenovirus ** Chikungunya IgG* Chikungunya IgM* Cytomégalo virus* Dengue IgG* Epstein Barr virus

Hep A Hav IgM Hep A Hav Total Hep B Ag HBs Hep B Anti HBs Hep B Anti HBe Total Hep B Anti HBe

Hep B Ag HBe Hépatite C HIV dépistage HIV test de confirmation Herpès* VRS

HTLV dépistage Influenzae** Oreillons* Parainfluenzae** Pavovirus B19 Picornavirus* Rougeole

Rubéole IgG Rubéole IgM Varicelle Zona* West Nile Fièvre de la vallée du rift

RECHERCHE Antigène (Ag) ou microorganisme

Parasitaire (1 tube sec sans séparateur ou LCR* ou LBA ** ou liquide pleurale** ou crachat**)

Ag aspergillus Ag Candida Ag Soluble Cryptocoque HIV Ag P24 Pneumocystis carinii

BILANS

AES (1 tube sec sans séparateur)

Victime Personne source Contrôle AES

Greffe (4 tubes secs sans séparateur et 2 tubes EDTA et 1 tube sec avec séparateur)

Prélèvement organe Prélèvement tissu Prélèvement cellules

Transfusion

Pre Post

COMMENTAIRES

Fausse couche Accouchement prématuré Retard de croissance intra-utérin

SVR3 - 25-fév-2009



1 TUBE SEC

1. PRENDRE UN BON DE SEROLOGIE SPECIAL PROTOCOLE AVEC LES 3 DIAGNOSTICS RETENUS POUR L'ETUDE (DANS LA PARTIE COMMENTAIRES EN BAS DE LA FEUILLE).
2. COCHER SEROLOGIE FIÈVRE Q (SI D'AUTRES SEROLOGIES SONT DEMANDEES, UTILISER LA MEME FEUILLE)
3. UTILISER UN TUBE SEC
4. PRECISER LE DIAGNOSTIC (FAUSSE COUCHE , PREMATURE OU RETARD DE CROISSANCE)

AP: Accouchement prématuré

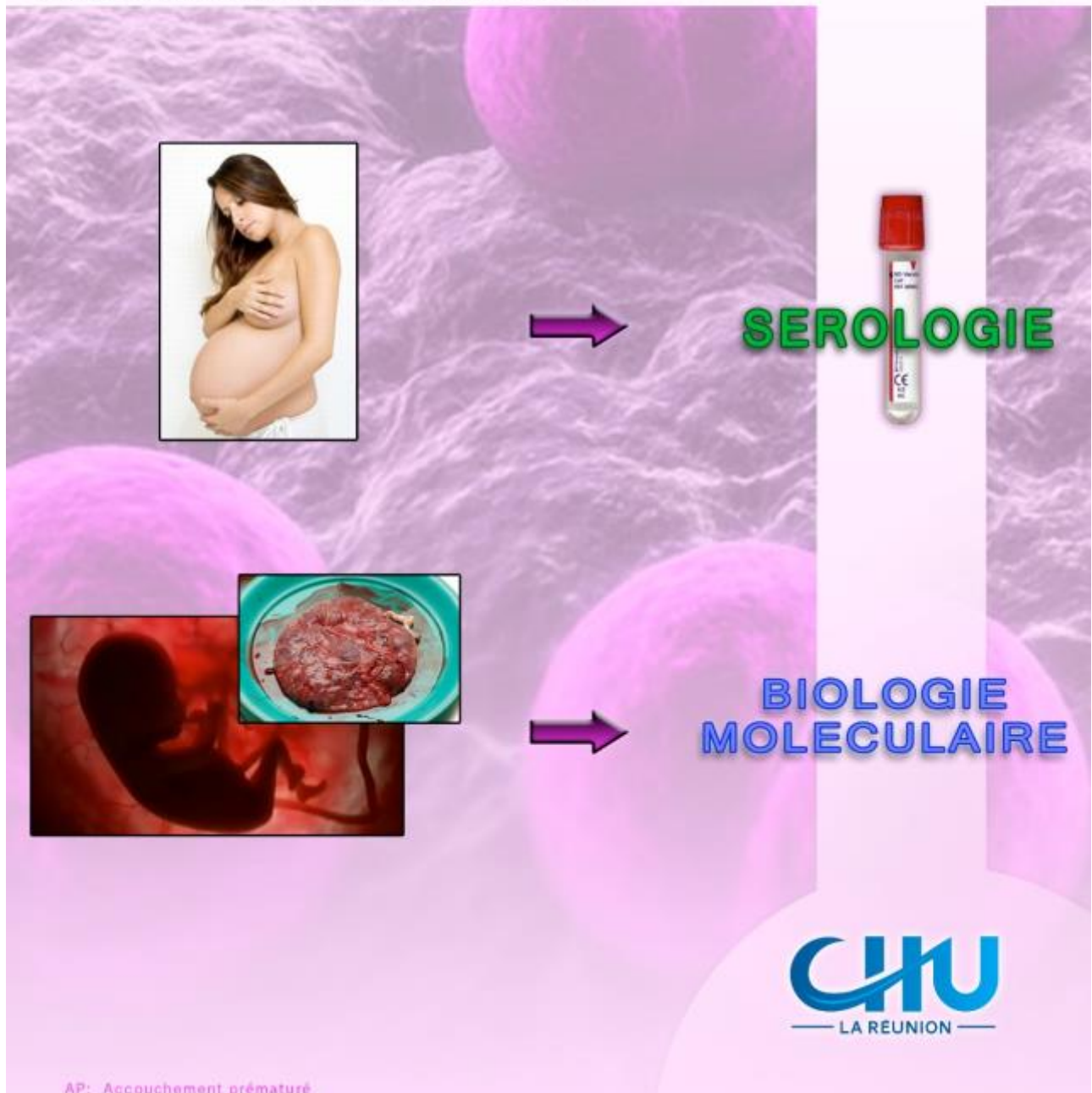
Illustration XII **Fiches d'information à l'attention des services impliqués dans l'étude**



BILAN SYSTEMATIQUE FIEVRE Q (FCS,MFIU,RCIU,AP*)

POUR TOUS RENSEIGNEMENTS CONTACTER LE LABORATOIRE DE SEROLOGIE ET DEMANDER L'INTERNE YOAN MBOUSSOU

Toutes les femmes présentant une **fausse couche** (quelque soit le terme, et IMG incluse), un **retard de croissance in utero**, ou ayant **accouché prématurément** devront bénéficier d'une recherche de fièvre Q (tube sec à envoyer en sérologie sur bon spécifique). De plus, une **pièce foetale / ou placentaire** devra être envoyée dans les plus brefs délais en laboratoire de microbiologie.



AP: Accouchement prématuré

[Illustration XIII : Fiches d'information à l'attention des services impliqués dans l'étude](#)

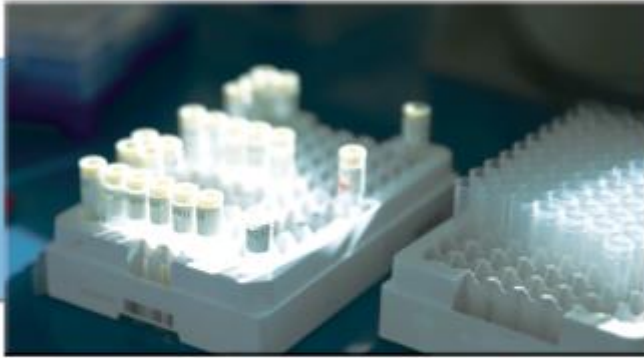
L'analyse sérologique

L'analyse sérologique d'immunofluorescence indirecte a été réalisée en laboratoire en utilisant le Kit Vircell C. burnetii I+II IFA IgG/IgM/IgA [160].

Les étapes de l'analyse sérologique sont représentées dans les **illustrations XIV, XV et XVI**



Illustration XIV : Analyse sérologique pratiquée lors de l'étude



1. Etiquetage des sérums et vérification de l'identité des patientes



2. Préparation du tampon de dilution (PBS)



**3. Préparation des dilutions des sérums à tester avec du PBS
(1/64 , 1/128 , 1/512,...)**



**4. Dépot de 5µl de chaque dilution sur les lamelles du KitVircell qui contiennent les Antigènes de *C.burnetii* de phase I et II
(sans oublier les témoins Pos et Neg)**

Illustration XV : Etapes 1 à 4 de réalisation de l'analyse sérologique pratiquée lors de l'étude.



5. On laisse les lames incuber à 37°C sur un support humide pendant 1 Heure



6. On rince les lames et on les laisse sécher



7. On dépose les anti Ig* humaines puis on répète les étapes 4 et 5.



5. On lit nos lames sur un microscope à fluorescence à un grossissement x400 en comparant la fluorescence aux témoins Pos et Neg

Illustration XVI : Etapes 5 à 8 de réalisation de l'analyse sérologique pratiquée lors de l'étude.

L'analyse par PCR

En cas de positivité de la sérologie fièvre Q (seuil $> 1/64$), dans un second temps, une recherche de l'ADN de l'agent infectieux *C.burnetii*, sur une pièce de placenta ou, à défaut, un échantillon du produit de fausse couche, a été effectuée (en complément des analyses bactériologiques et d'anatomopathologie qui sont quelquefois demandées chez ces patientes).

Cette analyse a eu lieu au laboratoire de biologie moléculaire en utilisant une technique de PCR en temps réel/Taqman avec amplification de la région IS1111 du génome de *C.burnetii* [161] dont le principe est résumé dans l'illustration XVII.

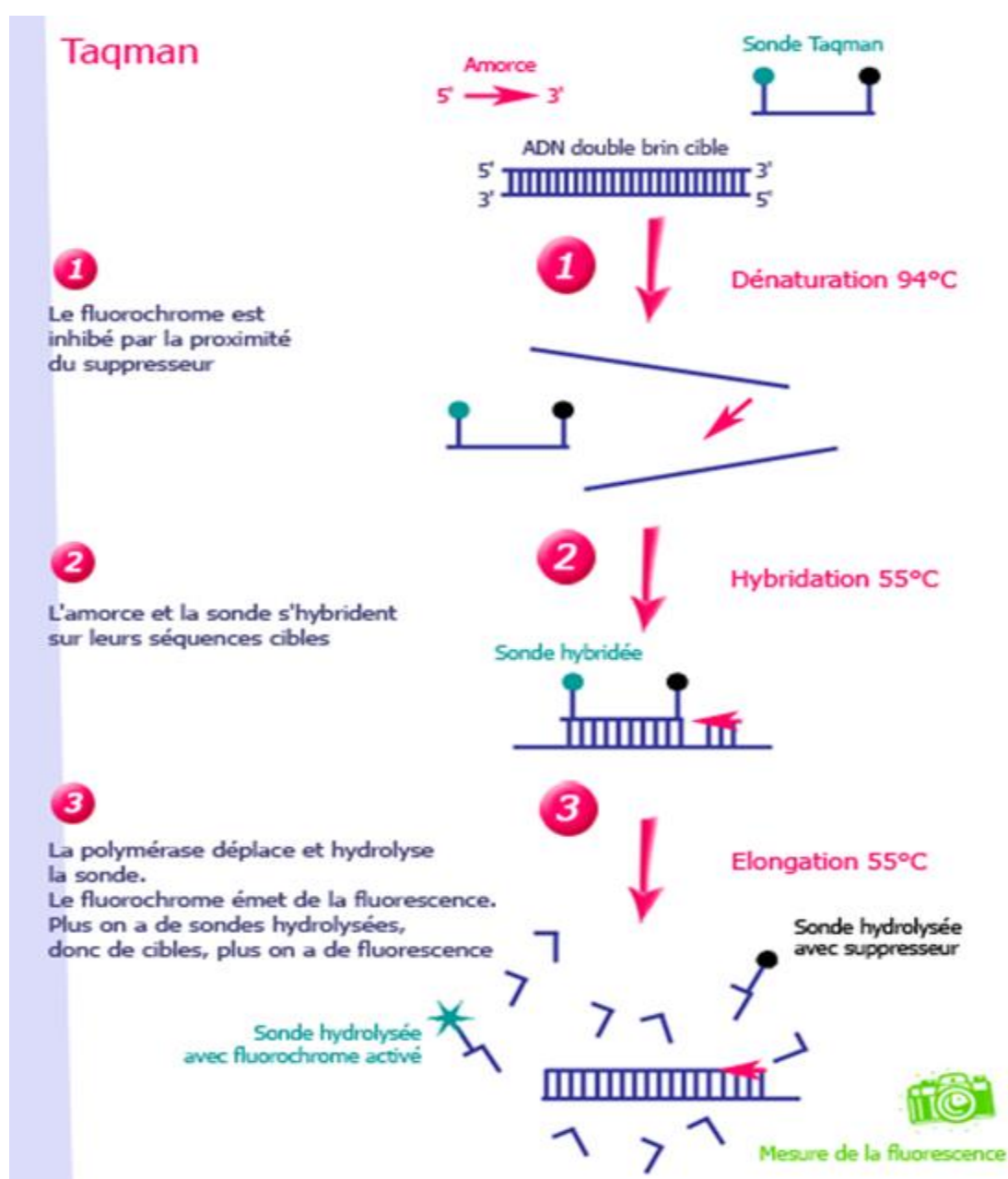


Illustration XVII: Détails de la Technique de PCR [162]

Le traitement des échantillons

Chaque semaine une série d'analyse de sérologie Fièvre Q avait lieu en fonction des échantillons des patientes transmis par les services du PFME. Une double lecture (un technicien de laboratoire et l'interne) au microscope à fluorescence était réalisée pour les échantillons positifs.

