

UNIVERSITE DE BLIDA 1

Institut des Sciences Vétérinaires

MEMOIRE DE MAGISTER

Spécialité : Sciences vétérinaires

Option : Microbiologie médicale des maladies zoonotiques

**CONTRIBUTION À UNE ENQUÊTE DE LA SEROPREVALENCE DE
LA FIÈVRE Q CHEZ LES BOVINS DANS LA REGION DE BEJAIA**

Par

Salah AGAG

Devant le jury composé de :

R. KAIDI	Professeur, U. Blida 1	Président
M .N. MENOUEI	M.C.A, U. Blida 1	Examineur
K. AIT-OU DHIA	M.C.A, ENSV Alger	Examinatrice
D.KHELEF	Professeur, ENSV Alger	Promoteur

Blida, Mai 2016.

RESUME

La fièvre Q est une zoonose provoquée par *Coxiella burnetii*, une bactérie intracellulaire stricte, à répartition mondiale.

Les ruminants domestiques constituent un réservoir important de cette bactérie, et la maladie est souvent liée aux troubles de la reproduction.

La maladie est peu étudiée en Algérie, et un manque de données sur la distribution et la fréquence de la maladie est observé.

Ce travail a comme objectif l'étude sérologique de la fièvre Q chez les bovins, de plus il vise à étudier le lien entre les résultats de la sérologie et quelques paramètres cliniques et zootecniques, enfin, l'étude de certaines pratiques à risque qui peuvent être à l'origine de la transmission de la maladie aux animaux ou à l'homme.

Afin de réaliser notre travail, 180 prélèvements sanguins répartis sur 50 élevages de bovins laitiers ont été réalisés dans 05 communes de la wilaya de Bejaia et analysés par la technique ELISA, différents renseignements concernant les élevages et les antécédents pathologiques des vaches ont été recueillis par fiches de commémoratifs

Les résultats obtenus montrent que 10,55% des vaches ont des anticorps anti-*Coxiella*, ces vaches sont réparties sur 11 élevages, aucune association statistiquement significative n'est observée entre les conditions d'élevage et les résultats de la sérologie, cependant une association significative a été observée entre les antécédents de métrites et de repeat breeding chez les vaches et les résultats sérologiques. De plus, des pratiques à risque telles que l'absence de box de vêlage, absence de désinfection et d'isolement des femelles lors de la survenue d'un avortement ont été constatées dans tous les élevages.

Mots clés : Fièvre Q, séroprévalence , ELISA, bovins, zoonose, Bejaia

ABSTRACT

Q fever is a zoonosis caused by *Coxiella burnetii*, obligatory intracellular bacterium, with a worldwide distribution.

The domestic ruminants constitute an important reservoir of this bacterium, and the disease is often related with reproductive disorders.

The disease is little studied in Algeria, and lack of data about the frequency and distribution of the disease is observed

The objective of this work is the serologic study of Q fever in cattle, moreover it aims at studying the relationship between the results of serology and some clinical and zootechnical parameters, Finally, the study of some risk practices which can be at the origin of the transmission of the disease to animals or man.

In order to realize our work, 180 blood samples distributed on 50 dairy cattle herds were carried out in 05 localities of Bejaia Town, and analyzed used ELISA technique; various information concerning the herds and pathological antecedents of the cows were collected by cards of commemorative.

The obtained results show that 10,55% of cows have anti-*Coxiella* antibodies, these cows are distributed on 11 herds, no significant association is observed between the conditions of breeding and serologic results, however a significant association was observed between the antecedents of métritis and repeat breeding in the cows with the serologic results, moreover, risk practices were noted in all the herds .

Key words : Q fever, seroprevalence, ELISA, cattle, zoonosis, Bejaia.

ملخص

حمى الإستفهام هي مرض حيواني المنشأ تسببه كوكسيلا بورنيتي ، بكتيريا تتكاثر داخل الخلية ، منتشرة عبر أنحاء العالم.

المجترات الأليفة تمثل الخزان الرئيسي لهذه البكتيريا ، و المرض عادة ما يرتبط بالاضطرابات التكاثرية.

الهدف من هذا العمل هو الدراسة المصلية لحمى الإستفهام عند البقر، وكذلك دراسة علاقة النتائج المصلية و بعض المعطيات المتعلقة بظروف تربية الحيوانات و المعطيات السريرية ، دراسة بعض الممارسات الخطيرة التي يمكنها أن تتسبب في إنتقال المرض إلى الحيوانات أو الإنسان.

من أجل القيام بعملنا، أخذت 180 عينة من الأبقار الحلوب موزعة عبر 50 قطيع من 05 بلديات في ولاية بجاية و حللت عبر تقنية إليزا ، معلومات مختلفة عن القطعان و الأمراض السابقة للأبقار تم جمعها عبر بطاقات معلومات.

النتائج المحصل عليها تبين أن 10.55% من الأبقار لديها أجسام مضادة لكوكسيلا بورنيتي ، هذه الأبقار موزعة عبر 11 قطيع، لا توجد علاقة ذات دلالة بين ظروف تربية الأبقار و نتائج التحليل المصلي، غير أن علاقة ذات دلالة لوحظت بين سوابق التهاب الرحم و الإستحرام المتكرر و نتائج التحليل المصلي، كما تم ملاحظة بعض الممارسات الخطيرة في جميع القطعان.

كلمات مفتاحية: حمى الإستفهام ، الدراسة المصلية ، تقنية إليزا ، البقر، مرض حيواني المنشأ ، بجاية.

REMERCIEMENTS

Nous remercions Dieu, le tout puissant, de nous avoir donné la force et le courage de faire face aux multiples difficultés que nous avons croisé au cours de notre travail et dans notre vie de tous les jours.

Nos remerciements à Monsieur KAIDI.R, Professeur à l'université de Blida 1 ; qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury, Hommages respectueux.

Aux membres du jury:

Monsieur MENOUEI M. N, Maître de conférences à l'université de Blida 1 ; qui nous a fait l'honneur d'accepter d'examiner ce mémoire, trouvez ici la preuve de notre profonde gratitude.

Madame AÏT AOUDIA. K, Maître de Conférences à l'école nationale supérieure vétérinaire d'Alger ; qui nous a fait l'honneur d'accepter de participer à notre jury, trouvez ici la preuve de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur KHELEF. D, Professeur à l'école nationale supérieure vétérinaire d'Alger qui a accepté de nous encadrer, pour son enseignement et sa disponibilité ; sincères remerciements.

A Docteur KHALED.H, pour votre disponibilité, vos encouragements et pour vos conseils avisés, profonds remerciements.

A Docteur BOUDRÂA.N, pour votre généreuse coopération et participation au déroulement de cette étude ; sincère gratitude.

A Messieurs BERABEZ .M et MEBARKI.A, pour vos orientations et votre bon sens de communication, toute ma reconnaissance.

DEDICACES

Je dédie ce travail à :

La mémoire de ma grand-mère qui nous a quitté récemment, que Dieu vous accueille dans son vaste paradis

La mémoire de RACHIDA, tu resteras toujours présente dans nos cœurs, repose en paix <NANNA>

Mes parents, qui ont sacrifié leurs vies pour réussir la mienne, vous êtes mon guide, une source d'affection et de tendresse, que Dieu vous garde.

Mes sœurs SOUHILA et HASSIBA, un gisement inépuisable d'affection et de tendresse, merci pour votre soutien.

Ma sœur aînée NORA, son époux NABIL, et leurs enfants MERIEM et YASSER, merci pour votre soutien.

Mon pote HAKIM, tu es quelqu'un d'exceptionnel.

Mes amis Sofiane, Bachir, Fatah, on est passé par des hauts et des bas, et on a su se serrer les coudes, mes remerciements.

SARAH, pour ta disponibilité, ta présence permanente et ton soutien inconditionnel, tu es une merveilleuse amie <YAYA>.

Mes ami(e)s, pour votre soutien, vos encouragements dans les moments difficiles.

Mes collègues de la promotion microbiologie et épidémiologie.

TABLE DES MATIERES

RESUME	
REMERCIEMENTS	
DEDICACES	
TABLE DES MATIERES	
LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX	
INTRODUCTION	
1.NATURE DE L'AGENT CAUSAL ET CYCLE DE DEVELOPPEMENT	13
1.1.Historique	13
1.2.Taxonomie	16
1.3.Morphologie	17
1.4.Variations anitgéniques	17
1.5.Variations génétiques	18
1.6.Cycle cellulaire	19
1.7.Résistance	21
2.EPIDEMIOLOGIE DE LA FIEVRE Q	22
2.1.Epidémiologie descriptive	22
2.1.1.Formes épidémiologiques	22
2.1.2.Caractère saisonnier	22
2.1.3.Espèces affectées	23
2.1.4.Fréquence de la maladie	24
Chez l'animal	24
Chez l'homme	25
En Algérie	26
2.2.Epidemiologie analytique	27
2.2.1.Sources de matières virulantes	27
2.2.2.Voies de contaminations	29
2.2.3.Modalités d'excrétion de <i>Coxiella burnetii</i> chez les ruminants	31
2.2.3.1. Chez les bovins	31
2.2.3.2.Chez les caprins	31
2.2.3.3.Chez les ovins	32

2.2.4.Excrétion au moment de la parturition	33
2.2.5. Excrétion en fonction des manifestations cliniques	34
2.3.Epidémiologie synthétique	35
3.ETUDE CLINIQUE DE LA FIEVRE Q	36
3.1.Pathogénie	36
3.2.Signes cliniques chez les ruminants	37
3.3.Signes cliniques lors d'infection expérimentale	38
3.4.Lésions	39
3.5.Signes cliniques chez l'homme	40
3.6.Réponse immunitaire	41
3.6.1.Immunité humorale	41
3.6.2.Immunité cellulaire	42
4.DIAGNOSTIC DE LA FIEVRE Q	43
4.1.Diagnostic direct	43
4.1.1.Culture et isolement	43
4.1.2.bactérioscopie	44
4.1.3.L'immuno-détection	44
4.1.4.Polymerase chain reaction (P.C.R)	45
4.2.Diagnostic indirect	46
4.2.1.Réaction de fixation de complément	46
4.2.2. L'immunofluorescence indirect	46
4.2.3. L'ELISA	47
5.PROPHYALXIE	48
5.1.Prophylaxie sanitaire	48
5.2.Prophylaxie médicale	50
5.2.1.Antibiothérapie	50
5.2.2.Vaccination	50
6.ETUDE SEROLOGIQUE DE LA FIEVRE Q CHEZ LES BOVINS DANS LA REGION DE BEJAIA	
6.1.Matériel et méthodes	53
6.2.Résultats	62
6.2.1. Séroprévalence de la fièvre Q (individuelle et troupeau)	62
6.2.2. Séroprévalence troupeau selon la taille de l'élevage	63

6.2.3. Séroprévalence individuelle selon la taille de l'élevage	64
6.2.4. Séroprévalence individuelle selon les troubles de la reproduction	64
6.2.5. Séroprévalence troupeaux selon d'autres facteurs de risque	65
6.3. Discussion	67
6.3.1. Séroprévalence individuelle	67
6.3.2. Séroprévalence Troupeau	68
6.3.3. Séroprévalence en fonction de la taille de l'élevage	70
6.3.4. Séroprévalence de la fièvre Q chez les vaches ayant un historique d'avortement	71
6.3.5. Séroprévalence de la fièvre Q chez les vaches ayant un historique de métrite	73
6.3.6. Séroprévalence de la fièvre Q chez les vaches ayant un historique de repeat breeding	74
6.3.7. Séroprévalence de la fièvre Q chez les vaches ayant un historique de rétention placentaire	75
6.3.8. Séroprévalence troupeau en fonction de l'introduction de nouveaux animaux	76
6.3.9. Séroprévalence troupeau en fonction de la cohabitation avec les petits ruminants	77
6.3.10. Séroprévalence troupeau en fonction de la promiscuité avec les carnivores domestiques	78
6.3.11. Pratiques à risques constatées dans les élevages	79
CONCLUSION	82
RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES	83
APPENDICES	84
A. LISTE DES ABREVIATIONS	84
B. FICHE DE COMMÉMORATIFS	85
C. DENSITÉ OPTIQUE ET INTERPRÉTATION	87
D. TABLEAUX DE COMPARAISON STATISTIQUE	92
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	95

LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX

LISTE DES FIGURES :

Figure 1.1: arbre phylogénétique montrant la relation entre <i>Coxiella burnetii</i> et les autres espèces bactériennes appartenant aux <i>Proteobacteria</i>	16
Figure 1.2 : Modèle de cycle de multiplication de <i>Coxiella burnetii</i> dans la cellule eucaryote	20
Figure 2.1: diversité des réservoirs et voies de transmission de l'agent de la fièvre Q	35
Figure 6.1 : Représentation géographique de la wilaya de Bejaia	54
Figure 6.2 : Echantillons et réactifs à température ambiante avant la réalisation du test	58
Figure 6.3 : Incubation des plaques à 21°C	59
Figure 6.4 : Aspect d'une plaque après l'ajout du conjugué	60
Figure 6.5 : Aspect d'une plaque après l'ajout du substrat de révélation	60
Figure 6.6: Représentation graphique des séroprévalences (individuelle et troupeau)	62
Figure 6.7: Représentation graphique de la répartition des cas positifs selon la taille de l'élevage	63
Figure 6.8 : Représentation graphique de la répartition des cas séropositifs selon les antécédents de troubles de la reproduction	65
Figure 6.9 : Représentation graphique de la répartition des cas séropositifs dans les élevages selon certains facteurs de risque	66

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 4.1: Méthodes de diagnostique disponibles pour la fièvre Q et leurs objectifs	47
Tableau 5.1: Liste des mesures sanitaires à mettre en œuvre dans les cheptels cliniquement atteints dans le cadre d'un plan de lutte contre la fièvre	49
Tableau 6.1 : Interpretation des resultants selon le pourcentage S/P	61
Tableau 6.2 :Résumé des résultats de l'étude	62
Tableau 6.3 : Répartition des cas positifs (élevages) selon la taille du troupeau	63
Tableau 6.4 : répartition des cas positifs (individuels) selon la taille du troupeau	64
Tableau 6.5 : Séroprévalences individuelles selon les antécédents de troubles de la reproduction	64
Tableau 6.6 : Répartition des cas positifs selon certains facteurs de risque	65
Tableau I : Comparaison statistique entre le résultat de la sérologie (élevage) et la taille de l'élevage	92
Tableau II : Comparaison statistique entre les résultats de la sérologie (individuel) et la taille de l'élevage	92
Tableau III : Comparaison statistique entre le résultat de la sérologie et l'historique de métrite	92
Tableau IV : Comparaison statistique entre le résultat de la sérologie et l'historique de repeat breeding	93

Tableau V : Comparaison statistique entre le résultat de la sérologie et l'historique d'avortement	93
Tableau VI : Comparaison statistique entre le résultat de la sérologie et l'historique de rétention placentaire	93
Tableau VII : Comparaison statistique entre le résultat de la sérologie et l'introduction de nouveaux animaux	94
Tableau VIII : Comparaison statistique entre le résultat de la sérologie et la cohabitation avec les petits ruminants	94
Tableau IX : Comparaison statistique entre le résultat de la sérologie et la promiscuité avec les carnivores domestiques	94

INTRODUCTION

La fièvre Q est une maladie de répartition mondiale, due à *Coxiella burnetii*, une bactérie strictement intracellulaire qui peut infecter de nombreuses espèces animales (ruminants, chats, chiens, oiseaux), les arthropodes mais aussi l'Homme [1], c'est une zoonose, les ruminants domestiques étant considérés comme le principal réservoir pour l'infection humaine [2].

La maîtrise de la fièvre Q présente un triple enjeu. En termes de santé publique, cette affection, asymptomatique dans plus de 60% des cas, peut néanmoins se traduire par des signes cliniques graves chez l'Homme : pneumopathies et hépatites, troubles cardio-vasculaires et génitaux [1]. La récente épidémie aux Pays-Bas, avec plus de 3 500 cas humains notifiés de 2007 à 2010 l'atteste [3]. En santé animale, l'infection est associée à la survenue de troubles de la reproduction (infertilité, avortements, naissance de veaux chétifs) [4]. Un enjeu socio-économique existe aussi pour l'image des filières laitières, même si le risque de contamination de l'Homme suite à l'ingestion de produits laitiers à base de lait cru est actuellement considéré comme négligeable par les experts de l'Anses [5].

Sur le plan épidémiologique, le taux d'infection des animaux ou des cheptels est très variable [6]. En Algérie, la fièvre Q est peu étudiée, quelques données existent sur sa prévalence chez l'homme et chez les animaux [7], [8], [9], néanmoins la situation de cette maladie se caractérise par un manque énorme d'informations épidémiologiques, tant en santé animale qu'en santé humaine.

Notre travail s'intéresse à la recherche sérologique des anticorps anti-*Coxiella burnetii* chez les vaches laitières dans la région de Bejaia, l'étude du lien entre les résultats de la sérologie et les conditions d'élevage, les antécédents pathologiques des animaux, et quelques facteurs de risque.

Le présent travail, est axé sur deux parties, la partie bibliographique consacrée à l'étude de la fièvre Q. et la partie expérimentale, consacrée à l'étude de la séroprévalence de la maladie chez les bovins dans la région de Bejaia.

CHAPITRE 1 :

NATURE DE L'AGENT CAUSAL ET CYCLE DE DEVELOPPEMENT

1.1 Historique :

En 1935, Edward Holbrook Derrick, directeur du Laboratoire de microbiologie et pathologie du Département de Santé de Brisbane, en Australie, est amené à investiguer un foyer d'épisodes fébriles survenant chez les travailleurs de l'abattoir de Brisbane. Il ne parvient pas à isoler l'agent en cause mais suppose qu'il s'agit d'un virus, et décrit pour la première fois la maladie, qu'il prénomme fièvre Q pour « Query fever », soit la fièvre point d'interrogation [10].

Des échantillons sont envoyés à Melbourne (Australie) à Macfarlane Burnet et son associé Mavis Freeman, qui parviennent en 1937 à reproduire la maladie sur différents animaux (cochons d'Inde, souris, singes,...) et à isoler l'agent responsable. Ils observent dans des coupes de rate de souris des organismes à apparence de rickettsies [11] que Derrick nomme en 1939 *Rickettsia burnetii*. Derrick et ses collaborateurs étudient alors l'épidémiologie de la maladie, et concluent que les animaux sauvages constituent le réservoir naturel de la fièvre Q, que les animaux domestiques représentent un réservoir secondaire et que la maladie peut être transmise par les tiques ou d'autres arthropodes [12].

Parallèlement à cela, en 1935 Gordon Davis travaille sur la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses au Rocky Mountain Laboratory, dans le Montana, aux Etats-Unis. Des tiques collectées près de Nine Mile Creek induisent après morsure une maladie fébrile chez certains cochons d'Inde. Les symptômes cliniques et le comportement de l'agent en cause ne semblent pas correspondre à de la fièvre pourprée. En 1936 Herald Rea Cox rejoint l'équipe de Davis, et ils démontrent ensemble que l'agent étiologique possède à la fois des propriétés de virus et de rickettsies. Ils le nomment *Rickettsia idapourica* en raison de son caractère filtrable [13][14].

En 1942, Derrick et ses collaborateurs mettent en évidence l'existence de l'infection chez le bétail et provoquent expérimentalement la maladie chez le veau [15]

Pendant la seconde guerre mondiale, en 1941-1944, la maladie est décrite sous forme d'endémies pseudo-grippales chez des soldats allemands stationnés dans les Balkans, en Italie du Sud, Corse, Ukraine, Crimée, et chez des troupes alliées anglaises et américaines en Italie centrale. Ceci explique en partie le nombre important de synonymes que cette maladie a connu : fièvre de l'abattoir, fièvre rickettsiale du Queensland, fièvre de l'Olympe, fièvre de Crimée, fièvre des 7 jours, grippe balkanique, pneumonie de Crète, fièvre d'Eubée, du désert égyptien, d'Italie, maladie de Derrick et Burnet et Nine Mile Creek fever. [16] [17] En 1948 Cornelius Becker Philip crée un nouveau genre du fait de l'intervention facultative des arthropodes dans la transmission de la fièvre Q, et renomme l'agent *Coxiella burnetii* en hommage à Burnet et Cox [18]

En Algérie, à partir de 1951, plusieurs études ont démontré l'endémie de la maladie. Ainsi, au sein du personnel des abattoirs de Constantine et d'Annaba 17% des sujets présentaient des intradermo-réactions positives à l'antigène en question. Un travail identique de Lacroix et al., à Alger a montré que 14,6% du personnel de l'abattoir, 20,7% des ovins et 50% des bovins présentaient des intradermo-réactions positives à cet antigène [19].

Les principaux épisodes épidémiques ont été décrits dans les collectivités militaires françaises à Batna et dans l'Oranie. L'épidémie de Batna, fut décrite par Pierrou et Moumoune en avril 1955, ces auteurs ont signalés 175 cas sur 500 hommes ayant effectué un voyage dans des wagons qui ont servi au transfert de moutons. Deux années plus tard 18 cas observés au sein d'une collectivité militaire seront rapportés dans la même ville, la contamination semble être due à l'infiltration des déjections animales dans le sol. En 1962, Bernard et Bereni ont rapporté une épidémie dans la ville de Maghnia, cette épidémie concerne 24 cas localisés dans une unité de 60 hommes ayant manipulé des moutons dans le cadre de leurs fonctions [10].

Après l'indépendance, peu de cas ont été diagnostiqués, néanmoins des études sérologiques ont révélé, que la maladie était bien maintenue en circulation

parmi la population humaine. Une étude séro-épidémiologique effectuée par le centre hospitalier de la wilaya de Sétif dans la période s'étalant d'Octobre 1995 jusqu'à octobre 1996 sur 729 sérums testés: par l'unité des Rickettsies du professeur Raoult à Marseille a révélé une séroprévalence de l'ordre de 18,5% +/- 0,12 avec risque multiplié par trois pour la résidence rurale. Par ailleurs, une enquête menée sur 310 sujets (malades, donneurs de sang et enfants), dans la région des Aurès et ce durant la période allant du mois de mai 1998 au mois de mars 2002, a révélé une séroprévalence de 14,19 % [7].

