



## **DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT FIEVRE Q**

## A. DIAGNOSTIC

Le diagnostic de fièvre Q aiguë repose sur l'association de symptômes et d'une évidence microbiologique témoignant de la primo-infection par la bactérie.<sup>1</sup> Dans ce contexte, les anticorps anti-cardiolipines sont prédictifs du risque de complications.<sup>2</sup> Le dépistage d'une valvulopathie par l'échographie cardiaque systématique<sup>3</sup> et d'une anomalie aortique (anévrisme, prothèse aortique) par l'interrogatoire sont des points clés pour la prise en charge.

Le diagnostic des infections focalisées persistantes à *Coxiella burnetii* reposent sur l'association d'au moins un critère anatomique (codé A pour majeur, a pour mineur) et d'au moins un critère bactériologique (codé B pour majeur, b pour mineur).<sup>1,2</sup>

Devant une sérologie positive, en cas de doute sur l'ancienneté de l'infection (absence d'IgM dans environ 5% des fièvre Q aiguë), l'avidité des IgG est réalisable par le CNR sur simple demande si les IgG sont  $\geq 200$ . Une avidité faible est en faveur d'une primo-infection.<sup>4</sup>

Dans tous les cas où le tableau est très évocateur d'infection à *C. burnetii*, que la PCR est négative et qu'une PCR positive aurait modifié la prise en charge (sérologie négative, critère pour une infection focalisée persistante), une PCR sur sérum ou sang lyophilisé est réalisable sur demande (amélioration du seuil de détection).<sup>5</sup>

La fièvre est un symptôme conduisant à la recherche d'une infection (typiquement, une fièvre d'origine inconnue est une indication pour un TEP scanner) mais n'est plus un critère de diagnostic des infections persistantes à *Coxiella burnetii* car elle a une très faible sensibilité et spécificité.

Une sérologie élevée isolée (IgG phase I  $\geq 800$ ) n'est pas synonyme d'infection et peut correspondre à une séquelle sérologique. Néanmoins, en absence d'explication (fièvre Q aiguë non compliquée avec forte réponse anticorps avant décroissance spontanée, infection focalisée persistante traitée en décroissance sérologique), c'est un signe qui doit faire éliminer une infection focalisée persistante. Dans ce cas, une PCR sur le sang et un TEP scan avec préparation cardiaque doivent être réalisés. La préparation cardiaque adaptée est indispensable sinon le radiotracteur se fixe sur tout le cœur et empêche l'analyse des valves cardiaques.

La tomographie par émission de positron (TEP-scan) est donc un examen clé pour identifier le ou les foyer(s) anatomique(s) (critère A ou a) permettant de porter le diagnostic d'infection focalisée persistante.<sup>6</sup>

### **Valvulopathie significative :**

Antécédent de rhumatisme articulaire aigu (RAA), valve aortique bicuspide, cardiopathie congénitale, valve cardiaque prothétique, insuffisance valvulaire ou rétrécissement de grade supérieur ou égal à II, prolapsus valvulaire mitral,

végétation, nodule, épaissement valvulaire, remodelage valvulaire, rupture de cordage mitral, anévrisme de septum inter-auriculaire avec foramen ovale perméable.

**Immunodépression sévère :**

Patient transplanté, sous chimiothérapie, personne vivant avec le VIH et lymphocytes T CD4<sup>+</sup> ≤ 200, néoplasie hématologique, corticothérapie