Les prélèvements de débris fœtaux ou placentaires étaient stockés au congélateur à -80°C et analysés ultérieurement en cas de sérologie positive (seuil Ig > 1/64).

Le recueil des informations cliniques se faisait soit par le logiciel central du CHU (logiciel Crossway©), soit par rencontre avec le personnel compétent des services concernés.

D. Méthodes statistiques

Nous avons d'abord comparé l'échantillon des femmes éligibles à notre étude à la population non éligible accouchée pendant la période de l'étude, afin d'évaluer la représentativité de la population analysée dans la population source (accouchées du sud Réunion), ainsi que la possibilité de biais de sélection.

Nous avons ensuite comparé l'échantillon étudié à la population cible, un échantillon de femmes non incluses mais répondant aux critères d'inclusion, afin d'évaluer l'exhaustivité et la représentativité de la population analysée dans la population éligible, ainsi que la possibilité de biais de volontariat, les femmes retenues pouvant différer systématiquement des femmes non retenues.

Dans un troisième temps, nous avons comparé les données sociodémographiques et la pathologie observée pendant la grossesse chez les femmes exposées à la fièvre Q (séropositives) et les femmes non exposées (séronégatives) afin d'identifier de potentiels facteurs de risque ainsi que des marqueurs d'exposition.

Enfin, nous avons comparé les issues de grossesses d'intérêt (complications attendues de la fièvre Q) dans la population des femmes analysées pour en dégager éventuellement les plus spécifiques.

Ces comparaisons de pourcentages ont été réalisées à l'aide de test du Chi² ou du test de Fisher exact quand au moins l'un des effectifs théoriques était inférieur à 5.

Le logiciel utilisé était Stata (version 10, Statacorp 2008, Texas, USA). Un seuil de p inférieur à 5% était retenu comme statistiquement significatif.

III. RESULTATS

A. Représentativité de l'échantillon étudié

Notre étude a été menée durant le semestre de stage situé entre le 1^{er} mai et le 31 octobre 2013. Durant ces 6 mois, 2.333 femmes se sont présentées pour un accouchement ou pour une fausse couche dans le centre de niveau 3 du CHU Sud Réunion, délivrant 2.227 nouveau-nés et 145 produits de fausses couches. Pendant cette période, un bilan de dépistage pour la fièvre Q par sérologie IgG a été réalisé chez 182 femmes enceintes. Parmi celles-ci, 153 présentaient au moins un des critères d'inclusion initialement retenus (**Tableau XII**), et 29 n'en présentaient pas. La distribution de la population répondant aux critères d'inclusion est présentée dans le diagramme de flux de la **figure 7**.

Nous ainsi avons obtenu une population de 153 femmes répondant aux critères d'inclusion pour lesquelles le bilan de fièvre Q a été réalisé, auxquelles nous avons donc ajouté une femme testée dans le cadre d'un oligo-hydramnios inexplicé, cette complication n'ayant pas été initialement retenue comme critère d'inclusion (**Figure 7**), ceux-ci ayant été définis avant notre révision de la littérature.

La représentativité des femmes répondant aux critères d'inclusion de notre étude par rapport à la population source des accouchées du bassin Sud Réunion (totalisant les accouchements de la maternité de Saint Pierre et ceux de la Clinique Durieux au Tampon) et à la population cible (pour laquelle le bilan pouvait être indiqué) a été vérifiée sur quatre variables socio-démographiques et trois marqueurs des principales pathologies liées à la grossesse.

La population étudiée ne différait pas de la population source des accouchées du sud Réunion en ce qui concerne l'âge maternel, la situation matrimoniale, le pays de naissance, ou le niveau d'étude (résultats non montrés). Elle ne différait pas non plus en matière d'hypertension gravidique ou d'accouchement par césarienne. Elle en différait toutefois par l'abondance du diabète gestationnel, deux fois plus fréquent dans la population étudiée (résultat non montré).

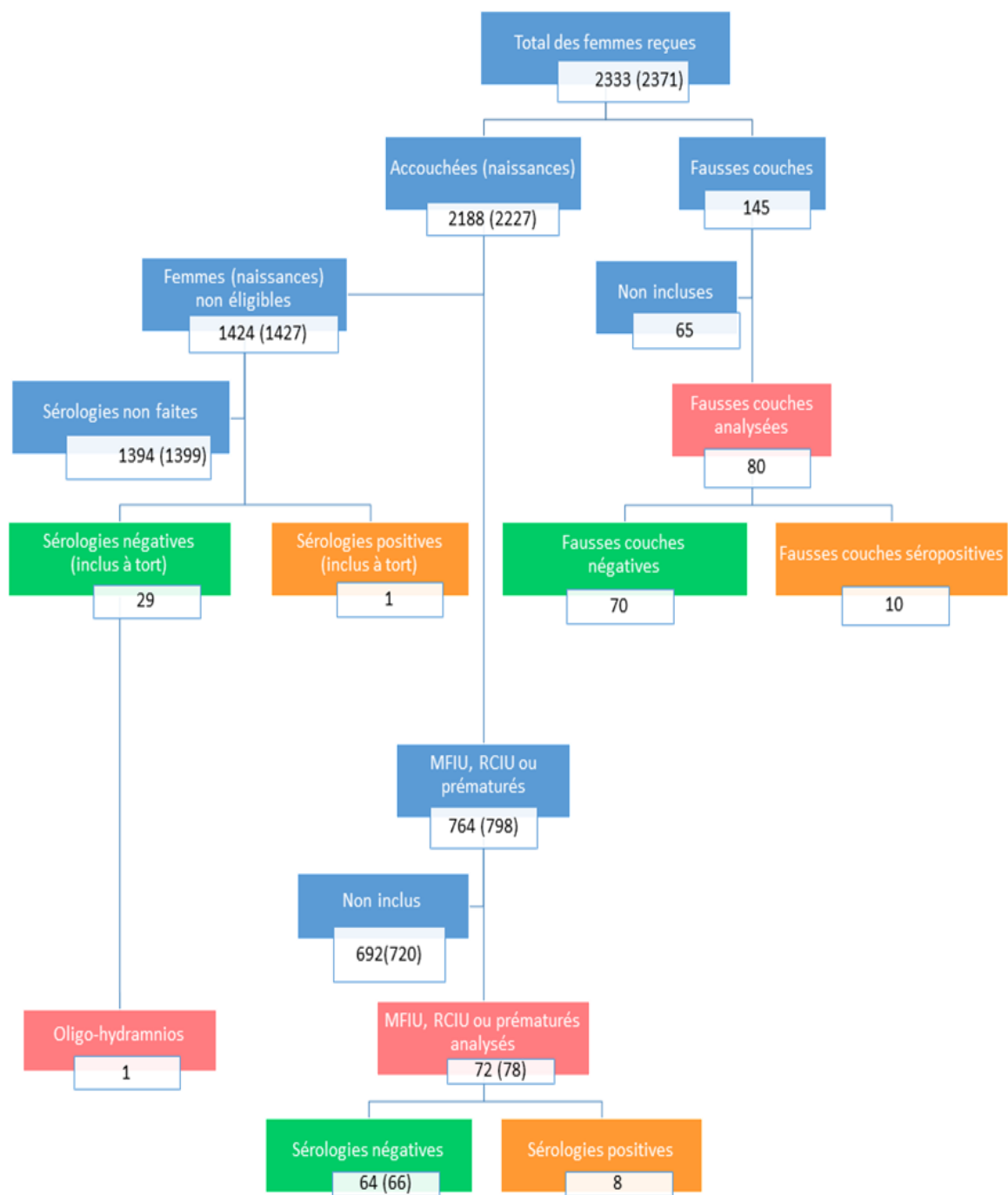


Figure 7 : Diagramme de flux de la population étudiée

L'étude de la représentativité de notre échantillon est présentée dans le **Tableau XIII**, au sein de la population du GHSR, en comparaison des femmes non éligibles (femmes étudiées versus femmes pour lesquelles le bilan fièvre Q n'était pas indiqué), puis au sein de la population cible (femmes étudiées versus femmes éligibles mais non incluses). Cette analyse compare séparément les cas de fausses couches et les cas de MFIU, RCIU, ou de prématurités, ces deux groupes d'évènements obstétricaux répondants aux critères d'inclusion initialement définis.

Variabiles / Groupes	Echantillon étudié (n=182)	Pop. non éligible (n=1396)	Valeur de p
Age maternel (ans)			0,078
≤ 20	13,7 %	11,1 %	
21-30	45,1 %	54,6 %	
31-40	35,7 %	30,9 %	
41-50	5,5 %	3,4 %	
Situation matrimoniale			0,072
En couple	54,1 %	63,2 %	
Seul	45,9 %	36,8 %	
Pays de naissance			0,107
Réunion	86,9 %	78,1 %	
Autre océan Indien	5,0 %	10,2 %	
Métropole ou autre	8,1 %	11,7 %	
Niveau d'étude			0,361
≤ Collège - Technique	41,4 %	34,5 %	
Lycée	35,4 %	38,0 %	
Supérieur	23,2 %	27,5 %	
Pathologie hypertensive	13,3 %	3,1 %	< 0,001
Diabète gestationnel	18,2 %	13,7 %	0,214
Césarienne	25,2 %	13,5 %	0,001
Variabiles / Groupes	FC étudiées (n=80)	FC non étudiées (n=65)	Valeur de p
Age maternel (ans)			0,131
≤ 20	8,7 %	9,3 %	
21-30	46,3 %	35,4 %	
31-40	38,8 %	36,9 %	
41-50	6,2 %	6,3 %	
Variabiles / Groupes	MFIU, RCIU et prémas étudiés (n=72)	MFIU, RCIU et prémas non étudiés (n=674)	Valeur de p
Age maternel (ans)			0,738
≤ 20	15,7 %	13,4 %	
21-30	45,1 %	52,0 %	
31-40	35,3 %	29,9 %	
41-50	3,9 %	4,7 %	
Situation matrimoniale			0,228
En couple	46,9 %	38,2 %	
Seul	53,1%	61,8 %	
Pays de naissance			0,365
Réunion	88,0 %	80,2 %	
Autre océan Indien	8,0 %	10,8 %	
Métropole ou autre	4,0 %	9,0 %	
Niveau d'étude			0,160
≤ Collège - Technique	42,0 %	34,4 %	
Lycée	40,0 %	34,8 %	
Supérieur	18,0 %	30,8 %	
Pathologie hypertensive	16,0 %	10,2 %	0,196
Diabète gestationnel	16,0 %	10,5 %	0,226
Césarienne	27,5 %	22,6 %	0,430

Tableau XIII : Représentativité du groupe étudié dans la population source.

L'âge maternel, la situation matrimoniale, l'origine géographique et le niveau d'étude des mères ne différaient pas entre la population étudiée et la population non éligible, ce qui oriente vers une faible probabilité que les complications classiquement associées à la fièvre Q soient influencées par des variables de nature socio-démographique.

Le diabète gestationnel ne différait pas chez les femmes étudiées et les femmes non éligibles. Fait remarquable, la pathologie hypertensive (dysgravidie) et l'accouchement par césarienne, étaient respectivement quatre et presque deux fois plus fréquents chez les femmes étudiées, ce qui illustre probablement un certain regroupement de nos critères d'inclusion avec la pré-éclampsie, celle-ci étant responsable de RCIU, de prématurité induite et pourvoyeuse de césarienne.

Les fausses couches étudiées représentaient un peu plus de 50% (55,2%) des fausses couches enregistrées pendant la période d'étude. Elles ne différaient pas significativement des fausses couches non dépistées pour la fièvre Q, par l'âge maternel, seule variable accessible en routine dans cette situation et récupérable rétrospectivement, ce qui laisse à penser que notre échantillon est représentatif sur le plan socio-démographique des fausses couches observées durant la période d'étude.

Prises ensemble, les MFIU, les RCIU (poids de naissance < 10^{ème} percentile) et les prématurités (âge gestationnel < 37 SA) analysées dans notre étude représentaient un peu moins de 10% de ce type de complications pendant la période d'étude. Toutefois, les observations incluses pour ces trois types d'événements périnataux ne différaient pas des observations non étudiées par l'âge maternel, la situation matrimoniale, le pays de naissance et le niveau d'étude maternel. Les femmes présentant ces événements et dépistées pour la fièvre Q ne différaient pas des femmes accouchées d'un fœtus mort-né, hypotrophe, ou prématuré pour lesquelles le bilan fièvre Q n'a pu être réalisé. De même, celles-ci n'étaient pas davantage hypertendues, diabétiques ou césarisées. Ces résultats rendent très peu probable la possibilité que les observations étudiées ne soient pas représentatives de la population ciblée par nos critères d'inclusion.

Comme attendu, nos critères d'appels pour un dépistage de la fièvre Q étaient donc vérifiés. Ainsi, les fausses couches spontanées, les mort-nés, ou les prématurités étaient plus fréquentes dans le groupe étudié, comme le montre le **Tableau XIV**, ci-après.