1.2.Taxonomie :

Dans l'ancienne classification, *Coxiella burnetii* est placée dans l'Ordre des *Rickettsiales*, la famille des *Rickettsiaceae*, la tribu des *Rickettsiae* et le genre *Coxiella* qui ne contient que l'espèce *Coxiella burnetii* [20]

Mais des études phylogénétiques datant des années 1990, portant sur l'analyse de la fraction 16S de l'ARN ribosomal ont amené à une comparaison des séquences du gène codant cette fraction et ont ainsi permis d'exclure *Coxiella burnetii* de l'Ordre des *Rickettsiales*. On a alors rattaché la bactérie au groupe des Protobactéries, donnant la classification suivante : Phylum des *Proteobacteria*, Classe des *Gammaproteobacteria*, Ordre des *Legionellales*, Famille des *Coxiellaceae* (comprenant les genres *Coxiella* et *Rickettsia*), et Genre *Coxiella*. [21]

C. burnetii se différencie des rickettsies par ses caractéristiques génétique fondées tout particulièrement sur l'étude de l'acide ribonucléique (ARN) 16S et du gène *rpoB* (codant pour la sous-unité β de l'ARN polymérase) [22]
Plusieurs variations ont été observées quand la bactérie est colorée par la coloration de Gram, cependant la microscopie électronique a prouvé que la membrane externe de la bactérie a des caractéristiques typiques des bactéries Gram négatives. [2]

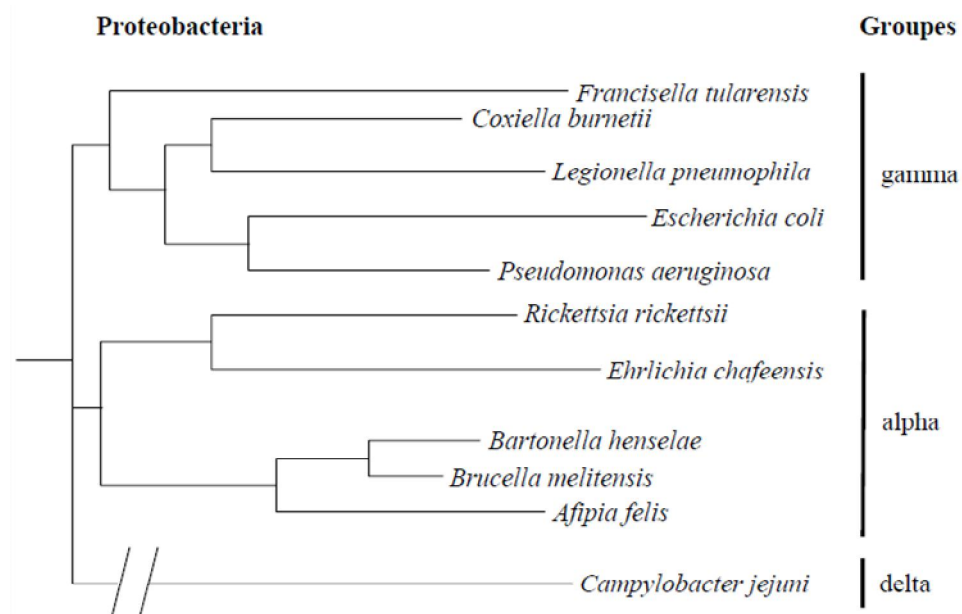


Figure 1.1: arbre phylogénétique montrant la relation entre *Coxiella burnetii* et les autres espèces bactériennes appartenant aux *Proteobacteria* [12]

1.3.Morphologie :

Coxiella burnetii est une bactérie Gram négatif intracellulaire obligatoire. Cette bactérie est pléomorphe : on la retrouve aussi bien sous la forme de petits bacilles allongés que de coccobacilles [23] [24]

C'est une bactérie de petite taille (0,2 à 0,4 µm de largeur x 0,4 à 1µm de longueur), intracellulaire obligatoire , qui se multiplie dans le phagolysosome des cellules, à un pH compris entre 4 et 5. [25] [26]

Bien que la paroi de ces bactéries montre une structure caractéristique des bactéries à coloration de Gram négative, elles sont mal ou non colorées par cette technique. Les colorations les plus utilisées sont donc celles de Gimenez (coloration de choix), Ziehl-Neelsen modifié ou Stamp, Giemsa, Macchiavello et Koster modifié. [27]

La bactérie existe dans la cellule sous 3 formes morphologiquement et métaboliquement distinctes :

La forme small cell variant (SCV): de petite taille (0.2-0.5 µm), métaboliquement inactive représente la forme extracellulaire de la bactérie.

La forme large cell variant (LCV): de taille supérieure à 1 µm, métaboliquement très active. Cette forme, contient peu de lipopolysaccharide de surface (LPS), elle est très fragile en dehors du milieu intracellulaire. Il s'agit de la forme végétative de la bactérie, présente dans les cellules infectées, capable de se différencier en une forme dite spore-like particle (SLP), qui serait le précurseur de la forme extracellulaire

La forme small dense cell (SDC): sous forme d'une endospore à l'extrémité du LCV, un septum partage le cytoplasme de *C. burnetii* en deux compartiments de taille inégale, dont chacun renferme un matériel nucléaire complet. [28]

1.4.Variation antigénique :

Une autre caractéristique, majeure et abondamment étudiée, est la variation de phase du lipopolysaccharide (LPS), nommé phase I et phase II de *C.*

burnetii, similaire à la variation *smooth-rough*, bien connue chez les entérobactéries. [28]

On observe la phase I, qui correspond à la phase « smooth », en infection naturelle, chez l'homme et l'animal infecté (arthropodes compris). Le LPS est complet et possède une structure empêchant l'action du complément par impossibilité de fixation de la fraction C3b.

Cette conformation permet en outre de bloquer stériquement la fixation des anticorps (Ac) sur les protéines de surface, ce qui explique la virulence de la bactérie et possiblement sa persistance dans l'organisme après un épisode aigu (alors que le patient reste séropositif toute sa vie).

Les antigènes phase I sont peu immunogènes et leur titre diminue rapidement chez les patients en convalescence de fièvre Q aiguë. Lors d'une fièvre Q chronique, les titres restent élevés du fait d'une stimulation antigénique continue [29] [30].

La phase II, qui correspond à la phase « rough », est moins virulente et n'est obtenue en laboratoire qu'après passages sur systèmes vivants non immunocompétents (cultures cellulaires ou oeufs embryonnés). Elle se multiplie rapidement *in vitro* alors qu'*in vivo* elle est sensible à l'action du complément et est rapidement éliminée. Le LPS est incomplet, certaines protéines de la membrane externe sont absentes et on observe une délétion chromosomique expliquant l'impossibilité de réversion vers la phase I. Les antigènes de phase II sont plus immunogènes que les antigènes de phase I [30] [28].

Le LPS de phase II est très immunogène, entraînant chez l'animal une réponse plus élevée et plus précoce en anticorps, comparée aux LPS de phase I. Cependant, ces anticorps n'ont aucune faculté protectrice comparés à ceux produits contre les LPS de phase I [31].

Les bactéries de phase I sont isolées à partir d'individus infectés, possèdent un LPS complet et se multiplient à pH acide. Les bactéries de phase II sont obtenues, après plusieurs cultures successives et possèdent un matériel génétique délité, un LPS incomplet, ont perdu certaines protéines de membrane et

sont détruites par phagocytose. Seules les bactéries de phase I sont infectieuses. [32]

1.5. Variations génétiques :

Il existe de nombreuses souches de *Coxiella burnetii* présentant des variations génétiques portant à la fois sur l'ADN chromosomique et sur l'ADN plasmidique (de nombreuses souches renferment des plasmides présents en 1 à 4 exemplaires). Le chromosome est certainement linéaire et, selon les souches, sa taille est comprise entre 1,5 et 2,4 X 10⁶ paires de bases. L'analyse des profils de restriction de l'ADN permet de reconnaître 6 groupes génomiques (groupes I à VI).

Les souches des groupes génomiques I, II et III renferment un plasmide de 36 Kb (plasmide QpH1), les souches du groupe génomique IV possèdent un plasmide de 39 Kb (plasmide QpRS) et les souches du groupe génomique VI un plasmide de 42 Kb (plasmide QpDG). Un plasmide de 33 Kb, baptisé QpDV, a également été identifié dans une souche d'origine française. Les souches du groupe génomique V sont dépourvues de plasmide libre mais leur chromosome intègre des séquences analogues au plasmide QpRS [33].

Certaines études avaient établi une corrélation entre la diversité génétique des souches et leur pouvoir pathogène [34] [35]

Les souches des groupes I, II et III semblaient responsables d'infections aiguës chez l'Homme, les souches des groupes IV et V d'infections chroniques (endocardites) et les souches du groupe VI d'un pouvoir pathogène non documenté [36]

1.6. Cycle cellulaire :

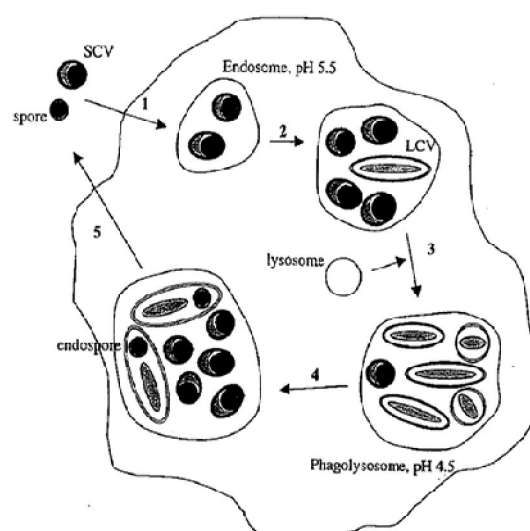
C. burnetii est intracellulaire stricte. Son cycle de multiplication dans la cellule eucaryote commence par l'attachement puis la pénétration passive des SCV dans la cellule cible par phagocytose. Les récepteurs cellulaires impliqués varient selon la phase antigénique, ce qui explique que seules les bactéries en phase I soient infectieuses, alors que celles en phase II sont vite détruites. Chez

l'homme et l'animal, les seules cellules cibles connues sont celles du système monocyte-macrophage dit système des phagocytes mononucléés. Lorsque la voie d'infection est respiratoire, les macrophages alvéolaires des poumons sont vraisemblablement les premières cellules à être infectées. [12]

Après pénétration, les SCV produiraient des facteurs capables de retarder la fusion du phagosome avec les lysosomes. Les phagosomes s'acidifient (pH=5.5), ce qui active les SCV qui se transforment en LCV. Le phagosome fusionne alors avec des lysosomes pour former un phagolysosome, puis les différents phagolysosomes fusionnent en une vacuole unique grâce à la synthèse de protéines de *C. burnetii* encore inconnues [37] [38].

Les SCV activés et LCV se multiplient par division binaire, et à la fin du cycle, les LCV se condensent en SCV ou initient une sporogénèse aboutissant à la formation de SDC [39]

Les nouveaux organismes sont relâchés par lyse cellulaire, ou par exocytose. Le temps de multiplication est long (environ 20 heures) et similaire à celui des cellules eucaryotes, ce qui pourrait expliquer l'existence d'infections chroniques, les bactéries n'endommageant pas les cellules infectées.[12]. La figure suivante récapitule les principales étapes du cycle cellulaire de *C. burnetii*.