## I- Fièvre Q aiguë – primo-infection

Critères	Diagnostic
Fièvre, hépatite et/ou pneumonie datant de moins de 3 mois <b>Et critère microbiologique</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IgG de phase II <math>\geq</math> 200 et IgM de phase II <math>\geq</math> 50 et/ou</li> <li>- IgG phase I <math>\geq</math> 200 avec avidité faible et/ou</li> <li>- Séroconversion et/ou</li> <li>- PCR positive sur sang ou sérum et absence d'endocardite</li> </ul>	Fièvre Q aiguë
<b>Complications de la fièvre Q aiguë associées à la présence d'anticorps antiphospholipides :</b> Méningite, cholécystite, thrombose, syndrome d'activation macrophagique Endocardite aiguë (cf. chapitre spécifique) <sup>2,3</sup>  <b>Marqueur biologique antiphospholipide</b> IgG anti-cardiolipine positif IgM anti-cardiolipine positif TCA allongé (ratio > 1.5 chez un patient sans anticoagulant) Anticoagulant lupique	Fièvre Q aiguë avec marqueur clinique ou biologique anti-phospholipide
Femme enceinte asymptomatique avec IgG de phase II $\geq$ 200 et IgM de phase II $\geq$ 50, IgG de phase I $\geq$ 200 avec avidité faible, séroconversion	Primo-infection asymptomatique à <i>Coxiella burnetii</i> pendant la grossesse

## II- Endocardite aiguë

Fièvre Q aiguë avec atteinte valvulaire cardiaque non connue (échocardiographie transthoracique ou transoesophagienne) découverte dans les 3 mois après le début des symptômes.<sup>2,3</sup>

<b>Critère échographique majeur (endocardite aiguë certaine)</b>
Végétation valvulaire
Nodule valvulaire
Rupture de cordage mitral
<b>Critère échographique mineur (endocardite aiguë possible)</b>
Epaississement valvulaire
Epaississement de cordage mitral

### III- Endocardite persistante

<p><b>I. Critères de certitude :</b> Culture, PCR, immunohistochimie ou FISH positif sur une valve cardiaque</p>
<p><b>Critères majeurs</b></p> <p><b>A. Evidence d'une atteinte de l'endocarde ou valvulopathie à très haut risque :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Valvulopathie chirurgicale</li><li>- Présence d'une prothèse valvulaire avec ou sans dysfonction</li><li>- Echocardiographie ou scanner cardiaque en faveur d'une endocardite infectieuse : masse intracardiaque oscillante sur valve ou structures de support, dans le trajet de jet régurgitant, ou d'un matériel implanté en l'absence d'explication anatomique alternative ; ou abcès ; ou déhiscence partielle de la valve prothétique ; ou nouvelle insuffisance valvulaire (aggravation ou modification d'un souffle préexistant insuffisantes) ; ou lésions para-valvulaires certaines.</li><li>- PET-scan montrant une fixation valvulaire spécifique et/ou un anévrisme mycotique.</li><li>- Scanner cardiaque avec atteinte typique d'endocardite (lésions paravalvulaires)</li></ul> <p><b>B. Microbiologie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Culture ou PCR positive sur sang / serum ou embole ou sérologie avec IgG de phase I <math>\geq 6400</math></li></ul>
<p><b>Critères mineurs</b></p> <p><b>a</b> Maladie cardiaque prédisposante (connue ou mise en évidence avec l'échographie)</p> <p><b>b</b> Critère sérologique : anticorps IgG de phase I <math>\geq 100</math> ou <math>&lt; 6400</math></p> <p><b>v</b> Phénomènes vasculaires : embolie artérielle majeure, infarctus pulmonaire septique, anévrisme mycotique, hémorragie intracrânienne, hémorragie conjonctivale ou purpura de Janeway</p> <p><b>i</b> Phénomènes immunologiques : glomérulonéphrite, faux panaris d'Osler, taches de Roth ou facteur rhumatoïde.</p>

**Endocardite certaine :**

I  
A+B

**Endocardite possible :**

A + b (quel que soit v ou i)  
B + a (quel que soit v ou i)