Variables / Groupes	Echantillon étudié (n=182)	Pop. non étudiée (n= 757)	Valeur de p
Fausse couche spontanée¹ (oui)	44,0 %	8,6 %	< 0,001
Mort-né² (oui) *	10,8 %	3,6 %	0,001
Perte embryo- fœtale³ (oui)	50,0 %	11,9 %	< 0,001
Prématurité < 37 SA⁴ (oui) *	42,2 %	25,7 %	0,001
Hypotrophie < 10^{ème} percentile⁵ *	50,0 %	73,0 %	< 0,001
Perte³, prématuré⁴ ou RCIU⁵	84,1 %	94,6 %	< 0,001
Malformation congénitale⁶ *	5,9 %	7,4 %	0,589
Oligohydramnios (oligoamnios)⁷ *	4,9 %	3,6 %	0,574
Polyhydramnios (hydramnios)⁸ *	1,0 %	0,9 %	1
Issue composite ^{3, 4, 5, 6, 7 ou 8}	84,6 %	99,9 %	< 0,001

† = population non incluse ; * Comparaison après avoir retiré les fausses couches

Tableau XIV : Distribution des critères d'appel dans la population cible éligible.

Le fait que le RCIU n'ait pas été plus fréquemment retrouvé dans le groupe étudié traduit probablement la difficulté à repérer cette complication in utero (notamment en cas d'infléchissement tardif de la croissance pondérale), ou le fait qu'il ait été le plus souvent lié à une grossesse pathologique pour laquelle la maladie pouvait être responsable du RCIU (pré-éclampsie par ex), ce qui a pu faire récuser à juste titre le bilan de fièvre Q.

Durant la période d'étude, 19 bilans ont été positifs pour la fièvre Q, 18 réalisés chez les femmes ayant présenté des complications identifiées pour être possiblement associées à la fièvre Q (critères d'inclusion stricto-sensu, oligo-hydramnios), 1 réalisé chez une femme n'ayant pas confirmé l'indication du bilan, la sérologie ayant été pratiquée devant une suspicion de RCIU reclassé au 11ème percentile.

Le **Tableau XV** compare la population séropositive à la population séronégative. Aucun des trois facteurs maternels socio-démographiques relevés, ni la pathologie hypertensive gravidique, ni le diabète gestationnel ou le mode d'accouchement n'étaient associés à l'incidence de la fièvre Q pour les complications servant de critères d'appel.

Variables / Groupes	Séropositifs (n=19)	Séronégatifs (n=163)	Valeur de p
Age maternel (ans)			
≤ 20	22,2 %	17,2 %	0,928
21-30	44,4 %	47,1 %	
31-40	33,3 %	32,2 %	
41-50	0,0 %	3,5 %	
Situation matrimoniale			
En couple	55,6 %	46,0 %	0,730
Seul	44,4 %	54,0 %	
Pays de naissance			
Réunion	100 %	85,2 %	1
Autre océan Indien	0 %	5,7 %	
Métropole ou autre	0 %	9,1 %	
Niveau d'étude			
≤ Collège - Technique	22,2 %	43,7 %	0,396
Lycée	55,6 %	33,3 %	
Supérieur	22,2 %	23,0 %	
Pathologie hypertensive	22,2 %	12,5 %	0,346
Diabète gestationnel	11,1 %	19,5 %	1
Césarienne	33,3 %	25,8 %	0,729
Variables / Groupes	Séropositifs (n=19)	Séronégatifs (n=163)	Valeur de p
Fausse couche spontanée¹ (oui)	52,6 %	42,9 %	0,421
Mort-né² (oui)*	22,2 %	8,7 %	0,218
Perte embryo- fœtale³ (oui)	63,2 %	48,5 %	0,225
Prématurité < 37 SA⁴ (oui) *	55,6 %	39,1 %	0,480
Hypotrophie < 10^{ème} percentile⁵ *	55,6 %	47,8 %	0,736
Perte³, prématuré⁴ ou RCIU⁵	94,7 %	82,8 %	0,318
Malformation congénitale⁶ *	0 %	6,5 %	1
Oligohydramnios (oligoamnios)⁷ *	22,2 %	3,3 %	0,062
Polyhydramnios (hydramnios)⁸ *	0 %	1,1 %	1
Issue composite ^{3, 4, 5, 6, 7} ou ⁸	94,7 %	82,8 %	0,318

* Comparaison après avoir retiré les fausses couches

Tableau XV: Comparaison de la population séropositive à la population séronégative

B. Analyse de l'exposition dans la population étudiée

	N de patientes	Sérologie positive	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024
FC précoce ≤ 14 SA	61	8	1	3	1	1	2
RCIU < 10 ^{ème} percentile	49	5	2	2	1	0	0
Prématurité < 37 SA	41	5	3	0	2	0	0
Mort-nés	10	2	0	0	2	0	0
Oligo-hydramnios	5	2	2	0	0	0	0
FC d'âge indéterminé	13	1	0	0	1	0	0
FC tardive > 14 SA	7	1	1	0	0	0	0
Malformation	6	0	0	0	0	0	0
Poly-hydramnios	1	0	0	0	0	0	0
TOTAL	154	19*	5	4	7	1	2

* Parmi les femmes séropositives 2 patientes avec prématurité et RCIU ; 2 patientes avec RCIU et oligo-hydramnios ; 2 mort-nés dont une MFIU et un décès post-natal immédiat ; 1 nouveau-né normal avec suspicion de RCIU non confirmé, poids de naissance au 11^{ème} percentile.

Tableau XVI : Résultats des sérologies IgG Phase II

Au total, sur les 18 patientes considérées comme positives dans la population cible (seuil IgG II \geq 1/64), seules six ont bénéficié d'une PCR, réalisées sur les restes de débris fœtaux et/ou placentaires. Ces six PCR étaient toutes négatives (en comparaison de 6 PCR témoins également négatives, effectuées chez des patientes de l'étude pour lesquelles la sérologie était négative). Aucune complication de malformation congénitale ou de polyhydramnios n'a pu être associée à une sérologie positive. La complication la plus fréquemment retrouvée chez les femmes séropositives était la fausse couche, observée pour 10 des 19 patientes (8 fois au premier trimestre), venaient ensuite la RCIU et la prématurité, observés cinq fois chacune, 2 fois en association. Un oligo-hydramnios était observé deux fois à chaque fois associé à un RCIU. Chez la 19^{ème} femme séropositive pour laquelle l'indication de bilan était a priori mal posée (RCIU récusé a posteriori), il s'agit d'un infléchissement pondéral en début de second semestre, non évolutif ensuite (poids fœtal au 13^{ème} percentile à 34 SA, au 11^{ème} percentile à l'accouchement à 39 SA), sans raison apparente (Dopplers normaux, bilan de foetopathie normal).

Les profils sérologiques des 19 patientes infectées sont présentés dans le **Tableau XVII**.

Patientes	Date d'expulsion/ d'accouchement	Age	SEROLOGIE (seuil 1/...)			PCR	Complication (SA)
			IgG II	IgM II	IgG I		
1	08/05/2013	36 ans	256	64	0	-	PREMA (36)
2	10/05/2013	33 ans	256	96	0	Négatif	FC (9)
3	11/05/2013	30 ans	64	0	0	Négatif	RCIU (39)
4	07/06/2013	35 ans	128	0	0	-	FC (10)
5	10/06/2013	23 ans	1024	192	128	-	FC (5)
6	12/06/2013	42 ans	512	0	128	-	FC (8)
7	21/06/2013	25 ans	256	0	0		Normal * (39)
8	29/06/2013	28 ans	1024	0	0	-	FC (8)
9	10/07/2013	36 ans	256	0	0		Môle + FC **
10	15/07/2013	16 ans	256	0	0	Négatif	Mort-né (22)
11	22/07/2013	20 ans	64	0	0	-	FC (6)
12	26/07/2013	34 ans	64	0	0	Négatif	FC (21)
13	30/07/2013	18 ans	64	0	0	-	RCIU (36)
14	05/08/2013	42 ans	128	0	0	-	FC (9)
15	06/08/2013	32 ans	256	0	0	Négatif	Mort-né (32)
16	08/08/2013	37 ans	128	0	0	Négatif	FC (9)
17	16/08/2013	28 ans	64	0	0	-	RCIU (31)
18	17/09/2013	39 ans	256	0	0	-	RCIU (39)
19	07/10/2013	23 ans	128	0	0	-	RCIU (37)

FC : fausse couche ; PREMA : prématurité < 37 semaines d'aménorrhée ; RCIU : retard de croissance intrautérin < 10^{ème} percentile ; * Suspicion de RCIU, poids de naissance au 11^{ème} percentile ; ** môle hydatiforme à terme d'expulsion non précisé.

Tableau XVII: Profils sérologiques des 19 patientes positives

Fait important : aucune patiente de l'étude n'avait de sérologie positive en IgG de phase I qui soit significative et possiblement indicatrice d'une fièvre Q chronique (IgG I > 1/800 ou ratio IgG I/IgG II > 1), argument allant contre l'éventualité que la fièvre Q chronique puisse être une cause de complications obstétricales dans notre étude.

Trois patientes avaient un profil positif en IgG et IgM de phase 2, une parmi celles-ci ayant également des IgG de phase 1. Pour les deux premières (patientes n°1 et n°2), l'infection pouvait être datée de 15 jours à moins d'un mois du prélèvement ayant motivé le bilan, ce

qui, en l'absence d'autre étiologie rapportée, est compatible avec une contribution de l'infection à la prématurité ou à la fausse couche, respectivement. Pour la troisième (patiente n°5), l'infection pouvait être datée à plus d'un mois, ce qui doit faire évoquer une infection ante-conceptionnelle et récuser la participation d'une infection acquise pendant la grossesse à la pathogenèse de la fausse couche survenue à 5 SA.

Une patiente (patiente n°6) avait un profil d'IgG de phase 2 sans IgM positive, compatible avec une fièvre Q débutante. Cependant l'analyse de l'histoire obstétricale récente de cette patiente retrouve la notion de cônisation pour une dysplasie cervicale modérée (CIN 2), neuf mois avant la fausse couche. Un lien entre la cônisation et le risque de fausse couche ayant été démontré (le risque étant corrélé à la taille du cône), l'infection à *C. burnetii* ne peut être formellement incriminée dans la pathogenèse de cette fausse couche survenue à 8 SA.

Pour les 15 autres patientes, le profil sérologique était composé uniquement d'IgG de phase 2. Pour cinq d'entre elles, la PCR était négative, ce qui parvient à infirmer le caractère récent ou au contraire chronique de l'infection. Pour les 10 autres, la persistance des IgG de phase 2 étant durable, l'infection ne peut être raisonnablement datée, en l'absence de second prélèvement à la recherche d'IgM, de l'apparition des anticorps de phase 1 ou d'une PCR sérique positive.

Pris ensemble les 18 cas identifiés en six mois d'infections à *C. burnetii* possiblement survenues pendant la grossesse représentaient une incidence annuelle comprise entre 17 et 77 infections pour 10000 grossesses, selon que les cas réellement incidents étaient compris entre 2 et 18, soit une estimation entre 4 et 36 infections annuelles dans notre bassin de population sud Réunion, ce qui fait de *C. burnetii* un pathogène d'intérêt obstétrical, au moins aussi fréquent que le virus de l'hépatite B (18 cas d'antigène Hbs positif pendant la grossesse en 2013) et beaucoup plus fréquent que les séroconversions au CMV ou à la toxoplasmose.

IV. DISCUSSION

A. Rappel des résultats principaux

L'objectif de cette étude était de documenter pour la première fois dans le contexte du sud Réunion, la relation entre l'infection à *C.burnetii* chez les femmes enceintes et la survenue de complications périnatales, notamment la fausse couche, la MFIU, le RCIU (poids de naissance <10^{ème} percentile), et la prématurité (âge gestationnel < 37 SA).

Sur l'observation récurrente de cas cliniques humains et sur la prévalence élevée dans le cheptel Réunionnais, en présence d'une mortalité périnatale élevée, d'une prévalence élevée de la prématurité et de l'hypotrophie, nous avons émis l'hypothèse que le contexte géographique des Hauts du Sud de l'Île de La Réunion, apparenté à un milieu rural tropical et exposé aux élevages non réglementés de petits ruminants et aux alizés, était particulièrement favorable à la transmission de la fièvre Q. En d'autres termes, les femmes enceintes vivant dans cette région nous semblaient exposées.

A la lumière de nos résultats, nous ne sommes pas parvenus à démontrer de lien statistique significatif entre une exposition récente à la fièvre Q et les issues pathologiques de grossesses, telles que définies par un critère composite. Cependant, il faut néanmoins rappeler que pour 13 des 19 patientes infectées, le profil sérologique rapporté était composé uniquement d'IgG de phase 2, ce qui ne permet pas de dater l'infection, en l'absence de second prélèvement ou d'une PCR sérique positive. En effet, prise isolément, la présence d'IgG de phase 2, peut aussi bien relever d'une infection active ou d'une cicatrice sérologique témoignant d'une exposition ancienne.

Cependant, nous sommes parvenus à montrer une circulation active de la fièvre Q en parvenant à identifier, pendant les 6 mois de notre étude au moins trois femmes récemment infectées (IgM de phase II positives) avec pour deux d'entre elles, la possibilité que l'infection ait directement contribué à l'issue pathologique de grossesse, sur des arguments de temporalité concomitante.

B. Rappel des résultats spécifiques

Dans le détail de nos résultats, notre étude a permis de conforter qu'une exposition à la fièvre Q peut être suivie de fausse couche, de MFIU et/ou de prématurité.