- 1- Pénétration d'une spore ou d'un SCV dans la cellule eucaryote et acidification de l'endosome (pH 5,5) du phagosome
- 2- Multiplication du SCV par division binaire et différenciation en LCV
- 3- Fusion de l'endosome avec un lysosome, acidification du phagolysosome (pH 4,5)
- 4- Multiplication du LCV par division binaire, différenciation du LCV en SCV et développement de l'endospore polaire
- 5- Libération de la spore et du SCV

Figure 1.2 : Modèle de cycle de multiplication de *Coxiella burnetii* dans la cellule eucaryote [2]

1.7.Résistance :

C. burnetii est hautement résistante aux stress environnementaux [40], en effet, la bactérie résiste à des conditions drastiques de température (2 ans à -20°C, 1 heure à 60°C dans le lait, 15 secondes à 70°C) [41] [2], de changement de pH, de dessiccation, de pressions osmotiques, de rayonnements ultraviolets et de plusieurs désinfectants classiques tels que le formol à 0,5%, le phénol à 1 % ou l'eau de javel à 0,5%.[42]

Le germe a été retrouvé dans l'air jusqu'à 2 semaines après la parturition; dans le sol, jusqu'à 150 jours, 4 à 6 mois dans le sang séché, 50 jours dans l'urine desséchée, 30 jours dans le lait desséché, contre 40 mois dans du lait conservé à température ambiante et enfin 7 à 9 mois dans de la laine conservée à 20°C. [41],[43]

C. burnetii, est cependant détruite, quand celle-ci est soumise, à une exposition à plus de 5% de formol et durant au moins 24h, par l'acide chlorhydrique à 0.5%, la chaux chlorée à 2% (pendant 1 à 5 minutes), l'éther, l'eau oxygénée à 5%, l'hypochlorite de sodium entre 1 et 2% et les traitements de pasteurisation (62.8°C pendant 30 minutes ou 71.7°C pendant 15 secondes) [44] [45]

CHAPITRE 2

EPIDEMIOLOGIE DE LA FIEVRE Q

2.1.Epidémiologie descriptive :

2.1.1.Formes épidémiologiques :

La fièvre Q, est endémique dans tous les pays du monde, et la Nouvelle-Zélande est le seul pays indemne [46] [47] [48].

Chez l'animal, la maladie sévit avec un caractère enzootique, dans tous les pays où la maladie a été étudiée [49] [41].

Chez l'homme, la maladie sévit sous la forme de cas sporadiques, avec des zones d'endémie [50] Des épidémies peuvent également survenir, qui se présentent la plupart du temps sous forme d'anadémies [51][52], comme s'était le cas aux Pays bas entre 2007 et 2009 . Les Pays Bas qui rapportaient annuellement, en moyenne, 17 cas humains (sur un total de 16,5 millions d'habitants) ont en effet observé entre 2007 et 2009 une explosion du nombre de cas cliniques humains de fièvre Q dans la province du Nord Brabant (182 cas en 2007, 1000 cas en 2008 et 2361 cas en 2009), la maladie a été confirmée dans 74 troupeaux caprins laitiers et 2 troupeaux ovins.

L'origine hautement probable de cette explosion de cas humains est à mettre en relation avec un système intensif de production de chèvres laitières sans doute naïves vis-à-vis de *C. burnetii*, couplé à des vagues d'avortements constatés dans les troupeaux infectés et exploités dans des zones d'habitation qualifiées d'urbaines ou suburbaines en raison de leur densité de population. [53]

2.1.2.Caractère saisonnier :

Dans les troupeaux, la contamination est souvent soumise à un rythme saisonnier car elle a lieu spécialement en période de mises bas (automne et printemps) où un grand nombre de bactéries sont excrétées dans l'environnement par les femelles infectées [54] [28]

On constate un caractère cyclique de la maladie, en particulier chez les chèvres, estimé à 4-5 ans, ce qui pourrait représenter l'espace de temps nécessaire pour la restauration de la sensibilité du troupeau à l'infection [55].

Lors de l'introduction de la bactérie dans un troupeau, 10 à 25% des femelles gestantes avortent, qu'elles soient primipares ou non. Puis, les avortements diminuent (ils deviennent inférieurs à 5% des femelles gravides) mais, les nouveau-nés sont chétifs même s'ils naissent à terme. La nouvelle vague d'avortements qui survient ensuite n'atteint que les primipares [56.]

Chez l'Homme, la plupart des cas de fièvre Q aiguë surviennent en mars, avril, mai et juin, coïncidant avec la saison d'agnelage : la contamination de l'environnement est alors maximale dans les zones d'enzooties [57] [58], le vent, fort à cette époque de l'année, propage les aérosols infectieux des zones d'élevage vers les populations urbaines [28]

2.1.3.Espèces affectées :

La plupart des espèces animales semblent être réceptives à la bactérie et capables d'excréter, mais non sensibles. Cependant, peu de chercheurs se sont intéressés à l'expression clinique de la maladie chez les espèces autres que les ruminants domestiques [59]

Des enquêtes sérologiques ont révélé que *Coxiella burnetii* peut infecter plusieurs espèces d'animaux sauvages, de nombreux herbivores tels que le cerf élaphe (*Cervus elaphus*), Le chevreuil (*Capreolus capreolus*), Le daim européen (*Dama dama*), [60], L'Oryx d'Arabie (*Oryx leucoryx*), L'impala (*Aepyceros melampus*) [61], les marsupiaux [62], les oiseaux tels que Le Vautour fauve (*Gyps fulvus*), Le Milan noir (*Milvus migrans*) [63] et les mammifères marins (L'otarie à fourrure du Nord (*Callorhinus ursinus*) Le lion de mer de Steller ou otarie de Steller (*Eumetopias jubatus*)) [64].

Chez les animaux domestiques, les ovins, caprins et bovins représentent les sources d'infection les plus importantes pour l'Homme [1], les chats et les chiens peuvent aussi jouer le rôle de réservoir [65] [66].

Coxiella burnetii a pu être isolée des arthropodes, essentiellement les tiques du genre *Amblyomma*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor* [67] et *Ixodes* [68]. L'homme est, quant à lui, particulièrement réceptif et sensible, même si l'infection inapparente est fréquente[59].

2.1.4.Fréquence de la maladie :

Chez l'animal :

Chez l'animal, La prévalence de l'infection est généralement approchée par la séroprévalence de *C.burnetii*. Comme chez l'homme, la séroprévalence des animaux à *C. burnetii* est très variable, selon le pays, la région et l'année. Rajoutons à cela des variations liées à l'espèce, à l'unité épidémiologique utilisée dans l'enquête (unité troupeau ou individuelle) et aux tests employés (de la fixation du complément de qualité médiocre à l'ELISA ou IFI de sensibilité et spécificité supérieures) ainsi il est difficile de déterminer le statut d'un troupeau, d'une région, d'un pays, ou d'effectuer de quelconques comparaisons.

Le seul pays pour lequel, l'incidence de la fièvre Q est bien connue est l'île de Chypre, qui a développé un système d'épidémiosurveillance de la maladie [69], où on estime que 37% des avortements chez les ruminants sont causés par *C. burnetii*. En effet *C. burnetii* est responsable de: 35% des avortements chez l'espèce bovine, 33% des avortements chez les ovins et 50% des avortements chez les caprins [70]

Au maroc, Benkirane et al 1990 [71] ont estimé que 33% d'avortements survenant chez les ovins sont dus à *C.burnetii*, En tunisie Ouertani et al 2010 [72] estiment que 70% des troupeaux présentant des avortements sont infectés par la fièvre Q. En Egypte une prévalence de 33% chez les ovins et de 13 % chez les bovins a été rapporté par Nahed et al 2012 [73], Au Tchad selon Schelling et al 2003 [74], la prévalence de la fièvre Q chez les animaux de rente est de 4% chez les bovins, 11 % chez les ovins et 13 % chez les caprins, Au Ghana, une prévalence de 18% chez l'espèce bovine a été rapportée par Adu-Addai et al 2012 [75].

En Iraq, la prévalence de la fièvre Q selon J.Abed et al 2010[76] est de l'ordre de 9,3% chez les bovins, et de 5,8% chez les ovins, en Turquie GAZYAGCI et al 2011 ont estimé la prévalence de la fièvre Q chez les bovins à 12,4% [77].

En Inde, l'étude menée par Vaidya et al 2010 [78] sur des animaux présentant des troubles de reproduction a déterminé que la prévalence de la fièvre Q est de l'ordre de 5,7%.

En Europe, les enquêtes menées situent la séroprévalence de la maladie à 10,4% contre 6,5% chez les caprins en Grèce par Pape et al(2009)[79], à 6,7% chez les bovins et à 11,8% chez les ovins en Espagne par Ruiz-Fons et al (2010) [80] Cette prévalence passe à 31,7% dans les Iles Canaris [81]

Chez l'homme :

Il est difficile d'établir la fréquence de la fièvre Q chez l'homme, en raison de nombreuses formes peu, voire non symptomatiques qui ne sont pas toujours diagnostiquées [82].

Aux USA, la séroprévalence serait de 3% pour la population générale et de 10 à 20% pour la population à risque, avec une moyenne de 0,6 cas par million d'habitants [83], au Japon la séroprévalence de la fièvre Q serait de 13,5% parmi les vétérinaires et de 5% parmi le personnel médical [84]

La séroprévalence est variable selon le type d'environnement : 5% à Marseille (sud de la France),[85] alors qu'en zone rurale montagnarde, celle-ci peut monter à plus de 20%, tout particulièrement dans les zones d'élevages ovins et caprins[86].

Elle est estimée à 52,7% chez la population chypriote, 26% en Tunisie, 37% au Zimbabwe, 44% au Nigeria, de 10 à 37% au du nord-est africain, et 14.6 à 36.6% au Canada, On remarque cependant que les chiffres de prévalence varient considérablement d'un pays à l'autre, et d'une région à l'autre, voire d'une population à une autre dans un même pays. [26]

En Algérie :

En Algérie, la situation de cette maladie se caractérise par un manque énorme d'informations épidémiologiques, tant en santé animale qu'en santé humaine.

Dans la région de la Mitidja, une enquête réalisée sur 64 vaches dans deux élevages ayant connu des avortements a conclu que la séroprévalence de la fièvre Q est de 29% [8], Dans la région de l'est, sur 183 vaches avortantes, la séroprévalence de la fièvre Q parmi les autres germes est estimée à 20,8 % [9] Dans la région de l'ouest, une enquête sur les avortements chez les bovins a déterminé la séroprévalence de la fièvre Q à 23,91% [87], selon une autre étude menée par Bernard et al, la séroprévalence de la maladie chez les bovins serait de 50%. [19]

Pour ce qui est de l'espèce ovine, une étude menée dans la région de Ksar-Boukhari a révélé une prévalence de 18% [87], une autre enquête menée dans la même région a conclu que la séroprévalence de la fièvre Q est estimé à 26% [88]. Une étude sérologique menée dans la région centre d'Algérie a révélé que la séroprévalence est de 12% [89], la séroprévalence de la maladie à Sidi Bel Abbas serait de 27,7% selon une enquête réalisée dans cette région. [90]

Concernant la fièvre Q humaine, une étude sérologique réalisée sur 61 patients atteints d'endocardite a révélé une prévalence de 3% [91], une autre étude menée d'octobre 1995 à octobre 1996 a touché 729 personnes de la wilaya de Sétif a démontré que la prévalence de la fièvre Q est de 18,5 % , ce taux est plus élevé chez les personnes en contact avec les bovins et les ovins (20%) [7]

Des anticorps anti *Coxiella burnetii* ont été mis en évidence parmi les ovins, les caprins, les dromadaires ainsi que les habitants du Hoggar dans le sud Algérien, le taux des prévalences n'ont pas pu être vérifié, juste le résumé de l'étude disponible sur internet a été consulté. [92]

2.2.Epidemiologie analytique :

2.2.1.Sources de matières virulentes :

Placenta et produits de parturition :

Ce sont les matières dans lesquelles la bactérie est retrouvée en plus grande quantité, les plus fortes charges bactériennes excrétées sont retrouvées par la voie vaginale [93][94] Cette excrétion peut persister ou être intermittente pendant plusieurs mois [95] et même continuer au-delà de la mise bas suivante chez la chèvre [96]. Un placenta de brebis infectée peut contenir plus de 10^9 bactéries par gramme y compris lors d'une mise bas normale [97]

Le lait :

Le lait est également une source de bactéries chez la vache [93] [98], la brebis [99] et la chèvre [98]. L'implication d'une absorption par voie orale à la suite de la consommation consécutive de lait et produits au lait cru contaminés a été suggérée[100]. Cette hypothèse a été jugée possible mais il semblerait que l'ingestion de lait cru contaminé soit une voie de contamination mineure [101]. Par ailleurs, la voie d'excrétion lactée paraît être la seule persistante et la plus fréquente chez les bovins d'où son intérêt dans les études de prévalence [102]

Les fèces :

Une étude expérimentale sur des chèvres a démontré que l'excrétion fécale avant la mise bas était possible chez certaines chèvres. L'excrétion se produit 25 jours après l'infection et dure en moyenne 20 jours [100]. Dans l'espèce bovine, l'excrétion fécale de *Coxiella burnetii* concernerait moins de 20 % des vaches avec principalement un profil sporadique [103].