## IV- Infections vasculaires

### a-Définition d'infection vasculaire à *C. burnetii* :

<p><b>I. Critère de certitude :</b> Culture, PCR, immunohistochimie ou FISH positif sur tissu vasculaire (prothèse ou anévrisme) ou abcès péri-artériel ou spondylodiscite de contiguïté (à proximité de l'aorte)</p>
<p><b>Critères majeurs</b></p> <p><b>A. Evidence d'atteinte vasculaire ou maladie vasculaire à très haut risque :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- CT scan : anévrisme ou prothèse vasculaire + abcès périartériel, fistule ou spondylodiscite.</li><li>- PET-scan montrant une fixation spécifique sur un anévrisme ou une prothèse vasculaire.</li></ul> <p><b>B. Microbiologie :</b> Culture positive ou PCR sur sang ou d'un embole ou sérologie avec IgG de phase I <math>\geq 6400</math></p>
<p><b>Critères mineurs</b></p> <p><b>a</b> Prédilection vasculaire sous-jacente (anévrisme ou prothèse vasculaire) <b>b</b> Sérologie : Anticorps IgG de phase I <math>\geq 100 &lt; 6400</math> <b>e</b> Embole chez un patient avec une maladie aortique (anévrisme ou prothèse)</p>

### Infection vasculaire certaine

I

A+B

### Infection vasculaire possible :

A + b (quel que soit a ou e)

B + a (quel que soit b ou e)

## V- Infections à *C. burnetii* sur prothèse articulaire

Chez un patient porteur d'une prothèse articulaire (critère indispensable)<sup>7</sup>

<b>I. Critère de certitude</b> Culture, PCR, immunohistochimie ou FISH positif sur une biopsie périprothétique ou ponction articulaire
<b>Critères majeurs</b>  <b>A. Evidence de l'implication de la prothèse :</b> - Tomodensitométrie ou IRM positive pour une infection prothétique : prélèvement ou pseudotumeur de la prothèse TEP scan ou scintigraphie aux leucocytes marqués montrant une hyperfixation prothétique spécifique compatible avec une infection*  <b>B. Microbiologie :</b> - Culture ou PCR positive sur le sang - Sérologie <i>Coxiella burnetii</i> positive avec anticorps IgG phase I $\geq 6400$
<b>Critères mineurs</b> <b>a</b> Douleur articulaire au niveau de la prothèse <b>b</b> Evidence sérologique : sérologie positive à <i>C. burnetii</i> avec anticorps IgG de phase I $\geq 100$ ou $< 6400$

\*pour le TEP, l'hypermétabolisme à l'interface os-prothèse, à l'exclusion de la tête et de la pointe, est considérée comme le meilleur critère pour une infection, avec 92% de sensibilité et 97% de spécificité.

### Diagnostic définitif :

I  
A+B

### Diagnostic possible :

A + b  
B + a

## VI- Infections ostéoarticulaires à *C. burnetii* (sans prothèse)

<b>I. Critère de certitude</b> Culture, PCR, immunohistochimie ou FISH positif sur une biopsie osseuse, synoviale ou ponction articulaire
<b>Critères majeurs</b>  <b>A. Evidence d'atteinte ostéo-articulaire</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Arthrite, ostéite ou ténosynovite clinique</li><li>- CT-scan ou échographie (pour les articulations) ou IRM : destruction ostéo-articulaire, épanchement articulaire, collection articulaire, spondylodiscite (sans infection aortique)</li><li>- Arthrite acromio-claviculaire</li><li>- PET-scan ou scintigraphie aux leucocytes marqués montrant un hypermétabolisme ostéoarticulaire spécifique</li></ul> <b>B. Microbiologie :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Culture ou PCR positive sur le sang</li><li>- Sérologie <i>Coxiella burnetii</i> positive avec anticorps IgG phase I <math>\geq 800</math></li></ul>
<b>Critères mineurs</b> <b>a</b> Douleur articulaire : mono ou polyarthralgies <b>b</b> Evidence sérologique : sérologie positive à <i>C. burnetii</i> avec anticorps IgG de phase I $\geq 100$ ou $< 800$

NB : l'atteinte sterno-claviculaire<sup>8</sup> et acromio-claviculaire sont typiquement décrite.<sup>9</sup>