En effet, la complication périnatale la plus fréquemment retrouvée chez les femmes exposées est la fausse couche, observée pour 10 des 19 patientes séropositives (8 fois précocement au premier trimestre, 2 fois tardivement entre la 14^{ème} et la 22^{ème} SA). Pour deux patientes, l'infection pouvait être datée de 15 jours à moins d'un mois du prélèvement ayant motivé le bilan, ce qui, en l'absence d'autre étiologie rapportée, est compatible avec une contribution de l'infection à la prématurité ou à la fausse couche, respectivement. Toutefois l'absence d'une population témoin ou d'augmentation de l'incidence de ces événements en lien avec une circulation active de la fièvre Q dans la population ne nous a pas permis d'argumenter le caractère supposé causal de cette relation.

Pour les malformations congénitales et les polyhydramnios, notre étude n'a pas conforté le lien présumé avec l'infection à *C.burnetii*. De même, nos résultats ne suggèrent pas de lien entre l'exposition à la fièvre Q et l'oligo-hydramnios, car les deux cas d'oligoamnios retrouvés chez les femmes séropositives accompagnaient un RCIU. Or, c'est une association classique en périnatalogie, les fœtus de petit poids ayant une filtration rénale moindre produisent moins d'urine, laquelle participe au volume du liquide amniotique.

Concernant les RCIU, notre étude n'a pas non plus retrouvé de lien statistique avec l'exposition à la fièvre Q, les RCIU expliqués (pour lesquels le bilan n'a pas été demandé) étant significativement plus fréquents dans l'échantillon non étudié.

Cependant, il faut rappeler que la recherche de liens entre une exposition à la fièvre Q et l'oligoamnios, les malformations congénitales ou le polyhydramnios n'était initialement pas prévue au début de l'étude, cette recherche s'étant faite a posteriori sur la prise en compte [82, 121] ou la documentation nouvelle [124] de risques majorés pour ces complications.

C. Validité interne : force et limites de l'étude

La force de notre étude repose dans la valeur quasi populationnelle de notre échantillon, les femmes accouchant au GHSR représentant plus de 80% des accouchées du Sud Réunion, ainsi que dans l'utilisation d'un registre des naissances, à l'appui de nos résultats, celui-ci ayant permis d'en vérifier la validité à l'échelle de la population source.

Nos résultats doivent être interprétés toutefois avec prudence au regard de certaines difficultés rencontrées au cours de notre étude.

Tout d'abord, concernant notre population cible, durant le semestre de notre étude, seules 154 patientes ont pu bénéficier d'un bilan pour la fièvre Q sur un total de 895 patientes normalement éligibles. Ce maigre ratio (0,17) s'explique en grande partie par le fait que le bilan de la fièvre Q ne faisait pas partie des actes biologiques classiquement demandés dans les services de gynécologie du PFME à cette époque, et que les sages-femmes qui réalisent ce bilan n'ont peut-être pas initialement perçu l'intérêt d'élargir l'investigation des complications de grossesse, devant ce risque mal perçu par l'ensemble de la communauté. Malgré les efforts fournis pour sensibiliser le personnel dédié de ce pôle médical, une grande partie des patientes éligibles n'a donc pas bénéficié des analyses biologiques demandées. Un échantillon restreint peut théoriquement interférer dans la qualité de l'analyse statistique en étant la source de biais. Malgré la faible quantité de notre échantillon, au regard de la quantité d'évènements obstétricaux observés et aux variables étudiées, le biais de sélection ne nous a pas paru significatif. En effet, les distributions de l'âge maternel, de la situation matrimoniale, du pays de naissance ou du niveau d'étude, tout comme celles de la pathologie hypertensive, du diabète gestationnel ou de la césarienne n'étaient pas significativement différentes dans l'échantillon étudié et dans la population source, ce qui ne plaide pas en faveur d'une contribution de ce biais. De même, comme attendu, les critères d'appel à la sérologie fièvre Q n'étaient logiquement pas discriminants pour identifier les femmes infectées, ce qui peut facilement s'expliquer par un biais de conformité, les indications du bilan fièvre Q ayant été bien respectées le peu de fois où le bilan était réalisé.

De plus, concernant la procédure des prélèvements biologiques, notre étude consistait à réaliser une analyse par PCR sur les débris fœtaux ou restes placentaires des patientes séropositives à l'infection par *C.burnetti*. Cependant, seules six patientes sur 18 positives ont bénéficié de cette investigation micro-biologique. Hormis les causes évoquées précédemment, il est à noter que certaines fausses couches avaient lieu à domicile sans possibilité d'obtenir le matériel biologique à analyser. Ce manque d'exhaustivité de la documentation microbiologique est probablement à l'origine d'un biais d'information non négligeable impossible à interpréter.

D. Validité externe : extrapolation des résultats

Les limites énoncées plus haut n'expliquent toutefois peut-être pas en totalité la réfutation de notre hypothèse initiale dans le contexte rural du sud de La Réunion. En effet, dans la littérature, à l'exception de la méta-analyse de Million et coll. [125], la plupart des études avec groupe comparatif n'ont pas retrouvé de lien entre une infection à *C.burnetti* et les issues de grossesses péjoratives [163, 164].

Fausse couches

Dans une étude cas-témoin nichée qui a été conduite au Danemark sur un échantillon aléatoire au sein d'une cohorte de femmes enceintes [164], onze femmes (5%) sur 218 femmes ayant avorté spontanément avant la 22^{ème}SA avaient des marqueurs sérologiques d'infection à *C. burnetii* (ELISA et IFA) au cours du premier trimestre de grossesse versus 29 (6 %) des 482 contrôles. Cependant, cette étude ne prenait en compte que les séroconversions ayant eu lieu entre la 6^{ème} et 12^{ème} SA, et ne s'intéressait pas aux autres issues péjoratives de grossesses comme la prématurité, la MFIU ou les RCIU.

Par ailleurs, les Pays-Bas ont récemment connu la plus grande épidémie de fièvre Q dans le monde [164]. Dans un programme national de screening néonatal, les sérums d'une cohorte de 1174 femmes suivies au cours de leur grossesse ont été testés à la 12^{ème} SA afin de détecter l'éventuelle présence de marqueurs sérologiques d'infection à *C. burnetii*. Les données cliniques provenaient du registre national (NPR ou Netherlands Perinatal registry) : 40 femmes (3,40 %) avaient des IgM et IgG de phase II à taux ($\geq 1/16$), et 19 femmes (1,15%) avaient des IgG phase I et II à taux ($\geq 1/64$).

La présence de marqueurs sérologiques d'infection à *C. burnetii* en début de grossesse n'était associée à aucun avortement spontané. Ceci est encore un argument étayant l'absence de lien entre l'infection et des complications périnatales. Cependant, seules les grossesses d'un âge supérieur à 16 SA ont été enregistrées dans le NPR. Par conséquent, les éventuelles grossesses arrêtées pathologiquement entre 12 et 16 SA n'étaient pas incluses dans l'étude. Nous ne pouvons ainsi pas exclure l'hypothèse d'une association d'une exposition à la fièvre Q à des taux plus élevés d'avortement spontané par rapport aux mères ayant une sérologie négative. Ceci limite la validité des résultats. De plus toutes les séroconversions au-delà de 12SA n'ont pas été prises en compte ainsi que les prématurités, RCIU et MFIU [164].

Aussi, en Inde, chez 74 femmes ayant été victimes d'un avortement spontané, la recherche de *C. burnetii* par PCR dans le placenta était positive chez 16 d'entre elles (21,6%) [122]. Cependant, ce travail ne comprenait aucun groupe témoin.

Ce n'est pas le cas de l'étude de Quijada et coll., une étude cas-témoin menée en Espagne [124], laquelle a comparé la prévalence de marqueurs sérologiques d'infection à *C. burnetii* chez 273 femmes ayant eu des avortements spontanés, à ceux de 227 femmes ayant eu des naissances normales. Les prévalences respectives étaient de 32,2 % versus 23,3 % après analyse des sérums par une technique d'immunofluorescence. La différence était significative, indiquant un risque d'avortement supérieur associé aux marqueurs sérologiques d'infection à *C. burnetii*. Mais on sait que l'isolement de bactéries est normalement nécessaire pour prouver que l'infection active a bien eu lieu, c'est pourquoi une analyse par PCR des débris fœtaux aurait permis de conforter ses résultats.

Dans notre étude, la fréquence de la fausse couche chez les femmes exposées était de 52,6%, ce qui reflète avant tout le biais de conformité énoncé plus haut et la sélection des femmes exposées par une indication du bilan bien respecté, en présence des critères d'appel. Toutefois, ce chiffre nous paraît suffisamment élevé pour pouvoir recommander dans notre contexte, la recherche d'une fièvre Q devant toute fausse couche de mécanisme non élucidé.

Mort fœtales in utero

Le risque de MFIU n'était pas significativement majoré dans l'étude de Nielsen et coll. menée au Danemark (OR 2,57 ; IC95% 0,52-12,75) [165] ni dans celle de Munster et coll. menée au Pays-Bas (OR 0,44 ; IC95% 0,02-7,78) [166]. Toutefois, il l'était très significativement majoré dans la méta-analyse de Million et al. (OR 8,60 ; IC95% 4,21-17,63), celle-ci confirmant l'impression première, née des observations de Raoult et coll. dans la Région Rhone-Alpes et des Bouches du Rhône, et rapportés jusque récemment dans études non comparatives [78].

Dans notre étude, la fréquence des mort-nés était de 22,2%, c'est-à-dire un chiffre proche de la fréquence antérieurement rapportée dans le sud de la France par Carcopino et coll. (27%) [121], mais à peu près au double de celle tout récemment rapportée dans le Limousin (10%) [167]. Là encore, ce chiffre nous paraît suffisamment élevé pour pouvoir recommander dans notre contexte, la recherche d'une fièvre Q devant tout mort-né ou MFIU de mécanisme non élucidé.

Prématurité

Le taux de prématurité n'était pas significativement majoré dans l'étude de van der Hoek et coll. menée aux Pays Bas (8,3% en présence d'IgG1 et d'IgG2 ; 5,4% en présence d'IgM2 et d'IgG2 versus 10% en l'absence d'anticorps) [164], ni dans l'essai en cluster de Munster et coll. mené également aux Pays-Bas (9,8% chez les séropositifs du groupe intervention ; 5,0% chez les séropositifs du groupe contrôle, soit des taux moyens) [166].

Dans notre étude, le taux de nouveau-nés pré-terme était de 55,6%, c'est-à-dire un chiffre double de celui rapporté dans le sud de la France par Carcopino et coll. (27%) [121], mais également très supérieur à celui récemment rapporté dans le Limousin (31%) [167]. Ce taux de prématurité associé à la fièvre Q nous paraît singulièrement élevé pour être négligé, et si la prévalence de l'exposition à fièvre Q chez la femme enceinte reste à déterminer et a fait l'objet d'une étude de séroprévalence chez les accouchées (étude E-Q-RUN), menée en 2014, il n'est pas exclu que la fièvre Q participe marginalement à la prévalence élevée de la prématurité et à la fréquence très élevée de la grande prématurité à l'île de la Réunion [168]. Ainsi, nous attendons, beaucoup de cette étude de séroprévalence qui permettra probablement d'apprécier la fraction attribuable d'une exposition à la fièvre Q pour le risque de prématurité.

En résumé, la variabilité des conclusions scientifiques des différentes études ne permet actuellement pas d'argumenter un rôle causal de l'infection par *C. burnetti* dans la pathogenèse des complications obstétricales, l'argument de consistance ou répétabilité des résultats dans les différents contextes étant régulièrement récusé. Sur le plan écologique, des données récentes acquises au niveau populationnel, à partir du registre national des naissances des Pays-Bas plaident également en ce sens, même si celles-ci comme toute étude écologique, ne permette pas d'inférer à l'échelle individuelle des résultats agrégés au niveau de la population (biais écologique) [169].

Notre étude abonde donc dans cette hétérogénéité dont l'origine est multifactorielle : variabilité épidémiologique (études menées en zones d'endémie, ou au contraire en période per ou post-épidémique), variabilité méthodologique (étude transversale, étude cas-témoin, étude de cohorte), variabilité microbiologique (critères diagnostiques différents, sérologiques ou moléculaires). Toutefois, la fréquence des complications obstétricales chez les femmes exposées à *C. burnetii*, encore récemment colligée dans une étude menée en région Limousin où 66% des femmes séropositives avaient présenté une MFIU (10%), un

accouchement prématuré (31%), un RCIU (27%), ne peut qu'inciter à la plus grande vigilance vis-à-vis de ce pathogène intracellulaire.

*Quelles seraient les solutions pour parvenir à conclure sur la causalité de l'infection à *C. burnetii* dans la pathogénie des complications obstétricales associées à la fièvre Q ?*

Sur le plan épidémiologique, la définition des issues de grossesse n'est pas consensuelle. Ainsi, par exemple, la définition du RCIU fait appel aux différentes courbes de croissance utilisées dans la littérature, celles-ci devraient tendre à s'homogénéiser sous l'égide de l'initiative InterGrowth 21st. qui tend à proposer pour validation des abaques de poids, taille et périmètre crânien universelles [170]. De même, mis à part l'avortement précoce, l'issue fatale pour le produit de grossesse est tantôt présentée comme une MFIU (mort-fœtale avant le travail), un mort-né (*stillbirth*), ce qui recouvre à la fois, la MFIU et la mortinaissance (ou mort fœtale pendant le travail), voire même, parfois la mort périnatale (mort rapide après la naissance du nouveau-né), ce qui ne permet pas d'avoir une vision claire sur le rôle de la fièvre Q sur cette complication.