Le sperme :

Une étude a mis en évidence la présence de bactéries viables à partir de spermatozoïdes de taureaux séropositifs [104].

L'urine :

Dans une moindre mesure, *Coxiella burnetii* aurait été mis en évidence par PCR, dans l'urine de bovins ayant des troubles de la reproduction. Aucune des urines *a priori* positive n'a cependant permis l'isolement du germe [78].

Les animaux réservoirs :

Animaux de compagnie :

Les carnivores domestiques peuvent également être des réservoirs de *Coxiella burnetii*. Contaminés par ingestion de placentas, voie aérienne ou morsure de tiques contaminées, ils deviennent à leurs tours susceptibles de transmettre la bactérie à l'homme [105].

Les tiques et autres arthropodes :

Les tiques peuvent également constituer un réservoir comme le montre les toutes premières isolations de la bactérie (Cox, 1938) [13]. Depuis, *Coxiella burnetii* a été mise en évidence dans plus d'une quarantaine d'espèces de tiques, La bactérie a également été retrouvée dans les ovaires de la tique, ce qui suggère une transmission verticale et la persistance de l'infection au sein de la population de tiques [12].

La salive et les fèces de tiques sont hautement virulentes, la concentration en bactéries pouvant atteindre 1000 milliards par gramme de fèces. L'excrétion peut persister deux ans [106].

Les aoûtats, les poux, les mouches peuvent également constituer des réservoirs. [107],[108],[18].

Les oiseaux :

Coxiella burnetii a été isolée à partir de pigeons, de poulets, de canards, d'oies et de dindes [107]. La contamination humaine peut se faire par inhalation de particules infectées issues de fientes desséchées. Ceci explique la micro-épidémie familiale rapportée après nettoyage d'un ancien pigeonnier désaffecté [109].

Réservoir environnemental :

Il est considéré comme une source d'infection en raison des aérosols issus des sécrétions des animaux infectés. Les pseudo-spores sont très résistantes dans le milieu extérieur et peuvent être véhiculées par le vent, le foin, la litière, etc. [110]

Les pseudo-spores ont pu être retrouvées dans l'air, et ce jusqu'à deux semaines après la parturition, et pendant une période de cent cinquante jours dans le sol, ainsi que dans le fumier, les déchets d'abattage. Par ailleurs, ces pseudo-spores, ont été observées dans la laine, les déchets et cuirs dans les tanneries, les routes de transhumance, les véhicules de transport en relation avec les activités d'élevage, notamment dans le lisier, la paille, le foin. Les différents déchets animaux, provenant des abattoirs ou des tanneries et les moyens de transport sont autant de réservoirs et/ou véhicules, jouant un rôle à la fois dans le maintien de la bactérie dans une zone donnée, dans son apparition dans des zones indemnes, et dans sa transmission, par le biais de poussières virulentes [111] [44]

2.2.2.Voies de contamination :

Différentes voies de contamination peuvent être impliquées :

La voie respiratoire :

L'inhalation d'aérosols contenant des particules infectantes est la principale voie de transmission de la fièvre Q entre animaux. La transmission peut être directe par inhalation de poussières infectantes, contaminées par des bactéries excrétées au moment du part dans les enveloppes fœtales. Elle peut aussi être indirecte : la bactérie est très résistante dans le milieu extérieur et peut être transportée par le vent [110].

L'inhalation est également le principal mode de transmission de la fièvre Q de l'animal à l'Homme, non seulement les particules infectieuses peuvent directement être issues des animaux excréant (source primaire) mais elles peuvent également provenir d'autres extrants de l'élevage (litière, laine, poussière, déjection de tiques, matériel contaminé en tant que source secondaire) [96]

La voie transcutanée :

Cette voie fait intervenir différentes espèces de tiques qui se contaminent en mordant des animaux en phase de bactériémie [12], la dissémination de leurs déjections, contenant des concentrations élevées en bactérie sous forme d'aérosols, semble aussi jouer un rôle important dans la diffusion inter-animale de la Fièvre Q. Le rôle des tiques semble important dans la transmission de *Coxiella burnetii* des animaux sauvages aux ruminants domestiques [28].

La voie digestive :

Cette voie est surtout importante chez l'animal. Il s'agirait d'un mode de contamination fréquent, notamment par ingestion des produits de mise bas contaminés pour les chiens ou oiseaux [28], ingestion de litière ou d'aliments souillés pour le bétail [55], ingestion de rongeurs infectés pour les chats [112]. Dans un rapport effectué en 2004 sur l'évaluation des risques pour la santé publique et les outils de gestion des risques en élevage de ruminants pour la fièvre Q, l'AFSSA avait estimé qu'il s'agissait d'un mode de contamination mineur, et que le risque engendré par la consommation d'aliments contaminés était nul à négligeable. [27]

La voie verticale :

Coxiella burnetii a été retrouvée dans les cornes utérines et les oviductes de chèvres non gestantes, séronégatives ou séropositives, provenant de troupeaux infectés. Un risque de transmission de l'infection est ainsi suspecté lors de la gestation pour le fœtus et/ou l'embryon et lors de transfert d'embryon [113]. Cette voie de transmission, est surtout importante chez la tique, car elle assure la pérennité de l'infection. Chez la tique, la transmission est à la fois trans-ovarienne et trans-stadiale [114] [115].

La voie sexuelle :

Elle a été mise en évidence expérimentalement chez la souris et demeure suspectée chez les ruminants [116]. On sait toutefois que la bactérie a pu être isolée à partir de la semence de taureau [104]. La voie vénérienne semblerait

également jouer un rôle dans la transmission de l'homme à la femme, via le sperme [117].

2.2.3.Modalités de l'excrétion de *Coxiella burnetii* chez les ruminants :

Les caractéristiques de l'excrétion (fréquence, durée, cinétique) sont différentes selon les espèces.

2.2.3.1.Chez les bovins :

Dans le lait :

Le lait est la voie d'excrétion la plus fréquente dans le mois suivant un avortement chez les bovins [118]. En milieu infecté, le lait est une voie d'excrétion fréquente (jusqu'à 40% de vaches excrétrices). L'excrétion peut être continue, sporadique [99] ou intermittente [119]. Elle peut persister plusieurs mois. Dans l'étude de Rodolakis et al. (2007)[119], des vaches ont excrété la bactérie durant les 4 mois d'étude.

Dans le mucus vaginal :

L'excrétion vaginale semble fréquente chez les bovins. Dans l'étude de Guatteo et al. 2007 [102], presque 50% des vaches ont excrété la bactérie dans le mucus vaginal au moins une fois en un mois, en milieu infecté. L'excrétion est sporadique ou intermittente [102].

De plus, elle est brève. Dans l'étude de Guatteo et al. (2012), 14 jours après avoir avorté, seulement 8 vaches sur 24 excrétaient encore la bactérie.[118]

Dans les matières fécales :

L'excrétion dans les matières fécales est rare et sporadique chez les bovins [102].

2.2.3.2.Chez les caprins :

Lors d'avortements, la prévalence des animaux excréteurs semble plus importante dans l'espèce caprine que dans les autres espèces [120]

Dans le lait :

Le lait est la voie d'excrétion la plus fréquente chez les caprins [119], sauf dans un contexte d'avortements où il n'y a pas de prédominance de l'une des trois voies [121]. L'excrétion peut persister plusieurs mois. Dans l'étude de Rodolakis et al. (2007)[119], des chèvres ont excrété la bactérie durant les 4 mois d'étude. La chèvre peut excréter la bactérie sur deux lactations consécutives, au moins durant les premières semaines suivant la mise-bas [96]. L'excrétion semble intermittente [121].

Dans le mucus vaginal :

L'excrétion dans le mucus vaginal est plus fréquente lorsqu'il y a des avortements chez les caprins [119]. Dans des troupeaux de chèvres, suite à la survenue d'avortements, 44% des chèvres ayant avorté et 27% des chèvres ayant mis-bas normalement excrétaient la bactérie dans le mucus vaginal [121].

L'excrétion peut persister au moins 4 mois après la parturition. Comme pour le lait, la chèvre peut excréter la bactérie sur deux lactations consécutives, au moins durant les premières semaines suivant la mise-bas [96]. L'excrétion semble intermittente [121].

Dans les matières fécales :

L'excrétion dans les matières fécales est plus fréquente lorsqu'il y a des avortements chez les caprins [119]. Dans des troupeaux de chèvres, suite à la survenue d'avortements, 20% des chèvres ayant avorté ou non excrétaient la bactérie dans les fèces [121]. L'excrétion semble intermittente [100] [121].

2.2.3.4.Chez les ovins :

Dans le lait :

L'excrétion dans le lait semble moins répandue dans l'espèce ovine que dans les espèces caprine et bovine [119]. L'excrétion dans le lait est intermittente [122].

Dans le mucus vaginal :

L'excrétion dans les sécrétions vaginales est fréquente chez les ovins. [119] L'excrétion semble brève, puisque le nombre de brebis excrétrices diminue rapidement après la parturition. Cependant, certaines brebis peuvent excréter la bactérie pendant au moins 2 mois après la mise-bas [122].

Dans les matières fécales :

L'excrétion dans les matières fécales est fréquente chez les ovins [119]. Dans l'étude de Rodolakis et al. (2007), toutes les brebis prélevées dans un troupeau excrétaient la bactérie par cette voie et la moitié excrétrait toujours 8 semaines plus tard [119].

2.2.4.Excrétion au moment de la parturition :

Les changements hormonaux lors de la gestation seraient à l'origine d'une immunomodulation qui favoriserait la réactivation et la multiplication de la bactérie dans le placenta. Ainsi l'excrétion vaginale le jour de la mise-bas pourrait être fréquente (Porter et al., 2011 ; Rodolakis, 2003) [1][123].

Dans l'étude de Berri et al. (2001)[122], aucune brebis n'excrétait la bactérie 4 jours avant la parturition, alors que la bactérie était retrouvée dans les sécrétions vaginales de la moitié des brebis le jour de la parturition. Cependant, la plupart des études menées sur l'excrétion se focalisent sur les semaines suivant la mise-bas. Dans l'étude de Rodolakis et al. (2007) [119], des animaux à différents stades de lactation ont été prélevés. L'excrétion par l'une des trois voies (matières fécales, lait, mucus vaginal) ne semblait alors pas plus fréquente au moment de la parturition [119].

La bactérie persisterait dans l'utérus, la mamelle et les noeuds lymphatiques. Les animaux pourraient ainsi excréter la bactérie durant plusieurs mises-bas. Cependant, le nombre d'animaux excréteurs semble diminuer à chaque mise-bas. Dans un troupeau de brebis, suite à un épisode d'avortements, la moitié des brebis excrétrait la bactérie le jour de la mise-bas, une seule brebis excrétrait toujours la bactérie à la troisième saison de mises-bas [99].