### Diagnostic définitif :

I  
A+B

### Diagnostic possible :

A + b  
B + a

## VII- Lymphadénite à *C. burnetii*

<b>I. Critère de certitude</b> Culture, PCR, immunohistochimie ou FISH positif sur une ponction / biopsie ganglionnaire
<b>Critères majeurs</b>  <b>A. Evidence d'atteinte ganglionnaire</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Lymphadénite clinique</li><li>- CT-scan ou échographie ou IRM identifiant une lymphadénopathie de diamètre &gt; 1 cm</li><li>- PET-scan montrant un hypermétabolisme ganglionnaire spécifique</li></ul> <b>B. Microbiologie :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Culture ou PCR positive sur le sang</li><li>- Sérologie <i>Coxiella burnetii</i> positive avec anticorps IgG phase I <math>\geq 100</math></li></ul>

**Diagnostic définitif :**

I

**Diagnostic possible :**

A + B

## VIII- Pneumopathie interstitielle à *C. burnetii*<sup>10</sup>

<b>A. Critère de certitude</b> Culture, PCR, immunohistochimie ou FISH positif sur biopsie de fibrose pulmonaire
<b>Critères majeurs</b>  <b>A. Evidence de l'atteinte pulmonaire :</b> Pneumopathie interstitielle au scanner  <b>B. Microbiologie :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Culture ou PCR positive sur le sang</li><li>- Sérologie <i>Coxiella burnetii</i> positive avec anticorps IgG de phase I <math>\geq 400</math></li></ul>

**Diagnostic définitif :**

I

**Diagnostic possible :**

A + B

## IX- Autres cas

<b>Autres cas</b>	<b>Prise en charge</b>
Symptômes compatibles avec une fièvre Q aiguë avec sérologie négative	Pas d'évidence d'infection à <i>Coxiella burnetii</i> Demander une PCR sur le sang ou le sérum Contrôle sérologique à J15, J30 et J45 pas de conseil thérapeutique possible
Pour tous les autres cas*	Appeler le CNR pour un avis d'expert

\*De nombreuses formes atypiques assez rares (<5%) ont été décrites (artérite à cellule géante, péricardite).<sup>2</sup>

## B. TRAITEMENT

### I- Fièvre Q aiguë – primo-infection (hors grossesse et endocardite aiguë)

Diagnostic	Traitement (D : doxycycline, P : plaquenil)
P1A0 : Fièvre Q aiguë sans valvulopathie avec apyrexie spontanée	Pas de traitement
P1A1 : Fièvre Q aiguë fébrile	D 21 jours
P1APL : Fièvre Q aiguë avec marqueur biologique antiphospholipide et/ou complications liées aux anticorps antiphospholipides	DP jusqu'à la normalisation des anticorps antiphospholipides ET normalisation du TCA ET absence d'anticoagulant lupique ET guérison de toute complication liée aux anticorps antiphospholipides
P1B : Fièvre Q aiguë avec valvulopathie significative ou anomalie aortique	DP 12 mois <sup>11,12</sup>
P1C : Fièvre Q aiguë chez un patient avec une immunodépression sévère	D pendant toute la durée de l'immunodépression

Anomalie aortique : anévrisme ou prothèse aortique

## II- Infections cardiovasculaires

<b>Diagnostic</b>	<b>Traitement (D : doxycycline, P : plaquenil)</b>
P1EA : endocardite aiguë	DP 18 mois
P2A : endocardite persistante possible ou certaine sans matériel prothétique intracardiaque	DP 18 mois Pas de recommandation infectieuse pour la chirurgie Si une chirurgie est nécessaire, attendre 3 semaines de traitement
P2B : endocardite persistante possible ou certaine avec matériel prothétique intracardiaque	DP 24 mois <sup>13</sup> Pas de recommandation infectieuse pour la chirurgie* Si une chirurgie est nécessaire, attendre 3 semaines de traitement
P2ID : endocardite persistante possible ou certaine avec déficit immunitaire sévère**	D seule pendant toute la durée de l'immunodépression (durée minimale de 18 mois si valve native et 24 mois si valve prothétique)
P3A : infection vasculaire sans matériel prothétique vasculaire	DP 18 mois <sup>12</sup> Chirurgie systématique pour ablation du tissu vasculaire infecté après 1 mois de traitement
P3B : infection vasculaire avec matériel prothétique vasculaire	Ablation systématique du tissu vasculaire infecté après 1 mois de traitement