Sur le plan microbiologique, tant que les études sur cette bactérie ne feront pas l'objet d'une standardisation méthodologique universelle, il existera toujours des limites ouvrant le débat sur la validité des résultats. A titre d'exemple, il existe aujourd'hui différents fournisseurs de test de diagnostic sur le marché n'ayant pas les mêmes valeurs prédictives. L'immunofluorescence reste opérateur-dépendante, et les seuils de positivité ne font pas encore l'objet d'un consensus accepté par tous. De plus, les sondes ADN utilisés par la PCR ne sont souvent pas les mêmes en fonction des laboratoires, et elles sont rarement spécifiées dans les études rencontrées.

Par ailleurs, les différences possibles dans la pathogénicité des diverses souches bactériennes ne sont pas à exclure ; elles restent cependant spéculatives tant qu'il n'y a pas de données disponibles. Des risques spécifiques, vasculaires, cardiaques ou obstétricaux, pourraient être associés à des différences génotypiques entre souches de *C. Burnetii* [171]. Cependant le faible nombre de souches concernées rend difficilement exploitable ses résultats.

CONCLUSION

Les infections à *Coxiella burnetii* symptomatiques ou non, survenant au cours de la grossesse sont associées à des complications obstétricales : avortements, morts fœtales, prématurité, voire retard de croissance intra utérin. A ce constat, il est actuellement impossible de répondre de façon tangible sur l'argument de causalité, reliant directement une éventuelle exposition à *C. burnetii* à ces complications, étant donné les l'hétérogénéité des résultats actuellement présents au sein de la littérature défiant toute consistance.

L'étude présentée dans cette thèse ne nous a pas permis de renforcer ce constat. Toutefois, nous sommes parvenues à démontrer que *C. burnetii* était un agent pathogène dont l'exposition était toute aussi fréquente que celle au virus de l'hépatite B, et que les infections actives étaient beaucoup plus fréquentes qu'une séroconversion à CMV ou à la toxoplasmose, ce qui en fait un pathogène à considérer en pratique obstétricale courante.

Ainsi également, à l'heure de la réduction des coûts liés à la santé, il me semble utile de ne pas recommander l'instauration d'un bilan biologique systématique de fièvre Q chez les femmes enceintes accouchant dans le Sud Réunion, et de ne réserver cette exploration qu'à des patientes répondant à des critères de risque particuliers tels que d'éventuelles comorbidités, valvulopathies et/ou signes d'appels cliniques, et/ou échographiques de leur fœtus.

Notre étude est à compléter par l'enquête de séroprévalence, dont l'analyse est actuellement en cours, laquelle permettra de préciser la dimension de santé publique de cet agent pathogène, endémique dans notre contexte.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] G. Mandret, V. Blanfort, P. Hassoun, J.-M. Paillat, et E. Tillard, « L'élevage bovin à la Réunion : (synthèse de quinze ans de recherche) », *Repères - CIRAD*, p. 284.
- [2] J. M. Langley, T. J. Marrie, J. C. Leblanc, A. Almudevar, L. Resch, et D. Raoult, « *Coxiella burnetii* seropositivity in parturient women is associated with adverse pregnancy outcomes », juill. 2003.
- [3] B. Blondel et M. Kermarrec, « Enquête nationale périnatale: les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003 », *Paris Inst. Natl. Santé Rech. Médicale*, 1998.
- [4] B. Dassa, « observatoire femme enceinte à la réunion », Observatoire régional de la santé la Réunion.
- [5] E. H. Derrick, « A Mystery Fever Invades Brisbane. », *Hist. Rec. Aust. Sci.*, vol. 2, n° 3, p. 39-51, janv. 1971.
- [6] F. M. Burnet et M. Freeman, « Experimental Studies on the Virus of " Q " Fever. », *Med. J. Aust.*, vol. 2, n° 8, p. 299-305 pp., août 1937.
- [7] G. E. Davis, H. R. Cox, R. R. Parker, et R. E. Dyer, « A Filter-Passing Infectious Agent Isolated from Ticks », *Public Health Rep. 1896-1970*, vol. 53, n° 52, p. 2259, 1938.
- [8] H. R. Cox et E. J. Bell, « The Cultivation of *Rickettsia diaporica* in Tissue Culture and in the Tissues of Developing Chick Embryos », *Public Health Rep. 1896-1970*, vol. 54, n° 49, p. 2171, 1939.
- [9] H.R Cox, W.C. Tesar, J.V. Irons , « Q fever in the united states: Iv. isolation and identification of rickettsias in an outbreak among stock handlers and slaughterhouse workers », *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 133, n° 12, p. 820-821, 1947.
- [10] M. Maurin et D. Raoult, « Q fever », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 12, n° 4, p. 518-553, oct. 1999.
- [11] Cornelius Becker, Philip, « Nomenclature of the Rickettsiaceae Pathogenic to Vertebrates », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 56, n° 3, p. 484-494, mars 1953.
- [12] D. F. Gimenez, « Staining rickettsiae in yolk-sac cultures », *Stain Technol.*, vol. 39, p. 135-140, mai 1964.
- [13] T. F. McCaul et J. C. Williams, « Developmental cycle of *Coxiella burnetii*: structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations. », *J. Bacteriol.*, vol. 147, n° 3, p. 1063-1076, sept. 1981.

- [14] T. F. McCaul, « The development cycle of *Coxiella burnetii* », *J C Williams H Thompson Ed Q Fever Biol. Coxiella Burn. CRC Press Inc Boca Raton Fla*, p. 223-258.
- [15] M. E. Wiebe, P. R. Burton, et D. M. Shankel, « Isolation and Characterization of Two Cell Types of *Coxiella burnetii* Phase I », *J. Bacteriol.*, vol. 110, n° 1, p. 368-377, janv. 1972.
- [16] P. J. Quinn et M. E. Carter, « Bacterial pathogens :microscopy, culture and identification », *Clin. Vet. Microbiol.*, p. 21-30, 1994.
- [17] R. Sanchis, « Diagnostic direct des avortements infectieux des petits ruminants. », *Rev. Méd. Vét.*, vol. 133, n° 351-356, 1982.
- [18] « Manuel terrestre de l'OIE 2008 », *Organ. Mond. Santé Anim.*, n° Chapitre 2.1.12., 2008.
- [19] P. Brouqui, T. Marrie, et D. Raoult, « *Coxiella*. », *Manual of Clinical Microbiology* (9th ed., pp. 1062-1069). Washington, D.C.: ASM Press.
- [20] A. Stein, N. A. Saunders, A. G. Taylor, et D. Raoult, « Phylogenic homogeneity of *Coxiella burnetii* strains as determined by 16S ribosomal RNA sequencing », *FEMS Microbiol. Lett.*, vol. 113, n° 3, p. 339-344, nov. 1993.
- [21] M. Maurin et D. Raoult, « Q Fever », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 12, n° 4, p. 518-553, janv. 1999.
- [22] R. Seshadri, I. T. Paulsen, J. A. Eisen, T. D. Read, K. E. Nelson, W. C. Nelson, N. L. Ward, H. Tettelin, T. M. Davidsen, M. J. Beanan, R. T. Deboy, S. C. Daugherty, L. M. Brinkac, R. Madupu, R. J. Dodson, H. M. Khouri, K. H. Lee, H. A. Carty, D. Scanlan, R. A. Heinzen, H. A. Thompson, J. E. Samuel, C. M. Fraser, et J. F. Heidelberg, « Complete genome sequence of the Q-fever pathogen *Coxiella burnetii* », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 100, n° 9, p. 5455-5460, avr. 2003.
- [23] J. E. Samuel, M. E. Frazier, M. L. Kahn, L. S. Thomashow, et L. P. Mallavia, « Isolation and characterization of a plasmid from phase I *Coxiella burnetii*. », *Infect. Immun.*, vol. 41, n° 2, p. 488-493, août 1983.
- [24] D. Valková et J. Kazár, « A new plasmid (QpDV) common to *Coxiella burnetii* isolates associated with acute and chronic Q fever », *FEMS Microbiol. Lett.*, vol. 125, n° 2-3, p. 275-280, janv. 1995.

- [25] C. Jäger, S. Lautenschläger, H. Willems, et G. Baljer, « *Coxiella burnetii* plasmid types QpDG and QpH1 are closely related and likely identical », *Vet. Microbiol.*, vol. 89, n° 2-3, p. 161-166, oct. 2002.
- [26] K. J. Helbig, S. L. Heatley, R. J. Harris, C. G. Mullighan, P. G. Bardy, et B. P. Marmion, « Variation in immune response genes and chronic Q fever. Concepts: preliminary test with post-Q fever fatigue syndrome », *Genes Immun.*, vol. 4, n° 1, p. 82-85, janv. 2003.
- [27] D. Raoult, T. Marrie, et J. Mege, « Natural history and pathophysiology of Q fever », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 5, n° 4, p. 219-226, avr. 2005.
- [28] P. A. Beare, J. E. Samuel, D. Howe, K. Virtaneva, S. F. Porcella, et R. A. Heinzen, « Genetic diversity of the Q fever agent, *Coxiella burnetii*, assessed by microarray-based whole-genome comparisons », *J. Bacteriol.*, vol. 188, n° 7, p. 2309-2324, avr. 2006.
- [29] M. J. Roman, H. A. Crissman, W. A. Samsonoff, K. E. Hechemy, et O. G. Baca, « Analysis of *Coxiella burnetii* isolates in cell culture and the expression of parasite-specific antigens on the host membrane surface », *Acta Virol.*, vol. 35, n° 6, p. 503-510, nov. 1991.
- [30] A. Stein et D. Raoult, « Phenotypic and genotypic heterogeneity of 8 new human *Coxiella burnetii* isolates », *Acta Virol.*, vol. 36, n° 1, p. 7-12, janv. 1992.
- [31] A. Moos et T. Hackstadt, « Comparative virulence of intra- and interstrain lipopolysaccharide variants of *Coxiella burnetii* in the guinea pig model », *Infect. Immun.*, vol. 55, n° 5, p. 1144-1150, mai 1987.
- [32] A. Stein, C. Louveau, H. Lepidi, F. Ricci, P. Baylac, B. Davoust, et D. Raoult, « Q fever pneumonia: virulence of *Coxiella burnetii* pathovars in a murine model of aerosol infection », *Infect. Immun.*, vol. 73, n° 4, p. 2469-2477, avr. 2005.
- [33] H. G. Stoenner et D. B. Lackman, « The biologic properties of *Coxiella burnetii* isolated from rodents collected in Utah », *Am. J. Hyg.*, vol. 71, p. 45-51, janv. 1960.
- [34] A. Stein et D. Raoult, « Lack of pathotype specific gene in human *Coxiella burnetii* isolates », *Microb. Pathog.*, vol. 15, n° 3, p. 177-185, sept. 1993.
- [35] T. Hackstadt, « Antigenic variation in the phase I lipopolysaccharide of *Coxiella burnetii* isolates. », *Infect. Immun.*, vol. 52, n° 1, p. 337-340, janv. 1986.
- [36] T. Hackstadt, « The Role of Lipopolysaccharides in the Virulence of *Coxiella burnetii* », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 590, n° 1, p. 27-32, juin 1990.

- [37] K. Amano, J. C. Williams, S. R. Missler, et V. N. Reinhold, « Structure and biological relationships of *Coxiella burnetii* lipopolysaccharides », *J. Biol. Chem.*, vol. 262, n° 10, p. 4740-4747, avr. 1987.
- [38] M. G. Peacock, R. N. Philip, J. C. Williams, et R. S. Faulkner, « Serological evaluation of Q fever in humans: enhanced phase I titers of immunoglobulins G and A are diagnostic for Q fever endocarditis. », *Infect. Immun.*, vol. 41, n° 3, p. 1089-1098, sept. 1983.
- [39] G. Dupuis, O. Peter, M. Peacock, W. Burgdorfer, et E. Haller, « Immunoglobulin responses in acute Q fever. », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 22, n° 4, p. 484-487, oct. 1985.
- [40] D. Raoult, T. Marrie, et J. Mege, « Natural history and pathophysiology of Q fever », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 5, n° 4, p. 219-226, avr. 2005.
- [41] C. Capo, A. Moynault, Y. Collette, D. Olive, E. J. Brown, D. Raoult, et J.-L. Mege, « *Coxiella burnetii* Avoids Macrophage Phagocytosis by Interfering with Spatial Distribution of Complement Receptor 3 », *J. Immunol.*, vol. 170, n° 8, p. 4217-4225, avr. 2003.
- [42] S. Meconi, V. Jacomo, P. Boquet, D. Raoult, J.-L. Mege, et C. Capo, « *Coxiella burnetii* Induces Reorganization of the Actin Cytoskeleton in Human Monocytes », *Infect. Immun.*, vol. 66, n° 11, p. 5527-5533, nov. 1998.
- [43] S. Meconi, C. Capo, M. Remacle-Bonnet, G. Pommier, D. Raoult, et J.-L. Mege, « Activation of Protein Tyrosine Kinases by *Coxiella burnetii*: Role in Actin Cytoskeleton Reorganization and Bacterial Phagocytosis », *Infect. Immun.*, vol. 69, n° 4, p. 2520-2526, avr. 2001.
- [44] O. G. Baca et D. Paretzky, « Q fever and *Coxiella burnetii*: a model for host-parasite interactions », *Microbiol. Rev.*, vol. 47, n° 2, p. 127-149, juin 1983.
- [45] M. J. Roman, P. D. Coriz, et O. G. Baca, « A proposed model to explain persistent infection of host cells with *Coxiella burnetii* », *J. Gen. Microbiol.*, vol. 132, n° 5, p. 1415-1422, mai 1986.
- [46] T. J. Marrie, A. Stein, D. Janigan, et D. Raoult, « Route of infection determines the clinical manifestations of acute Q fever », *J. Infect. Dis.*, vol. 173, n° 2, p. 484-487, févr. 1996.
- [47] E. Ghigo, M. I. Colombo, et R. A. Heinzen, « The *Coxiella burnetii* parasitophorous vacuole », *Adv. Exp. Med. Biol.*, vol. 984, p. 141-169, 2012.