2.2.5.Excrétion en fonction des manifestations cliniques :

Les animaux excréteurs ne sont souvent pas atteints cliniquement [122] [119]. Les animaux excréteurs sont aussi bien des animaux ayant avorté que des animaux ayant mis-bas normalement. En Grande-Bretagne, dans un troupeau de chèvres, la bactérie était retrouvée sur 92% des placentas de chèvres ayant avorté ou non [120].

Dans l'étude de Rousset et al. (2009), le pourcentage d'animaux excréteurs parmi les chèvres ayant avorté et celles ayant mis-bas normalement n'était pas statistiquement différent. [121]

De la même manière, les vaches laitières peuvent excréter la bactérie par l'une des trois voies (lait, mucus vaginal, matières fécales) sans avoir avorté [94]

2.3.Epidémiologie synthétique :

Pour résumer l'épidémiologie naturelle de la fièvre Q, on peut distinguer deux grands cycles infectieux qui se maintiennent de façon autonome : un cycle pour les animaux sauvages et un pour les animaux domestiques. La circulation de la bactérie parmi les nombreuses espèces sauvages apparaît comme responsable de sa pérennité dans la nature, alors que les animaux domestiques sont impliqués dans un cycle prioritairement à l'origine de la contamination humaine, cible ultime du cycle infectieux. Les tiques seraient des vecteurs à l'intérieur de chacun des deux cycles. [28]

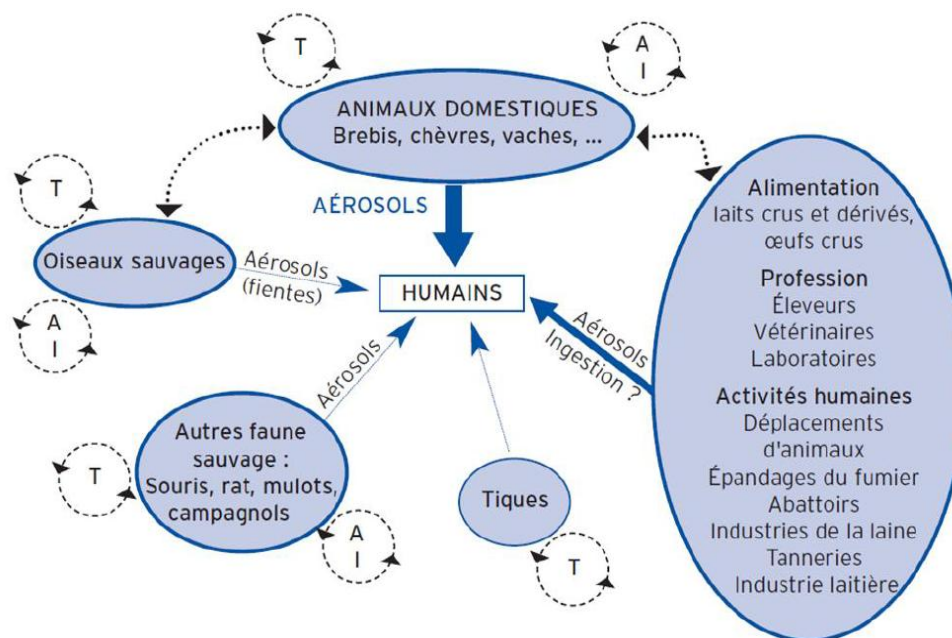


Figure 2.1 : diversité des réservoirs et voies de transmission de l'agent de la fièvre Q (d'après Rousset et al. 2001) [28]

A : Alimentaire ; I : Inhalation ; T : Tiques

CHAPITRE 3

ETUDE CLINIQUE DE LA FIEVRE Q

3.1.Pathogénie :

Coxiella burnetii est caractérisée par un pouvoir pathogène très important [124] dans la mesure où un seul germe peut suffire à produire la maladie chez l'homme [125], l'aspect polymorphe de l'expression clinique de la fièvre Q, rend celle-ci, une maladie difficile à diagnostiquer [126] [127].

Chez l'homme l'infection est habituellement acquise par inhalation, mais l'infection par l'ingestion des produits laitiers contaminés est également possible, chez les animaux aussi, la porte d'entrée principale est l'oropharynx [24]

Les cellules cibles de l'infection sont les cellules de la lignée macrophages-monocytes directement rencontrées en fonction de la voie d'infection. Il s'agit des macrophages alvéolaires si la contamination est aérienne ou des cellules de Kupffer si la contamination est digestive [128]

La période d'incubation est longue, allant de 1 à 3 semaines [129] [130] , avec une moyenne de 14 à 21 jours [52]

Quelle que soit la voie d'infection, le pathogène va se disséminer par voie sanguine et impliquer différents organes dont le foie, la rate, les poumons, la moelle osseuse et le tractus génital femelle. Des complications peuvent alors intervenir, telles que des méningoencéphalites, myocardites, péricardites, avortements [12]

Une particularité est rencontrée chez les mammifères femelles, où *C. burnetii* se localise préférentiellement au niveau de l'utérus et des glandes mammaires[28]

L'infection aiguë est contrôlée par la réponse immunitaire des lymphocytes T [131], en effet, une étude sur des souris athymiques a montré que ces dernières développent toujours une infection chronique, ce qui n'est pas le cas pour les souris euthymiques.[132]

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 [12].

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). Le taux de lymphocytes ainsi que le ratio CD4/CD8 sont diminués [133]

3.2. Signes cliniques chez les ruminants :

Chez les bovins :

L'infection par *Coxiella burnetii* est majoritairement asymptomatique, [134] [12], et peut rester à l'état latent pendant plusieurs années [54] [28]

La maladie peut occasionnellement entraîner des pneumonies mais les avortements dominant le tableau clinique [56].

Les avortements ont lieu, chez la Vache, à tous les stades de gestation mais particulièrement durant le dernier tiers. Ils surviennent sans prodromes et généralement les vaches n'avortent pas lors de la gestation suivante [123][32]. D'autres troubles peuvent également être observés, tels que des mortinatalités, des mises-bas prématurées ou des naissances d'animaux chétifs. [54]

Les complications sont très rares, toutefois, les troubles de la reproduction et les métrites sont fréquents [135]

Coxiella burnetii pourrait même entraîner des mammites subcliniques [136] et cliniques [137], chez la vache laitière

Chez les petits ruminants :

Chez les petits ruminants et particulièrement chez la chèvre, on observe davantage d'avortements [32][96], associés aux problèmes de non-délivrance, mort-nés ou chevreaux faibles [98] [138]

3.3. Signes cliniques lors d'infection expérimentale :

Une étude a été réalisée à l'INRA de Tours (France) en 1973. Elle portait sur l'inoculation de *Coxiella burnetii* par voie intradermique à douze génisses de huit à onze mois.

Les animaux ont ensuite été suivis pendant dix-huit mois, au cours desquels deux phases successives ont pu être mises en évidence.

Une première phase, aiguë, se caractérise par une hyperthermie marquée et une pneumonie chez toutes les génisses, dans les vingt quatre à quarante huit heures suivant l'inoculation, puis une guérison clinique apparente dans les sept jours.

Pendant les six jours suivant l'inoculation, on note également une anorexie, qui ne perturbe cependant pas la croissance des animaux.

La seconde phase, chronique, se caractérise quant à elle par des troubles de la reproduction. On observe notamment deux avortements, et trois génisses restent stériles [139].

Dans l'étude de Martinov et al.(1989), certaines brebis infectées expérimentalement présentaient de la fièvre ou des troubles respiratoires. Ces signes cliniques étaient observés durant la phase aiguë de la maladie et étaient suivis par des troubles de la reproduction (mortalité, naissance d'agneaux non viables) [140]

Une autre étude, plus récente, réalisée par Arricau-Bouvery et al., en 2001 [141] portait quant à elle sur trois groupes homogènes de chèvres gestantes indemnes de fièvre Q (sérologies négatives), inoculées à 90 jours de gestation, par des doses variables de *Coxiella burnetii*.

Dans cette étude, la plupart des chèvres ont avorté (20/25), quelle que soit la dose inoculée. On observe deux vagues d'avortements, l'une vingt neuf jours, l'autre quarante trois jours après inoculation.

Une analyse bactériologique portant sur les placentas, montre que tous, sauf un, sont contaminés par la bactérie. Chez le fœtus, le principal organe contaminé est le poumon [141].

3.4.Lésions :

Les principaux organes cibles de *Coxiella burnetii* sont les organes de la sphère génitale. Les lésions seront donc retrouvées principalement sur ces organes, ainsi que sur les fœtus [111]

Sur le plan lésionnel, on peut mettre en évidence, macroscopiquement, un placenta oedématié, parfois autolysé [142] [143]. Les cotylédons apparaissent souvent normaux. En revanche, les zones intercotylédonaires peuvent être oedématiées et épaissies, avec parfois un exsudat jaunâtre [57]. Le chorion quant à lui, peut être épaissi et plissé.[142]

Du point de vue histologique, les lésions observées lors d'avortements dus à *Coxiella burnetii* ne sont pas spécifiques [32], ce sont des placentites avec de la nécrose.[144] [145], PLOMMET et al ont rapporté au cours de leur étude expérimentale l'existence de lésions myocardiques (myocardite), et pulmonaires (pneumonie) sur certaines vaches abattues et autopsiées [139]

Chez la vache, en absence d'avortement, lors d'infection placentaire à *Coxiella burnetii*, une inflammation est rarement observée [146], et lors d'avortement, les lésions placentaires sont modérées[147] [148]

L'avorton est souvent normal, il peut parfois être autolysé ou momifié [156], Cependant des bronchopneumonies, des hépatites et des néphrites ont parfois été observées sur des foetus de chèvres [149] [150]. Des lésions de bronchopneumonie ont également été observées sur des fœtus de bovins [144].

3.5. Signes cliniques chez l'homme :

Chez l'Homme, la fièvre Q est asymptomatique dans 60% des cas. Cependant, dans 40% des cas, elle peut se manifester cliniquement par deux formes, aiguë ou chronique [151].

La forme aiguë :

Les manifestations cliniques les plus fréquentes lors de la forme aiguë sont un syndrome pseudo grippal, une pneumopathie aiguë et une atteinte hépatique [152].

Lors du syndrome pseudo grippal, une fièvre élevée à 40 °C peut durer plus de 15 jours, et s'accompagner de myalgies et de céphalées [153]. La pneumonie aiguë associe fièvre, toux sèche et des anomalies auscultatoires minimales. Des épanchements pleuraux ainsi que des détresses respiratoires sont également possibles [154].

L'atteinte hépatique, associe fièvre, hépatomégalie douloureuse, rarement un ictère, une élévation des transaminases et un aspect caractéristique à l'anatomopathologie [155].

D'autres manifestations plus rares ont été décrites lors de la fièvre Q aiguë, neurologiques (encéphalite, méningo-encéphalite, encéphalomyélite), cardiaques (endocardite aiguë, péricardite, myocardite) et cutanées (éruptions maculo-papuleuses, des érythèmes noueux) [155].

La forme chronique :

La Fièvre Q chronique est définie par une infection évoluant depuis plus de six mois [129], c'est la cause la plus fréquente d'endocardite [156], celle-ci survient chez les patients à valvulopathie préexistante ou porteurs d'une prothèse valvulaire [157].

D'autres infections persistantes plus rares mais classiques ont été rapportées comme des infections ostéo-articulaires [158][159], des

pseudotumeurs pulmonaires [160], des lymphadénites [161] ou des hépatites chroniques pouvant évoluer jusqu'à la cirrhose [155].