\*S'il y a un stimulateur cardiaque, un PET-CT est recommandé. Si le PET-CT présente un hypermétabolisme élevé sur le boîtier, changer le boîtier après un mois de traitement. Si le PET-CT montre une absorption élevée de FDG sur les sondes intracavitaires, pas d'ablation immédiate ; contrôler le PET-CT après 2 mois de traitement. L'avis des experts est nécessaire si l'absorption de FDG reste élevée sur le PET-CT.

### III- Infections pendant la grossesse

Diagnostic	Traitement (B : bactrim)
P4 : Infection pendant la grossesse (Fièvre Q aiguë (symptomatique) OU Sérologie avec antiphase II est $\geq 200$ pour les IgG ET $\geq 50$ pour les IgM OU Sérologie avec avidité basse quel que soit le taux d'anticorps).	Bactrim forte 2/ jour jusqu'à la fin du 8ème mois de grossesse <sup>14</sup>  Après l'accouchement : évaluation de la mère <ul style="list-style-type: none"><li>- Si endocardite possible ou certaine, protocole P2A ou P2B</li><li>- S'il n'y a pas d'endocardite mais IgG de phase I <math>\geq 800</math>, sérologie de contrôle, pas de traitement</li><li>- Évitez l'allaitement</li></ul>

**Vu la gravité potentielle pour la mère et/ou l'enfant dans ce contexte, un test microbiologique positif pour *C. burnetii* chez une femme enceinte justifie un avis du CNR.**

### IV- Lymphadénite & lymphome

Diagnostic	Traitement (D : doxycycline, P : plaquenil)
P5 : Fièvre Q avec lymphadénite et/ou lymphome <sup>15</sup>	DP jusqu'à la disparition de l'hypermétabolisme (TEP tous les 3 mois) En cas de lymphome, discuter un traitement anti-PD-1, en particulier si l'IL-10 est augmenté*.

\*Si le traitement anti-PD1 est discuté, il devrait être favorisé puisque la surexpression de PD-1 a été démontrée dans les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et les monocytes CD16<sup>+</sup> intermédiaires de patients atteints d'endocardite à *C. burnetii* via la voie Interleukine-10.<sup>16</sup> Un gradient d'IL-10 a été trouvé entre les témoins, la lymphadénite et le lymphome dans la fièvre Q.<sup>15</sup> Le dosage de l'IL-10 est réalisable sur le sérum par le CNR sur simple demande.

### V- Autre cas

Pour tous les autres cas	Contactez le CNR pour un avis d'expert
--------------------------	--

## VI- Surveillance de l'efficacité et de la tolérance du traitement

### a- La surveillance des taux thérapeutiques est capitale pour obtenir une bonne efficacité et une bonne tolérance du traitement

Pour tous les patients traités par doxycycline et hydroxychloroquine, il est conseillé de surveiller mensuellement le taux sérique des antibiotiques. Le prélèvement pour le dosage des antibiotiques peut être réalisé sur tube sec à n'importe quel moment de la journée, quel que soit le moment de la prise des comprimés.

Bien que la posologie initiale soit : doxycycline cp à 100mg 2 cp/j + hydroxychloroquine cp à 200mg 3 cp par jour, les posologies nécessaires pour atteindre les taux cibles (cf ci-dessous) sont très variables.