- [48] D. Howe, J. Melnicáková, I. Barák, et R. A. Heinzen, « Maturation of the *Coxiella burnetii* parasitophorous vacuole requires bacterial protein synthesis but not replication », *Cell. Microbiol.*, vol. 5, n° 7, p. 469-480, juill. 2003.
- [49] Y. Wang, X. Xiong, D. Wu, X. Wang, et B. Wen, « Efficient activation of T cells by human monocyte-derived dendritic cells (HMDCs) pulsed with *Coxiella burnetii* outer membrane protein Com1 but not by HspB-pulsed HMDCs », *BMC Immunol.*, vol. 12, n° 1, p. 52, sept. 2011.
- [50] F. Sabatier, F. Dignat-George, J. L. Mege, C. Brunet, D. Raoult, et J. Sampil, « CD4+ T-cell lymphopenia in Q fever endocarditis. », *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, vol. 4, n° 1, p. 89-92, janv. 1997.
- [51] E. Ghigo, C. Capo, D. Raoult, et J.-L. Mege, « Interleukin-10 Stimulates *Coxiella burnetii* Replication in Human Monocytes through Tumor Necrosis Factor Down-Modulation: Role in Microbicidal Defect of Q Fever », *Infect. Immun.*, vol. 69, n° 4, p. 2345-2352, avr. 2001.
- [52] E. Ghigo, A. Honstetter, C. Capo, J.-P. Gorvel, D. Raoult, et J.-L. Mege, « Link between impaired maturation of phagosomes and defective *Coxiella burnetii* killing in patients with chronic Q fever », *J. Infect. Dis.*, vol. 190, n° 10, p. 1767-1772, nov. 2004.
- [53] M. Leone, A. Honstetter, H. Lepidi, C. Capo, F. Bayard, D. Raoult, et J.-L. Mege, « Effect of sex on *Coxiella burnetii* infection: protective role of 17beta-estradiol », *J. Infect. Dis.*, vol. 189, n° 2, p. 339-345, janv. 2004.
- [54] J. Sánchez, A. Souriau, A. J. Buendía, N. Arricau-Bouvery, C. M. Martínez, J. Salinas, A. Rodolakis, et J. A. Navarro, « Experimental *Coxiella burnetii* Infection in Pregnant Goats: a Histopathological and Immunohistochemical Study », *J. Comp. Pathol.*, vol. 135, n° 2-3, p. 108-115, août 2006.
- [55] E. Atzpodien, W. Baumgärtner, A. Artelt, et D. Thiele, « Valvular Endocarditis Occurs as a Part of a Disseminated *Coxiella burnetii* Infection in Immunocompromised BALB/cJ (H-2d) Mice Infected with the Nine Mile Isolate of *C. burnetii* », *J. Infect. Dis.*, vol. 170, n° 1, p. 223-226, janv. 1994.
- [56] M. Andoh, T. Naganawa, A. Hotta, T. Yamaguchi, H. Fukushi, T. Masegi, et K. Hirai, « SCID Mouse Model for Lethal Q Fever », *Infect. Immun.*, vol. 71, n° 8, p. 4717-4723, août 2003.

- [57] R. W. Sidwell, B. D. Thorpe, et L. P. Gebhardt, « Studies of latent Q fever injections, effects of multiple cortisone injections », *Am. J. Hyg.*, vol. 79, p. 320-327, mai 1964.
- [58] R. W. Sidwell, B. D. Thorpe, et L. P. Gebhardt, « Studies on latent Q fever injections, effects of whole body X-irradiation upon latently infected Guinea Pigs, White Mice and deer mice », *Am. J. Hyg.*, vol. 79, p. 113-124, janv. 1964.
- [59] R. A. Kishimoto, H. Rozmiarek, et E. W. Larson, « Experimental Q fever infection in congenitally athymic nude mice. », *Infect. Immun.*, vol. 22, n° 1, p. 69-71, oct. 1978.
- [60] B. P. Marmion, O. Sukocheva, P. A. Storm, M. Lockhart, M. Turra, T. Kok, J. Ayres, H. Routledge, et S. Graves, « Q fever: persistence of antigenic non-viable cell residues of *Coxiella burnetii* in the host--implications for post Q fever infection fatigue syndrome and other chronic sequelae », *QJM Mon. J. Assoc. Physicians*, vol. 102, n° 10, p. 673-684, oct. 2009.
- [61] M. Million, H. Lepidi, et D. Raoult, « Fièvre Q : actualités diagnostiques et thérapeutiques », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 39, n° 2, p. 82-94, févr. 2009.
- [62] A. Chaillon, J.-L. Bind, J. Delaval, K. Haguenoer, J.-M. Besnier, et P. Choutet, « Aspects épidémiologiques de la fièvre Q humaine en Indre-et-Loire entre 2003 et 2005 et confrontation à la fièvre Q caprine », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 38, n° 4, p. 215-224, avr. 2008.
- [63] H. Tissot Dupont, D. Raoult, P. Brouqui, F. Janbon, D. Peyramond, P. J. Weiller, C. Chicheportiche, M. Nezri, et R. Poirier, « Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases », *Am. J. Med.*, vol. 93, n° 4, p. 427-434, oct. 1992.
- [64] J. M. Rolain, F. Gouriet, P. Brouqui, D. Larrey, F. Janbon, S. Vene, V. Jarnestrom, et D. Raoult, « Concomitant or consecutive infection with *Coxiella burnetii* and tickborne diseases », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 40, n° 1, p. 82-88, janv. 2005.
- [65] A. J. Wade, A. C. Cheng, E. Athan, J. L. Molloy, O. C. Harris, J. Stenos, et A. J. Hughes, « Q Fever Outbreak at a Cosmetics Supply Factory », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 42, n° 7, p. e50-e52, janv. 2006.
- [66] D. Raoult et A. Stein, « Q fever during pregnancy--a risk for women, fetuses, and obstetricians », *N. Engl. J. Med.*, vol. 330, n° 5, p. 371, févr. 1994.

- [67] L. Pantanowitz, S. R. Telford, et M. E. Cannon, « Tick-borne diseases in transfusion medicine », *Transfus. Med. Oxf. Engl.*, vol. 12, n° 2, p. 85-106, avr. 2002.
- [68] D. Raoult, P. Y. Levy, H. T. Dupont, C. Chicheportiche, C. Tamalet, J. A. Gastaut, et J. Salducci, « Q fever and HIV infection », *AIDS Lond. Engl.*, vol. 7, n° 1, p. 81-86, janv. 1993.
- [69] A. Milazzo, R. Hall, P. A. Storm, R. J. Harris, W. Winslow, et B. P. Marmion, « Sexually transmitted Q fever », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 33, n° 3, p. 399-402, août 2001.
- [70] H. Tissot-Dupont, S. Torres, M. Nezri, et D. Raoult, « Hyperendemic focus of Q fever related to sheep and wind », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 150, n° 1, p. 67-74, juill. 1999.
- [71] H. Tissot-Dupont, V. Vaillant, S. Rey, et D. Raoult, « Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 44, n° 2, p. 232-237, janv. 2007.
- [72] D. Raoult, H. Tissot-Dupont, C. Foucault, J. Gouvernet, P. E. Fournier, E. Bernit, A. Stein, M. Nesri, J. R. Harle, et P. J. Weiller, « Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections », *Medicine (Baltimore)*, vol. 79, n° 2, p. 109-123, mars 2000.
- [73] H. C. Maltezou et D. Raoult, « Q fever in children », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 2, n° 11, p. 686-691, nov. 2002.
- [74] H. C. Maltezou, I. Constantopoulou, C. Kallergi, V. Vlahou, D. Georgakopoulos, D. A. Kafetzis, et D. Raoult, « Q fever in children in Greece », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 70, n° 5, p. 540-544, mai 2004.
- [75] J.-P. Bru, C. Cazorla, P. Choutet, P.-E. Fournier, C. Le Goaster, A. Mailles, S. Rautureau, E. Rousser, et I. Pellane, « Fièvre Q, Recommandations de prise en charge ». Haut Conseil de la santé Publique.
- [76] D. Raoult, B. Toga, H. Chaudet, et C. Chiche-Portiche, « Rickettsial antibody in southern France: antibodies to *Rickettsia conorii* and *Coxiella burnetii* among urban, suburban and semi-rural blood donors », *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 81, n° 1, p. 80-81, 1987.

- [77] D. Rey, Y. Obadia, H. Tissot-Dupont, et D. Raoult, « Seroprevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* among pregnant women in South Eastern France », *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 93, n° 2, p. 151-156, déc. 2000.
- [78] D. Raoult, F. Fenollar, et A. Stein, « Q fever during pregnancy: diagnosis, treatment, and follow-up », *Arch. Intern. Med.*, vol. 162, n° 6, p. 701-704, mars 2002.
- [79] P. Brouqui, H. T. Dupont, M. Drancourt, Y. Berland, J. Etienne, C. Leport, F. Goldstein, P. Massip, M. Micoud, et A. Bertrand, « Chronic Q fever. Ninety-two cases from France, including 27 cases without endocarditis », *Arch. Intern. Med.*, vol. 153, n° 5, p. 642-648, mars 1993.
- [80] F. Fenollar, F. Thuny, B. Xeridat, H. Lepidi, et D. Raoult, « Endocarditis after acute Q fever in patients with previously undiagnosed valvulopathies », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 42, n° 6, p. 818-821, mars 2006.
- [81] F. Fenollar, P. E. Fournier, M. P. Carrieri, G. Habib, T. Messina, et D. Raoult, « Risks factors and prevention of Q fever endocarditis », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 33, n° 3, p. 312-316, août 2001.
- [82] X. Carcopino, D. Raoult, F. Bretelle, L. Boubli, et A. Stein, « Q Fever during Pregnancy », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1166, n° 1, p. 79-89, mai 2009.
- [83] Y. Shaked et Y. Samra, « Q fever meningoencephalitis associated with bilateral abducens nerve paralysis, bilateral optic neuritis and abnormal cerebrospinal fluid findings », *Infection*, vol. 17, n° 6, p. 394-395, déc. 1989.
- [84] E. Bernit, J. Pouget, F. Janbon, H. Dutronc, P. Martinez, P. Brouqui, et D. Raoult, « Neurological involvement in acute Q fever: a report of 29 cases and review of the literature », *Arch. Intern. Med.*, vol. 162, n° 6, p. 693-700, mars 2002.
- [85] F. C. Robbins et C. A. Ragan, « Q fever in the Mediterranean area; report of its occurrence in Allied troops; clinical features of the disease », *Am. J. Hyg.*, vol. 44, p. 6-22, juill. 1946.
- [86] Y. Sawaishi, I. Takahashi, Y. Hirayama, T. Abe, M. Mizutani, K. Hirai, et G. Takada, « Acute cerebellitis caused by *Coxiella burnetii* », *Ann. Neurol.*, vol. 45, n° 1, p. 124-127, janv. 1999.
- [87] P. Y. Levy, F. Thuny, G. Habib, J. L. Bonnet, P. Djiane, et D. Raoult, « Diagnosis of *Coxiella burnetii* pericarditis using a systematic prescription kit in case of pericardial effusion », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1078, p. 248-251, oct. 2006.