L'infection chez la femme enceinte :

L'infection de la femme enceinte est le plus souvent asymptomatique. Elle est responsable de complications obstétricales comme l'avortement spontané, le retard de croissance in-utero, la mort fœtale in-utero et l'accouchement prématuré [162]. L'allaitement est déconseillé du fait du risque de transmission (les bactéries étant présentes dans le lait) [12], La transmission maternofoetale existe. Elle est responsable de malformation ou de mort fœtale in-utero [152].

3.6. Réponse immunitaire :

L'infection par *Coxiella burnetii* provoque chez l'hôte à la fois une réponse immunitaire à médiation humorale et cellulaire [163].

3.6.1. Immunité humorale :

La phase I de la bactérie provoque chez l'hôte la formation d'anticorps anti phase I et anti phase II. En revanche la phase II n'entraîne la formation que d'anticorps anti phase II [26] [127], le rôle de l'immunité humorale est encore mal connu. Il semblerait qu'elle accélère l'élimination de la bactérie en activant l'immunité cellulaire dont les macrophages [151]

L'immunité humorale se met en place via la production d'immunoglobulines (Ig) M dans un premier temps, suivi par les IgG et IgA dans les jours qui suivent. Ces anticorps sont dirigés contre des antigènes de la bactérie en phase II au début de l'infection, ce qui les associe à une phase aiguë de l'infection. Ils sont cependant peu protecteurs. A l'inverse, les anticorps anti phase I, qui ont un pouvoir protecteur supérieur, vont apparaître plus tardivement ce qui les rend caractéristiques des infections chroniques [26]

Dans une étude récente, Roset et al 2013, ont rapporté que les anticorps anti phase II (IgM et IgG) apparaissent 2 semaines après l'inoculation de *C. Burnetii* aux chèvres, et persistent avec des taux élevés durant 13 semaines,

cependant, les anticorps dirigés contre la phase I apparaissent à des taux élevés mais après 4 semaines comparés aux anticorps anti phase II [165].

La durée de la réponse humorale n'a pas été déterminée, mais d'après des études de terrain, elle peut durer plusieurs mois, voire des années [165].

3.6.2. Immunité cellulaire :

L'immunité cellulaire paraît majeure dans le contrôle de l'infection. En effet, des souris athymiques mettent plus longtemps que des souris saines à éliminer l'infection (60 jours contre 14 jours), malgré la production d'anticorps [132]. Chez les patients, les cellules T sensibilisées sécrètent des lymphokines : interleukines (IL), tumor necrosis factor (TNF), interféron γ (IFN γ),... Celles-ci vont activer les monocytes, qui inhibent alors la réplication de la bactérie [151].

L'IFN γ , aidé par le TNF, déclenchent également dans le monocyte un processus fatal à la bactérie par un mécanisme d'apoptose [166].

Cependant, la bactérie diminue la réponse des macrophages aux cytokines (notamment à l'IFN gamma) et résiste à l'action bactéricide.

La survie intracellulaire de *C. burnetii* et la mise en place d'une infection persistante pourraient donc résulter de l'inhibition de la fonction bactéricide des macrophages et de la régulation de la réponse immunitaire des cellules T [31].

CHAPITRE 4

DIAGNOSTIC DE LA FIEVRE Q

4.1. Diagnostic direct

4.1.1. Culture et isolement

La culture et l'isolement de *Coxiella burnetii* ne sont pas utilisés en routine pour le diagnostic de la fièvre Q dans la mesure où la bactérie est très infectieuse. Les manipulations sont dangereuses pour le personnel de laboratoire et doivent être réalisées dans un laboratoire confiné de type 3[122].

Il existe trois modes de culture pour les bactéries intracellulaires : sur animal (cobaye, souris), sur oeufs embryonnés ou sur culture cellulaire[168]

Avec des échantillons fortement contaminés, tels que les placentas, écoulements vaginaux, fèces ou lait, l'inoculation d'animaux de laboratoire peut être nécessaire, Les souris et les cobayes sont les animaux de laboratoire les plus appropriés pour cet objectif [168], Le prélèvement est alors inoculé à l'animal par voie intrapéritonéale, sa rate est prélevée au bout d'une dizaine de jours et sert d'inoculum pour une culture de cellules [12]

L'isolement sur œufs embryonnés se fait pour les prélèvements peu contaminés, l'inoculation est réalisée au niveau du sac vitellin d'œuf embryonnés de 5 jours, les œufs proviennent de préférence de poules indemnes de pathogènes (SPF). Les embryons qui meurent pendant les 5 premiers jours qui suivent l'inoculation sont jetés. Les sacs vitellins sont récoltés après 10 à 15 jours d'incubation. Des frottis colorés de sac vitellin sont examinés pour s'assurer de l'absence de la contamination bactérienne et pour déterminer la présence de *C. burnetii*. L'analyse par PCR peut être employée pour confirmer la présence de *C. burnetii*. D'autres passages peuvent être requis pour l'obtention d'un isolat pur [169].

Pour la culture cellulaire, de nombreuses lignées peuvent être utilisées, les plus utilisées sont les fibroblastes embryonnaires humains (cellules HEL), très sensibles à l'infection et faciles à cultiver [12], sur lesquelles le germe peut être isolé après 5 à 7 jours de culture, en mettant en évidence des inclusions

cytoplasmiques par coloration ou immunofluorescence. Cette technique est utilisée pour les prélèvements peu contaminés [167].

Ces techniques sont longues et fastidieuses mais permettent de détecter la maladie aiguë avant la détection de la séroconversion.

La culture de *Coxiella burnetii* reste peu utilisée en pratique, du fait des risques importants pour le manipulateur. Elle demeure toutefois intéressante dans le cadre de la collection de souches, ainsi que pour tester la résistance de la bactérie aux antibiotiques [170].

4.1.2. Bactérioscopie :

La technique la plus employée est la coloration sur frottis ou calques à partir de cotylédons placentaires, d'organes d'avorton ou de prélèvements vaginaux [27]. Différentes méthodes de coloration peuvent être utilisées, en raison du caractère acido-alcool résistant de la bactérie [171]. Les plus employées sont la coloration de Stamp, Gimenez, Macchiavello, Giemsa et Koster modifiée, *Coxiella 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 [169]

Les avantages de la bactérioscopie sont sa rapidité, sa facilité d'exécution et son coût faible [172], cependant, elle manque de spécificité, puisqu'il faut différencier *Coxiella burnetii* de *Chlamydomphila abortus* ou *Brucella abortus* [169]. De plus, la sensibilité est faible et liée à la qualité du prélèvement [27].

4.1.3. L'immuno-détection

La détection de *C. burnetii* dans les échantillons peut être également réalisée par immuno-détection spécifique. L'immunohistochimie peut être employée sur des tissus inclus dans la paraffine ou sur des frottis fixés à l'acétone [173].

Le principe de la technique repose sur la mise en évidence des antigènes de la bactérie par immunofluorescence ou immunoperoxydase sur les prélèvements [174].

Il s'agit d'une analyse immunofluorescente ou immunoenzymatique directe utilisant soit des anticorps polyclonaux dirigés contre *C. burnetii*, soit un antisérum bien caractérisé d'origine humaine ou un antisérum spécifique produit chez des lapins ou cobayes. Des lames témoins positives d'antigènes de *C. burnetii* doivent être utilisées pour la comparaison [169].

4.1.4. Polymerase Chain Reaction (P.C.R) :

Les réactions d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) ont été employées avec succès pour détecter l'ADN de *C. burnetii* dans des cultures de cellules et des échantillons biologiques [169], La PCR met en évidence les bactéries dans des échantillons de nature variée : lait [175] [102] [176], mucus vaginal [102] [177], fèces [178] [102], le placenta [179], sang [180]. Par cette technique, on essaie de mettre en évidence des gènes de *Coxiella burnetii*, au moyen d'amorces ADN spécifiques, qui s'hybrident avec les séquences génomiques du germe contenu dans l'échantillon. Elle permet d'obtenir un grand nombre de copies d'ADN par des cycles de synthèse successifs. [111]

Plusieurs amorces sont disponibles pour le diagnostic [181]. Ils correspondent le plus souvent aux gènes: 16S rRNA [182], le gène de la superoxyde dismutase (sodB); le gène com1 codant une protéine externe de membrane de 27kDa; et l'opéron de choc thermique codant 2 protéines de choc thermique (htpA et htpB)[169]. L'IS1111 est la séquence la plus utilisée pour le diagnostic par PCR [183], plus de 19 copies de ce gène sont présentes dans le génome de *C. burnetii*, la séquence permet donc une haute sensibilité du test [184], c'est une méthode très sensible et très spécifique [185].

En effet, une seule *Coxiella burnetii* peut être mise en évidence dans 1 mL de lait de brebis [111] ou de vache [186].

Le recours à la PCR classique reste limitée par l'impossibilité de quantification de germe cependant, l'automatisation de la PCR en temps réel (RTq

PCR) a permis de rendre la technique un outil indispensable de quantification utilisable à grande échelle, [181].

Ces méthodes présentent néanmoins certaines limites : ADN des bactéries mortes amplifié dans les mêmes mesures que celui des bactéries vivantes, possibilité de contamination des prélèvements par l'environnement (pour les échantillons de lait notamment), coût élevé [27].

4.2.Diagnostic indirect :

Les méthodes indirectes recherchent les anticorps, témoins de l'infection, dans le sérum ou dans le lait. Cependant, la mise en évidence d'anticorps ne prouve pas une infection récente, les anticorps pouvant persister jusqu'à 2 ans [98], et à l'inverse une sérologie négative n'exclut pas une infection dans les 2 à 3 semaines précédentes (temps nécessaire à l'organisme pour produire les anticorps)[12] voire plus ancienne dans le cas des animaux excréteurs séronégatifs [187]

Trois méthodes sont principalement utilisées dans le diagnostic indirect :

4.2.1.Réaction de fixation du complément (RFC) :

Le test détecte les anticorps fixant le complément dans le sérum. La méthode de fixation du complément (FC) est spécifique mais moins sensible que l'ELISA ou l'IFI. La séroconversion est détectée plus tardivement par rapport à l'IFI ou l'ELISA, mais les anticorps FC peuvent persister pendant de longues périodes après maladie. Cette méthode emploie souvent l'antigène de phase II préparé à partir d'un mélange de deux souches (Nine Mile et Henzerling) ou un mélange des phases I et II préparés à partir de la souche Nine Mile [169].

4.2.2.L'immunofluorescence indirecte (IFI)

En médecine humaine, l'immunofluorescence indirecte est la technique de référence dans le diagnostic de la fièvre Q, Elle consiste à mettre en évidence les anticorps préalablement marqués par fluorescence, en les complexant avec les antigènes spécifique de *Coxiella burnetii* [12], et elle permet également de

distinguer une infection aiguë, avec prédominance des anticorps anti-phase II, d'une infection chronique, avec prédominance des anticorps anti-phase I [169]. En médecine vétérinaire, cette technique n'est utilisée que dans le cadre de la recherche [111].