Molécule	Taux cible
Doxycycline	5-8 mg/l (= µg/ml)
Hydroxychloroquine	0.8-1.2 mg/l (= µg/ml)

Une protection solaire est indispensable compte tenu de la photosensibilisation (à ne pas confondre avec une toxidermie) due à la doxycycline. Le risque de rétinopathie sous hydroxychloroquine est corrélé à la dose cumulée de traitement et quasi-nul pour 1 an de traitement. Par prudence, une consultation ophtalmologique doit être effectuée à 6 mois puis tous les 6 mois si le traitement est prolongé au-delà de 1 an.<sup>17,18</sup> L'insuffisance rénale et l'association au tamoxifène sont des facteurs de risque de toxicité oculaire.<sup>17</sup>

Beaucoup d'ophtalmologues récusent ce traitement en cas d'autre pathologie oculaire, cela n'est pas justifié en dehors des rétinopathies.<sup>17,18</sup> En cas de doute, une consultation spécialisée d'ophtalmologie peut être réalisée dans notre centre hospitalier.

### b- Contre-indications aux traitements

#### Doxycycline (Vibramycine®)

- Allergie aux tétracyclines.
- Association à des rétinoïdes par voie générale.
- Contre-indication : Grossesse ou Allaitement.

#### Précautions d'emploi avec certains traitements :

Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques qui diminuent les concentrations plasmatiques de cyclines par augmentation du métabolisme hépatique.

Didanosine qui diminue l'absorption digestive des cyclines en raison d'une augmentation du pH gastrique.

Sels de fer, les sels de zinc et les topiques gastro-intestinaux qui diminuent l'absorption intestinale des cyclines.

Anticoagulants oraux (augmentation de l'effet anticoagulant)

#### Hydroxychloroquine (Plaquénil®)

Allergie à l'hydroxychloroquine.

Rétinopathies.

Allaitement.

Association à citalopram, escitalopram, hydroxyzine, dompéridone, pipéraquline (risque torsade de pointe).

**Précautions d'emploi :**

Adaptation des posologies chez l'insuffisant rénale ou hépatique (Objectif dosage médicamenteux : 1mg/ml).

Surveillance rapprochée si patients atteints de porphyrie intermittente ou de déficit enzymatique en G6PD.

**c- Principaux effets indésirables des traitements (ne remplace pas le Vidal)**

**Doxycycline (Vibramycine®) :**

Photosensibilisation (il faut insister sur la nécessité, sous peine de brûlures, de protéger, les zones photo-exposées en particulier l'été).

Troubles digestifs : nausées, épigastalgies, diarrhées, anorexie, œsophagites, entérocolite, candidoses (la prise du traitement doit se faire en milieu d'un repas avec un grand verre d'eau et minimum une heure avant le coucher).

**Hydroxychloroquine (Plaquénil®) :**

Photosensibilisation, réactions cutanéomuqueuses.

Dépôts cornéens régressifs à l'arrêt du traitement, rétinopathie (après 2 ans de traitement).

**d- Suivi des patients en cours de traitement :**

**Surveillance Mensuelle :**

Sérologie et taux plasmatiques des médicaments administrés. Cette surveillance mensuelle est particulièrement critique pendant les premiers mois de traitement pour mettre le patient en traitement à dose efficace.

**Surveillance Semestrielle :**

Consultations d'ophtalmologie : Examen à la lampe à fente, vision des couleurs et électrorétinogramme.