- [88] P. Y. Levy, P. Carrieri, et D. Raoult, « *Coxiella burnetii* pericarditis: report of 15 cases and review », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 29, n° 2, p. 393-397, août 1999.
- [89] P. E. Fournier, J. Etienne, J. R. Harle, G. Habib, et D. Raoult, « Myocarditis, a rare but severe manifestation of Q fever: report of 8 cases and review of the literature », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 32, n° 10, p. 1440-1447, mai 2001.
- [90] A. Cuenca, L. M. Rodríguez, J. M. Bilbao, et J. L. Escolar, « [Severe arrhythmia in myocarditis due to Q fever] », *Rev. Clínica Esp.*, vol. 188, n° 1, p. 57, janv. 1991.
- [91] O. Argov, M. Weintraub, et G. Charach, « “Doughnut” granulomas from erythema nodosum in acute Q fever », *Isr. Med. Assoc. J. IMAJ*, vol. 10, n° 3, p. 241-242, mars 2008.
- [92] C. Galache, J. Santos-Juanes, S. Blanco, E. Rodríguez, A. Martínez, et J. Soto, « Q fever: a new cause of “doughnut” granulomatous lobular panniculitis », *Br. J. Dermatol.*, vol. 151, n° 3, p. 685-687, sept. 2004.
- [93] L. Blanch, X. Estivill, M. L. Puig, M. Franco, et J. Nolla, « [Reactive arthritis in the course of Q fever] », *Med. Clínica*, vol. 81, n° 3, p. 137, juin 1983.
- [94] P. Moraza. J, L. Iparraguirre A, L. Echeverria P, A. Botella F, et M. Estefania A, « [Prolonged febrile syndrome as a manifestation of *Coxiella burnetii* infection, presentation of infrequent clinical cases] », *An. Med. Interna Madr. Spain 1984*, vol. 9, n° 9, p. 439-441, sept. 1992.
- [95] R. Pérez Ortolá, G. Fernández Peñalba, J. Cía Ruiz, et A. Merino Angulo, « [*Coxiella burnetii* osteoarthritis] », *Rev. Clínica Esp.*, vol. 191, n° 1, p. 25-26, juin 1992.
- [96] F. Pérez Ruiz, M. Calabozo Raluy, et A. Alonso Ruiz, « [Osteoarthritis due to *Coxiella burnetii*] », *Rev. Clínica Esp.*, vol. 193, n° 5, p. 276, oct. 1993.
- [97] D. Raoult, P. Y. Levy, J. R. Harlé, J. Etienne, P. Massip, F. Goldstein, M. Micoud, J. Beytout, H. Gallais, G. Remy, et J. P. Capron, « Chronic Q Fever: Diagnosis and Follow-Up », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 590, n° 1, p. 51-60, juin 1990.
- [98] P. Houpikian et D. Raoult, « Blood culture-negative endocarditis in a reference center: etiologic diagnosis of 348 cases », *Medicine (Baltimore)*, vol. 84, n° 3, p. 162-173, mai 2005.
- [99] D. Raoult, S. Abbara, D. S. Jassal, et R. L. Kradin, « Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 5-2007. A 53-year-old man with a prosthetic aortic

valve and recent onset of fatigue, dyspnea, weight loss, and sweats », *N. Engl. J. Med.*, vol. 356, n° 7, p. 715-725, févr. 2007.

[100] A. Stein et D. Raoult, « Q fever endocarditis », *Eur. Heart J.*, vol. 16 Suppl B, p. 19-23, avr. 1995.

[101] P. Houpiqian, G. Habib, T. Mesana, et D. Raoult, « Changing clinical presentation of Q fever endocarditis », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 34, n° 5, p. E28-31, mars 2002.

[102] D. Raoult, J. Etienne, P. Massip, S. Iacono, M. A. Prince, P. Beaurain, S. Benichou, J. C. Auvergnat, P. Mathieu, et P. Bachet, « Q fever endocarditis in the south of France », *J. Infect. Dis.*, vol. 155, n° 3, p. 570-573, mars 1987.

[103] B. Hoen, C. Selton-Suty, F. Lacassin, J. Etienne, S. Briançon, C. Leport, et P. Canton, « Infective endocarditis in patients with negative blood cultures: analysis of 88 cases from a one-year nationwide survey in France », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 20, n° 3, p. 501-506, mars 1995.

[104] E. Botelho-Nevers, P.-E. Fournier, H. Richet, F. Fenollar, H. Lepidi, C. Foucault, A. Branchereau, P. Piquet, M. Maurin, et D. Raoult, « *Coxiella burnetii* infection of aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.*, vol. 26, n° 9, p. 635-640, sept. 2007.

[105] P. E. Fournier, J. P. Casalta, P. Piquet, P. Tournigand, A. Branchereau, et D. Raoult, « *Coxiella burnetii* infection of aneurysms or vascular grafts: report of seven cases and review », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 26, n° 1, p. 116-121, janv. 1998.

[106] D. Raoult, G. Bollini, et H. Gallais, « Osteoarticular infection due to *Coxiella burnetii* », *J. Infect. Dis.*, vol. 159, n° 6, p. 1159-1160, juin 1989.

[107] C. Landais, F. Fenollar, A. Constantin, C. Cazorla, C. Guilyardi, H. Lepidi, A. Stein, J. M. Rolain, et D. Raoult, « Q fever osteoarticular infection: four new cases and a review of the literature », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.*, vol. 26, n° 5, p. 341-347, mai 2007.

[108] D. T. Janigan et T. J. Marrie, « An inflammatory pseudotumor of the lung in Q fever pneumonia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 308, n° 2, p. 86-88, janv. 1983.

- [109] J. Cottalorda, J. L. Jouve, G. Bollini, P. Touzet, A. Poujol, F. Kelberine, et D. Raoult, « Osteoarticular infection due to *Coxiella burnetii* in children », *J. Pediatr. Orthop. Part B*, vol. 4, n° 2, p. 219-221, 1995.
- [110] F. Leonetti, D. Raoult, B. Dussol, P. Brunet, et Y. Berland, « Chronic Q fever in hemodialysis patients », *Nephron*, vol. 67, n° 2, p. 231-233, 1994.
- [111] T. J. Marrie et D. Raoult, « Q fever--a review and issues for the next century », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 8, n° 3, p. 145-161, 1997.
- [112] G. J. M. Limonard, J. B. Peters, M. H. Nabuurs-Franssen, G. Weers-Pothoff, R. Besselink, C. a. R. Groot, P. N. R. Dekhuijzen, et J. H. Vercoulen, « Detailed analysis of health status of Q fever patients 1 year after the first Dutch outbreak: a case-control study », *QJM Mon. J. Assoc. Physicians*, vol. 103, n° 12, p. 953-958, déc. 2010.
- [113] S. P. Keijmel, J. Saxe, J. W. M. van der Meer, S. Nikolaus, M. G. Netea, G. Bleijenberg, C. P. Bleeker-Rovers, et H. Knoop, « A comparison of patients with Q fever fatigue syndrome and patients with chronic fatigue syndrome with a focus on inflammatory markers and possible fatigue perpetuating cognitions and behaviour », *J. Psychosom. Res.*, vol. 79, n° 4, p. 295-302, oct. 2015.
- [114] I. Hickie, T. Davenport, D. Wakefield, U. Vollmer-Conna, B. Cameron, S. D. Vernon, W. C. Reeves, A. Lloyd, et Dubbo Infection Outcomes Study Group, « Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study », *BMJ*, vol. 333, n° 7568, p. 575, sept. 2006.
- [115] M. Bell, M. Patel, et J. Sheridan, « Q fever vaccination in Queensland abattoirs », *Commun. Dis. Intell.*, vol. 21, n° 3, p. 29-31, févr. 1997.
- [116] S. P. Keijmel, C. E. Delsing, T. Sprong, G. Bleijenberg, J. W. M. van der Meer, H. Knoop, et C. P. Bleeker-Rovers, « The Qure study: Q fever fatigue syndrome--response to treatment; a randomized placebo-controlled trial », *BMC Infect. Dis.*, vol. 13, p. 157, 2013.
- [117] P. Y. Lovey, A. Morabia, D. Bleed, O. Péter, G. Dupuis, et J. Petite, « Long term vascular complications of *Coxiella burnetii* infection in Switzerland: cohort study », *BMJ*, vol. 319, n° 7205, p. 284-286, juill. 1999.
- [118] D. Raoult, « Treatment of Q fever. », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 37, n° 9, p. 1733-1736, sept. 1993.

- [119] A. Boulos, J.-M. Rolain, M. Maurin, et D. Raoult, « Measurement of the antibiotic susceptibility of *Coxiella burnetii* using real time PCR », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 23, n° 2, p. 169-174, févr. 2004.
- [120] D. Baud et G. Greub, « Intracellular bacteria and adverse pregnancy outcomes », *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 17, n° 9, p. 1312-1322, sept. 2011.
- [121] X. Carcopino, D. Raoult, F. Bretelle, L. Boubli, et A. Stein, « Managing Q Fever during Pregnancy: The Benefits of Long-Term Cotrimoxazole Therapy », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 45, n° 5, p. 548-555, janv. 2007.
- [122] V. M. Vaidya, S. V. S. Malik, S. Kaur, S. Kumar, et S. B. Barbuddhe, « Comparison of PCR, Immunofluorescence Assay, and Pathogen Isolation for Diagnosis of Q Fever in Humans with Spontaneous Abortions », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 46, n° 6, p. 2038-2044, juin 2008.
- [123] K. Boden, A. Brueckmann, C. Wagner-Wiening, B. Hermann, K. Henning, T. Junghanss, T. Seidel, M. Baier, E. Straube, et D. Theegarten, « Maternofetal consequences of *Coxiella burnetii* infection in pregnancy: a case series of two outbreaks », *BMC Infect. Dis.*, vol. 12, p. 359, déc. 2012.
- [124] S. G. Quijada, B. M. Terán, P. S. Murias, A. A. Anitua, J. L. B. Cermeño, et A. B. Frías, « Q fever and spontaneous abortion », *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 18, n° 6, p. 533-538, juin 2012.
- [125] Million M, Roblot F, Carles D, D'Amato F, Protopopescu C, Carrieri MP, et al. Reevaluation of the risk of fetal death and malformation after Q fever. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 256-260.
- [126] A. Gikas, D. P. Kofteridis, A. Manios, J. Pediaditis, et Y. Tselentis, « Newer macrolides as empiric treatment for acute Q fever infection », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 45, n° 12, p. 3644-3646, déc. 2001.
- [127] J.-M. Rolain, M. Maurin, et D. Raoult, « Bacteriostatic and Bactericidal Activities of Moxifloxacin against *Coxiella burnetii* », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 45, n° 1, p. 301-302, janv. 2001.
- [128] D. Raoult, P. Houpiqian, H. Tissot Dupont, J. M. Riss, J. Arditi-Djiane, et P. Brouqui, « Treatment of Q fever endocarditis: comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine », *Arch. Intern. Med.*, vol. 159, n° 2, p. 167-173, janv. 1999.

- [129] J. M. Rolain, M. N. Mallet, et D. Raoult, « Correlation between serum doxycycline concentrations and serologic evolution in patients with *Coxiella burnetii* endocarditis », *J. Infect. Dis.*, vol. 188, n° 9, p. 1322-1325, nov. 2003.
- [130] J.-M. Rolain, A. Boulos, M.-N. Mallet, et D. Raoult, « Correlation between ratio of serum doxycycline concentration to MIC and rapid decline of antibody levels during treatment of Q fever endocarditis », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 49, n° 7, p. 2673-2676, juill. 2005.
- [131] S. Hernández-Díaz, M. M. Werler, A. M. Walker, et A. A. Mitchell, « Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects », *N. Engl. J. Med.*, vol. 343, n° 22, p. 1608-1614, nov. 2000.
- [132] D. Frankel, H. Richet, A. Renvoise, et D. Raoult, « Q Fever in France, 1985-2009 », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 17, n° 3, p. 350-356, mars 2011.
- [133] H. T. Dupont, X. Thirion, et D. Raoult, « Q fever serology: cutoff determination for microimmunofluorescence. », *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, vol. 1, n° 2, p. 189-196, mars 1994.
- [134] M. M. Jager, G. Weers-Pothoff, M. H. A. Hermans, J. C. E. Meekelenkamp, J. J. A. Schellekens, N. H. M. Renders, A. C. A. P. Leenders, P. M. Schneeberger, et P. C. Wever, « Evaluation of a Diagnostic Algorithm for Acute Q Fever in an Outbreak Setting ▽ », *Clin. Vaccine Immunol. CVI*, vol. 18, n° 6, p. 963-968, juin 2011.
- [135] B. M. Hogema, E. Slot, M. Molier, P. M. Schneeberger, M. H. Hermans, E. J. van Hannen, W. van der Hoek, H. T. Cuijpers, et H. L. Zaaijer, « *Coxiella burnetii* infection among blood donors during the 2009 Q-fever outbreak in The Netherlands », *Transfusion (Paris)*, vol. 52, n° 1, p. 144-150, janv. 2012.
- [136] C. C. H. Wielders, L. M. Kampschreur, P. M. Schneeberger, M. M. Jager, A. I. M. Hoepelman, A. C. A. P. Leenders, M. H. A. Hermans, et P. C. Wever, « Early Diagnosis and Treatment of Patients with Symptomatic Acute Q Fever Do Not Prohibit IgG Antibody Responses to *Coxiella burnetii* », *Clin. Vaccine Immunol. CVI*, vol. 19, n° 10, p. 1661-1666, oct. 2012.
- [137] J. S. Li, D. J. Sexton, N. Mick, R. Nettles, V. G. Fowler Jr, T. Ryan, T. Bashore, et G. R. Corey, « Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 30, n° 4, p. 633-638, avr. 2000.