**Contact :**

Pr Didier Raoult

didier.raoult@gmail.com

Dr Matthieu Million

matthieumillion@gmail.com

**Equipe Fièvre Q à l'IHU Méditerranée Infection**

**Pr. Didier Raoult**

Pr. Pierre-Edouard Fournier

Dr. Matthieu Million

Dr. Pierre-Yves Levy

Dr. Cléa Melenotte

Dr. Léa Luciani

## Références :

1. Eldin C, Melenotte C, Mediannikov O, et al. From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. *Clin Microbiol Rev.* 2017 Jan;30(1):115-190.
2. Melenotte C, Protopopescu C, Million M, et al. Clinical Features and Complications of *Coxiella burnetii* Infections From the French National Reference Center for Q Fever. *JAMA Netw Open.* 2018 Aug 3;1(4):e181580.
3. Melenotte C, Epelboin L, Million M, et al. Acute Q fever endocarditis: a paradigm shift following the systematic use of transthoracic echocardiography during acute Q fever. *Clin Infect Dis.* 2019 Feb 11.
4. Luciani L, L'ollivier C, Million M. et al. Introduction to the measurement of the avidity of anti-*Coxiella burnetii* IgG in the diagnosis of Q fever. Submitted
5. Edouard S, Raoult D. Lyophilization to improve the sensitivity of qPCR for bacterial DNA detection in serum: the Q fever paradigm. *J Med Microbiol.* 2016 Jun;65(6):462-7.
6. Eldin C, Melenotte C, Million M, et al. 18F-FDG PET/CT as a central tool in the shift from chronic Q fever to *Coxiella burnetii* persistent focalized infection: A consecutive case series. *Medicine (Baltimore).* 2016 Aug;95(34):e4287.
7. Million M, Bellevegue L, Labussiere AS, et al. Culture-negative prosthetic joint arthritis related to *Coxiella burnetii*. *Am J Med.* 2014 Aug;127(8):786.e7-786.e10.
8. Angelakis E, Thiberville SD, Million M, et al. Sternoclavicular joint infection caused by *Coxiella burnetii*: a case report. *J Med Case Rep.* 2016 May 31;10(1):139.
9. Melenotte C, Bart G, Kraeber-Bodere F et al. Isolation of *Coxiella burnetii* from an acromioclavicular infection with low serological titres. *Int J Infect Dis.* 2018 Aug;73:27-29.
10. Melenotte C, Izaaryene JJ, Gomez C, et al. *Coxiella burnetii*: A Hidden Pathogen in Interstitial Lung Disease? *Clin Infect Dis.* 2018 Sep 14;67(7):1120-1124.
11. Million M, Walter G, Thuny F, et al. Evolution from acute Q fever to endocarditis is associated with underlying valvulopathy and age and can be prevented by prolonged antibiotic treatment. *Clin Infect Dis.* 2013 Sep;57(6):836-44.
12. Eldin C, Mailhe M, Lions C, Carrieri P, Safi H, Brouqui P, Raoult D. Treatment and Prophylactic Strategy for *Coxiella burnetii* Infection of Aneurysms and Vascular Grafts: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Mar;95(12):e2810.
13. Million M, Thuny F, Richet H, et al. Long-term outcome of Q fever endocarditis: a 26-year personal survey. *Lancet Infect Dis.* 2010 Aug;10(8):527-35.
14. Million M, Roblot F, Carles D, et al. Reevaluation of the risk of fetal death and malformation after Q Fever. *Clin Infect Dis.* 2014 Jul 15;59(2):256-60.
15. Melenotte C, Million M, Audoly G, et al. B-cell non-Hodgkin lymphoma linked to *Coxiella burnetii*. *Blood.* 2016 Jan 7;127(1):113-21. doi: 10.1182/blood-2015-04-639617. Epub 2015 Oct 13.

16. Ka MB, Gondois-Rey F, Capo C et al. Imbalance of circulating monocyte subsets and PD-1 dysregulation in Q fever endocarditis: the role of IL-10 in PD-1 modulation. *PLoS One*. 2014 Sep 11;9(9):e107533. doi: 10.1371/journal.pone.0107533. eCollection 2014.
17. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, et al. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1386-94. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058. Epub 2016 Mar 16.
18. Yusuf IH, Foot B, Galloway J, et al. The Royal College of Ophthalmologists recommendations on screening for hydroxychloroquine and chloroquine users in the United Kingdom: executive summary. *Eye (Lond)*. 2018 Jul;32(7):1168-1173. doi: 10.1038/s41433-018-0136-x. Epub 2018 Jun 11.