- [138] T.-W. Loong, « Understanding sensitivity and specificity with the right side of the brain », *BMJ*, vol. 327, n° 7417, p. 716-719, sept. 2003.
- [139] B. Healy, H. van Woerden, D. Raoult, S. Graves, J. Pitman, G. Lloyd, N. Brown, et M. Llewelyn, « Chronic Q fever: different serological results in three countries--results of a follow-up study 6 years after a point source outbreak », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 52, n° 8, p. 1013-1019, avr. 2011.
- [140] W. van der Hoek, B. Versteeg, J. C. E. Meekelenkamp, N. H. M. Renders, A. C. A. P. Leenders, I. Weers-Pothoff, M. H. A. Hermans, H. L. Zaaijer, P. C. Wever, et P. M. Schneeberger, « Follow-up of 686 Patients With Acute Q Fever and Detection of Chronic Infection », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 52, n° 12, p. 1431-1436, juin 2011.
- [141] O. Péter, G. Dupuis, W. Burgdorfer, et M. Peacock, « Evaluation of the complement fixation and indirect immunofluorescence tests in the early diagnosis of primary Q fever », *Eur. J. Clin. Microbiol.*, vol. 4, n° 4, p. 394-396, août 1985.
- [142] N. Malou, A. Renvoise, C. Nappez, et D. Raoult, « Immuno-PCR for the early serological diagnosis of acute infectious diseases: the Q fever paradigm », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.*, vol. 31, n° 8, p. 1951-1960, août 2012.
- [143] J. C. E. Meekelenkamp, P. M. Schneeberger, P. C. Wever, et A. C. A. P. Leenders, « Comparison of ELISA and indirect immunofluorescent antibody assay detecting *Coxiella burnetii* IgM phase II for the diagnosis of acute Q fever », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.*, vol. 31, n° 6, p. 1267-1270, juin 2012.
- [144] P.-E. Fournier et D. Raoult, « Comparison of PCR and serology assays for early diagnosis of acute Q fever », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 41, n° 11, p. 5094-5098, nov. 2003.
- [145] P. M. Schneeberger, M. H. A. Hermans, E. J. van Hannen, J. J. A. Schellekens, A. C. A. P. Leenders, et P. C. Wever, « Real-Time PCR with Serum Samples Is Indispensable for Early Diagnosis of Acute Q Fever », *Clin. Vaccine Immunol. CVI*, vol. 17, n° 2, p. 286-290, févr. 2010.
- [146] P. M. Schneeberger, M. H. A. Hermans, E. J. van Hannen, J. J. A. Schellekens, A. C. A. P. Leenders, et P. C. Wever, « Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever », *Clin. Vaccine Immunol. CVI*, vol. 17, n° 2, p. 286-290, févr. 2010.

- [147] M. Million, F. Thuny, H. Richet, et D. Raoult, « Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 10, n° 8, p. 527-535, août 2010.
- [148] P.-E. Fournier, F. Thuny, H. Richet, H. Lepidi, J.-P. Casalta, J.-P. Arzouni, M. Maurin, M. Célard, J.-L. Mainardi, T. Caus, F. Collart, G. Habib, et D. Raoult, « Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 51, n° 2, p. 131-140, juill. 2010.
- [149] F. Fenollar, P. E. Fournier, et D. Raoult, « Molecular detection of *Coxiella burnetii* in the sera of patients with Q fever endocarditis or vascular infection », *J. Clin. Microbiol.*, vol. 42, n° 11, p. 4919-4924, nov. 2004.
- [150] J. H. S. Gear, M.B., et B. Wolstenholme, « Q FEVER, serological evidence of the occurrence of a case in south africa », *Vol. 24, No. 22*, Cape Town, 03-juin-1950.
- [151] L. Porte, A. Capron, P. Sureau, et C. Deran, « [1st Clinical case report of Q fever serologically confirmed from Madagascar] », *Bull. Société Pathol. Exot. Ses Fil.*, vol. 52, n° 1, p. 78-82, févr. 1959.
- [152] G. Guiot et C. H. Lemaigre, « Epidemic of Q fever in Tulear (Madagascar) », *Bull. Société Pathol. Exot. Ses Fil.*, vol. 57, p. 244-250, avr. 1964.
- [153] H. T. Dupont, P. Brouqui, B. Faugere, et D. Raoult, « Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii*, *Rickettsia conorii*, and *Rickettsia typhi* in seven African countries », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 21, n° 5, p. 1126-1133, nov. 1995.
- [154] P. Brouqui, J. M. Rolain, C. Foucault, et D. Raoult, « Short report: Q fever and *Plasmodium falciparum* malaria co-infection in a patient returning from the Comoros archipelago », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 73, n° 6, p. 1028-1030, déc. 2005.
- [155] M. Artagnan, M. P. Moiton, et E. D'Ortenzio, « La fièvre Q à la Réunion : maladie émergente ou diagnostic émergent ? » Comité local de la SPE à la Réunion, 27-nov-2007.
- [156] H. Gares, « Les interruptions de gestation d'origine infectieuse en élevage bovin laitier à l'île de la réunion - These docteur veterinaire - ENV Toulouse », 2003. [En ligne]. Disponible sur: http://oatao.univ-toulouse.fr/1001/1/debouch_1001.pdf. [Consulté le: 15-juin-2014].
- [157] Cardinale E, Esnault O, Béral M, Naze F, Michault A. Emergence of *Coxiella burnetii* in ruminants on Reunion island? Prevalence and risk factors. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8(8): e3035.

- [158] Oken E, Kleinman KP, Rich-Edwards J, Gillman MW. A nearly continuous measure of birth weight for gestational age using United States national reference. *BMC Pediatr* 2003; 3: 6. Epub 2003; Jul 8.
- [159] Lechat MF, Dolk H. Registries of congenital anomalies: EUROCAT. *Environ Health Persp* 1993; 101: 153-7.
- [160] A. Agostini, J. D. Toyer, M. Capelle, et J.-P. Estrade, « Fausses couches précoces et rétentions ovulaires: prise en charge immédiate - Collège national des gynécologues et obstétriciens français - disponible sur http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2006_GO_117_agostini.pdf », 20-nov-2006. [En ligne]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2006_GO_117_agostini.pdf. [Consulté le: 16-juin-2014].
- [161] K. Slaba, L. Skultety, et R. Toman, « efficiency of various serological techniques for diagnosing coxiella burnetii infection », vol. 49, p. 123-127, 2005.
- [162] S. R. Klee, J. Tyczka, H. Ellerbrok, T. Franz, S. Linke, G. Baljer, et B. Appel, « Highly sensitive real-time PCR for specific detection and quantification of Coxiella burnetii », *BMC Microbiol.*, vol. 6, p. 2, janv. 2006.
- [163] S. Y. Nielsen, N. H. Hjøllund, A.-M. N. Andersen, T. B. Henriksen, B. Kantsø, K. A. Krogfelt, et K. Mølbak, « Presence of Antibodies Against Coxiella burnetii and Risk of Spontaneous Abortion: A Nested Case-Control Study », *PLoS ONE*, vol. 7, n° 2, p. e31909, févr. 2012.
- [164] W. Van der Hoek, J. C. E. Meekelenkamp, A. C. A. P. Leenders, N. Wijers, D. W. Notermans, et C. W. P. M. Hukkelhoven, « Antibodies against Coxiella burnetii and pregnancy outcome during the 2007-2008 Q fever outbreaks in The Netherlands », *BMC Infect. Dis.*, vol. 11, p. 44, 2011.
- [165] S. Nielsen, A. Andersen, K. Mølbak, N. Hjøllund, B. Kantsø, K. Krogfelt, T. Henriksen. No excess risk of adverse pregnancy outcomes among women with serological markers of previous infection with coxiella burnetii: evidence from the danish national birth cohort. *Bmc infect dis.* 2013 feb 17;13:87.
- [166] J. Munster, A. Leenders, C. Hamilton, J. meekelenkamp, P. Schneeberger, W. Van der hoek, A. Rietveld, E. De Vries, R. Stolk, J. Aarnoudse, E. Hak. routine screening for coxiella burnetii infection during pregnancy: a clustered randomised controlled trial during an outbreak, the netherlands, 2010. *euro surveill.* 2013 jun 13;18(24). pii: 20504.

- [167] P. Coste Mazeau, S. Hantz, J.L. Eyraud, L. Donadel, A. Lacorre, S. Rogez, Y. Aubard, T. Gauthier. « Q fever and pregnancy: experience from the Limoges Regional University Hospital. », *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol 294, p.233-238, Août 2016.
- [168] M. Richard, D. Ramful, P.Y. Robillard, C. Mussard, Y. Loumouamou, M. Ogier, C. Tasset, A.D. N'Guyen, J.L. Alessandri, S. Sampéris, P. Gérardin. Prévalence, gravité, et prédicteurs de la dysplasie bronchopulmonaire dans une cohorte ultramarine de grands prématurés. *Arch. Pediatr.*, vol. 20, p.928-937, Sep 2013.
- [169] MM de Lange, CW Hukkelhoven, JM Munster, PM Schneeberger, W Van der Hoek. Nationwide registry-based ecological analysis of Q fever incidence and pregnancy outcome during an outbreak in the Netherlands. *BMJ Open*, vol.5, e:006821, Avril 2015.
- [170] J. Villar, L.C. Ismail, C.G. Victoria, E.O. Ohuma, E. Bertino, D.G. Altman, A. Lambert, A.T. Papageorghiou, M. Carvlho, Y.A. Jaffer, M.G. Gravett, M. Purwar, I.O. Frédérick, A.J. Noble, R. Pang, F.C. Barros, C. Chumlea, Z. A. Buttha, S.H. Kennedy; Intergrowth-21st. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the Intergrowth-21st Projetc. *Lancet*, vol. 384, pp. 857-868, sept. 2014.
- [171] E. Angelakis, M. Million, F. D'Amato, L. Rouli, H. Richet, A. Stein, J.-M. Rolain, et D. Raoult, « Q fever and pregnancy: disease, prevention, and strain specificity », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.*, vol. 32, n° 3, p. 361-368, mars 2013.
- [172] O. Pustotina, B. Gurtovoy, Y. Pavlyutenkova , A. Meiko. The incidence, risk factors, and main causes of oligoamnios and hydramnios. *Akuš Ginekol.* 2005;(5):18-21.
- [173] E. Cardinale, O. Esnault, M. Beral, F. Naze, A. Michault, "Emergence of *Coxiella burnetii* in Ruminants on Reunion Island? Prevalence and Risk Factors". *PLOS Negl Trop Dis.* 7 août 2014;8(8):e3055.

TABLES

TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques d'exposition et facteurs de l'hôte de 477 patients ayant présenté une fièvre Q aigüe	31
Tableau II : Revue de littérature sur la prévalence de la fièvre Q[75].	38
Tableau III : Formes cliniques chez 1070 patients atteints de fièvre Q aigüe [72].....	40
Tableau IV : Anomalies paracliniques aspécifiques chez 477 patients atteints de fièvre Q aigüe. [72]	55
Tableau V : Performance de différents seuils d'anticorps d'IgG contre C. Burnetii pour le diagnostic d'une infection aigüe à C. Burnetii.....	56
Tableau VI : Caractéristiques des 11 patients avec une infection chronique parmi 686 patients suivis après une infection aigüe dans l'épidémie de Hollande 2007-2010 [140]..	58
Tableau VII : Souches utilisées pour la production d'antigènes pour l'IFA (immunofluorescence assay) selon 3 centres[139]	60
Tableau VIII : Discordances des résultats d'IFA(immunofluorescence assay) pour les sérums de 52 patients selon 3 centres utilisant des souches de références différentes	60
Tableau IX : Histoire clinique de 37 cas de fièvre Q avec preuve sérologique (7 cas confirmés par le CNR, 5 probables, 25 possibles)	68
Tableau X : Différentes études de séroprévalence dans les élevages Réunionnais	72
Tableau XI : Proportion de naissances prématurées par type de maternité à La Réunion en 2010.....	74
Tableau XII : Critères d'inclusion de l'étude	76
Tableau XIII : Représentativité du groupe étudié dans la population source.	90
Tableau XIV : Distribution des critères d'appel dans la population cible éligible.	92
Tableau XV: Comparaison de la population séropositive à la population séronégative....	93
Tableau XVI : Résultats des sérologies IgG Phase II	94
Tableau XVII: Profils sérologiques des 19 patientes positives.....	95

FIGURES

Figure 1 : Cycle de sporulation de <i>C.burnetii</i>	18
Figure 2 : Arbre phylogénétique de <i>Coxiella burnetii</i>	20
Figure 3 : Multiplication de <i>C. burnetii</i> dans la vésicule parasitophore d'une cellule de foie de cochon d'inde infectée.	26
Figure 4 : Présence de <i>C. burnetii</i> au sein d'une vacuole parasitophore dans une cellule infectée	27
Figure 5 : Evolution des naissances domiciliées à La Réunion et dans les territoires de santé de la Réunion entre 2001 et 2010.....	73
Figure 6: Nombre de naissances domiciliées par territoire de santé à La Réunion en 2010	73
Figure 7 : Diagramme de flux de la population étudiée	89

ILLUSTRATIONS

Illustration I : Episodes fébriles dans un abattoir de Brisbane en 1935	10
Illustration II : Reproduction de la maladie sur un modèle animal en 1937	12
Illustration III : Découverte simultanée aux Etats-Unis en 1936	14
Illustration IV : Une découverte fortuite	16
Illustration V : Les variations antigéniques - la phase 1	22
Illustration VI : Les variations antigéniques - la phase 2	24
Illustration VII : Cycle de développement	29
Illustration VIII : Fièvre Q aigu et chronique	50
Illustration IX : Diagnostic biologique	62
Illustration X : Traitement de la fièvre Q	63
Illustration XI : Fiches d'information à l'attention des services impliqués dans l'étude... ..	79
Illustration XII Fiches d'information à l'attention des services impliqués dans l'étude	80
Illustration XIII : Fiches d'information à l'attention des services impliqués dans l'étude ..	81
Illustration XIV : Analyse sérologique pratiquée lors de l'étude	83
Illustration XV : Etapes 1 à 4 de réalisation de l'analyse sérologique pratiquée lors de l'étude.	84

Illustration XVI : Etapes 5 à 8 de réalisation de l'analyse sérologique pratiquée lors de l'étude.	85
Illustration XVII: Détails de la Technique de PCR [162].....	86