4.2.3. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Cette technique, a une sensibilité élevée et une bonne spécificité et tend à remplacer l'épreuve d'IFI et le test de FC, car elle permet de détecter des anticorps contre *C. burnetii* de phase II ou de phase I et II et convient pour le criblage à grande échelle, en particulier pour le diagnostic vétérinaire [169] [49]. C'est une technique d'emploi et de lecture simples, qui est en outre automatisable [188], cette technique se réalise sur le sérum [12], mais la recherche d'anticorps peut également être réalisée sur le lait, en particulier dans le lait de tank [189]

Tableau 4.1: Méthodes de diagnostic disponibles pour la fièvre Q et leurs objectifs (OIE 2015) [190]

Méthode	Objectifs					
	Population saine de la maladie	Animal sain avant les mouvements	Contribuer aux politiques d'éradication	Confirmation des cas cliniques	Prévalence de l'infection – surveillance	Statut immunitaire individuel de l'animal ou de populations après la vaccination
Identification de l'agent						
PCR	+++	n/a	+++	+++	++	+
Culture	+	n/a	+	-	+	-
Coloration	+	n/a	+	+	+	+
Genotypage	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Détection de la réponse immunitaire						
ELISA	+++	n/a	+++	++	+++	+++
IFA	++	n/a	++	++	++	++
FC	-	n/a	-	++	+	+

+++ = Méthode recommandée,

++ = Méthode convenable;

+ = Peut être utilisé dans certains cas, mais son application est formtement limitée par les frais, la fiabilité, ou autres facteurs

- = Non convenable pour cet objectif

n/a = Non applicable

CHAPITRE 5

PROPHYLAXIE

La prophylaxie de la fièvre Q animale comporte deux objectifs majeurs : lutter contre la maladie animale proprement dite en limitant ses conséquences au point de vue clinique et économique mais surtout lutter contre la fièvre Q zoonose en limitant l'excrétion et la dissémination de l'agent pathogène [125].

5.1. Prophylaxie sanitaire

L'excrétion de *Coxiella burnetii* est maximale au moment de la mise-bas ou de l'avortement. Il convient donc de redoubler les précautions au cours de cette période critique afin de limiter l'exposition des congénères et de contenir l'infection [27]. L'existence d'un box, uniquement dédié aux vêlages, permet de réduire l'exposition des animaux à la bactérie, le retrait et la destruction du placenta et des autres produits de parturition ou d'avortement afin d'empêcher leur ingestion par les carnivores domestiques et sauvages[27][32].

Le fumier étant une source de contamination, des actions ciblées sur cette source peuvent être envisagées. Le traitement chimique ou thermique du fumier pourrait être utilisé pour diminuer la charge bactérienne. L'ajout de cyanamide calcique ou de chaux au fumier contaminé pourrait être préconisé dans les troupeaux infectés [191][1].

L'épandage devrait dans l'idéal être réalisé en l'absence du vent pour éviter la propagation lointaine des microorganismes [192], à distance des habitations et sur des surfaces qui ne sont pas destinées à accueillir des animaux d'élevage dans les mois qui suivent [27].

La réforme ciblée de certains animaux identifiés comme excréteurs a été suggérée [191] [94], mais vue le coût du renouvellement, de la réforme elle-même et d'analyses pour l'identification de ces animaux, cette mesure ne peut pas être considérée comme appropriée en élevage [27].

A cause de son mode de transmission principalement aérienne, une attention particulière doit être accordée à l'introduction de nouveaux animaux dans un élevage sain, en effet un contact direct entre animaux n'est pas exigé pour

transmettre la maladie entre animaux malades et sains [188], le regroupement de plusieurs animaux à l'occasion de concours, d'estives... pose la même problématique que l'introduction, en multipliant le nombre et en diversifiant les origines des animaux concernés [27].

Dans l'étude de Taurel et al. (2011)[193], la séroprévalence de l'infection dans un troupeau semblait plus forte lorsque les animaux pouvaient avoir des contacts avec des animaux de troupeaux voisins du fait de la mitoyenneté des pâtures ou lors de pâturage en commun. Cela suggère que la proximité entre les élevages favorisait la transmission de l'infection [193].

La transmission de la fièvre Q par la voie orale par le lait n'est pas à négliger pour la santé publique même si elle est moins efficace que par la voie aérienne [141]. L'ingestion de produits laitiers non pasteurisés représente un mode de contamination mineur [194], cependant, la réduction de l'exposition aux produits laitiers frais pour la population à risque (femmes enceintes, patients souffrant de cardiopathies ou immunodéprimés) contribuerait à réduire la séroprévalence de la fièvre Q [192].

Tableau 5.1: Liste des mesures sanitaires à mettre en oeuvre dans les cheptels cliniquement atteints dans le cadre d'un plan de lutte contre la fièvre Q [195]

Niveau d'intervention	Mesures sanitaires	Effets attendus sur la limitation de la dissémination des bactéries		Efficacité attendue	Faisabilité
		Dans les élevages infectés	Autour des élevages infectés		
1 Indispensable	• Ramassage/ destruction des produits de la mise-bas (placentas et/ou avortons) • Précautions et mesures d'hygiène relatives aux pratiques obstétricales • Gestion des effluents: limitation de la production d'aérosols		X	+++ ++	+++ ++++
	<i>Selon les cas</i> : précautions lors du stockage, compostage éventuel, épandage par temps calme, enfouissement du fumier après épandage (labour)...	X	X	++++	++
2 Important	• Isolement des femelles malades	X	X	+++	++
	• Nettoyage et désinfection des locaux	X		++	+++
	• Gestion du transport des animaux		X	+	++++
3 Complémentaire	• Gestion des vecteurs animaux autres que ruminants (nuisibles, oiseaux, carnivores domestiques)	X		+	++
	• Séparation, regroupement des cheptels	X	X	+++	+
	• Précautions lors de la vente d'animaux, lors de la participation à des concours ou expositions		X	+	++++
	• Précautions concernant le matériel agricole et les véhicules		X	+	++
	• Réforme	X		+	+

5.2.Prophylaxie médicale

5.2.1.Antibiothérapie

La situation intracellulaire et plus précisément intraphagocytaire de *C.burnetii* confère à cette bactérie une résistance naturelle à un grand nombre d'antibiotiques. Le pH acide intraphagocytaire va également contribuer aux difficultés d'action de ces antibiotiques [82].

Ainsi, les familles d'antibiotiques actives contre *Coxiella burnetti* sont représentées par les tétracyclines, les macrolides et les fluoroquinolones.

En médecine vétérinaire seul l'oxytétracycline est utilisée [27], le traitement vise à réduire l'incidence clinique de la fièvre Q dans les élevages, et à limiter l'excrétion dans les sécrétions vaginales ou dans le lait [111].

L'effet des antibiotiques pour le traitement de la fièvre Q chez les animaux est peu étudié [196], et les résultats sont contradictoires, quelques études suggèrent une réduction du taux d'avortement et d'excrétion bactérienne [197] [99][198], [199] tandis que d'autres ont conclu que l'oxytétracycline ne prévient ni la survenue des avortements ni l'excrétion bactérienne [95] [200].

Selon Saegerman et al (2013) [53], les quelques résultats de recherches disponibles concernant l'utilité et l'efficacité des traitements antibiotiques chez les ruminants aboutissent tous au même constat : les objectifs de prévention de l'avortement et de diminution de l'excrétion ne sont en aucun cas atteints [53]. La possible émergence d'une antibiorésistance à la doxycycline, liée à la pression antibiotique chez le bétail, a été évoquée [201]

L'EFSA estime que le recours à l'antibiothérapie n'est pas recommandé, cette mesure étant jugée comme globalement inefficace [191].

5.2.2.Vaccination

Plusieurs vaccins ont été développés contre la fièvre Q animale (OIE 2008) [169], les plus utilisés chez l'homme et les animaux sont les vaccins dits entiers, contenant la bactérie entière inactivée au formol, d'autres contiennent des sous-

unités de la bactérie obtenues par extraction avec du chloroforme et du méthanol « CMR : Chloroform Méthanol Residu) [39].

Ces vaccins varient selon leurs procédés de préparation, leurs composition, incluant la souche et une possible combinaison de souches, et la phase de *C.burnetii* utilisée, ce dernier élément est le plus important [202].

C. burnetii existe sous 2 phases : la phase I correspondant aux *Coxiella* isolées de l'animal est la phase virulente, la phase II moins virulente, s'obtient après plusieurs passages sur culture de cellules ou sur œuf embryonné. En effet les *Coxiella* en phase II pénètrent plus facilement dans les cellules que celles qui sont en phase I mais contrairement à elles, elles ne peuvent se multiplier dans les monocytes et les macrophages et ne résistent pas aux défenses de l'animal [203]

La formation d'anticorps est faible et irrégulière et leur persistance est limitée [204]. De plus, les anticorps contre le LPS en phase II protègent mal contre la phase I [205].

Au cours de leur étude comparative entre un vaccin en phase I et un vaccin en phase II sur des chèvres, Arricau- Bouvery et al ont démontré que Le vaccin en phase I protège très efficacement les chèvres contrairement au vaccin en phase II, puisque seulement 1/17 chèvre du lot vacciné par le vaccin en phase I avorte et aucune n'excrète dans le lait. L'excrétion vaginale et fécale est très réduite aussi bien pour le nombre de chèvres qui excrètent que pour la quantité de *Coxiella* excrétées et la durée de l'excrétion. En revanche, le vaccin en phase II ne diminue ni les avortements (9/15 dans le lot vacciné avec le vaccin en phase II et 7/12 dans le lot témoin) ni l'excrétion quelle que soit la voie considérée [206].

L'utilisation de vaccin en phase I réduit considérablement l'excrétion bactérienne [207][199][208][209], cependant elle ne prévient pas l'infection, des animaux sensibles (séronégatifs non excréteurs)peuvent devenir des excréteurs [210][211]. La vaccination n'a pas d'effet sur les animaux infectés, c'est-à-dire séropositifs et/ou excréteurs avant la vaccination [212], pour les animaux gestants, la vaccination n'est pas associée à une réduction de l'excrétion bactérienne [210] [213], enfin certains auteurs s'accordent sur le fait que la vaccination est un

moyen de lutte qui doit se maintenir sur un long terme pour donner des résultats [191][208][209].

CHAPITRE 6

ETUDE SEROLOGIQUE DE LA FIERVE Q CHEZ LES BOVINS DANS LA REGION DE BEJAIA

6.1. Matériel et méthodes :

Région d'étude :

D'une superficie de 322 348 hectares pour 990 000 habitants environ, la wilaya de Bejaia est insérée entre les grands massifs du Djurdjura , les Bibanes les Babores, située sur le nord est de la région centre du pays, elle est limitée par :

- La wilaya de Jijel à l'est
- Les wilaya de Bouira et Tizi Ouzou à l'ouest
- Les wilaya de Setif et Bordj Bou Arreridj au sud
- La mer méditerranée au nord, avec une façade maritime de plus de 120 km.

Issue du découpage de 1974, la wilaya est organisée en 19 daïra et 52 communes.

Les reliefs de la wilaya se composent de trois zones bien distinctes :

- La plaine côtière, d'une étendue de 30 km de l'embouchure de l'Oued Soummam à l'ouest à l'embouchure de l'Oued Agrioun à l'est.
- La vallée de la Soummam, 80 km de long sur 2 à 4 km de large entre les deux ensembles de montagnes (Bibanes-Babores à l'est, et Akefadou-Gouraya à l'ouest)
- La zone montagneuse occupe les $\frac{3}{4}$ de la superficie avec des pentes supérieures à 25 %

En 2014, selon le service statistique de la direction des services agricoles, la wilaya de Bejaia comptait 115 910 têtes ovines, 43795 têtes caprines et 43043 têtes bovines dont 17297 vaches laitières, la production laitière a dépassé 42 900 000 litres. [**D.S.A 2015**]

L'enquête sérologique a concerné cinq communes de la vallée de la Soummam, à savoir : Sidi Aïch, Tinebdar, Tifra, Sidi Ayad et Timezrit.

L'ensemble des communes se situent sur les rives de la Soummam et présentent un climat méditerranéen doux avec une moyenne pluviométrique annuelle allant de 600 à 1100 mm. La vallée de la Soummam subit l'influence des vents dominants nord ouest (marins).

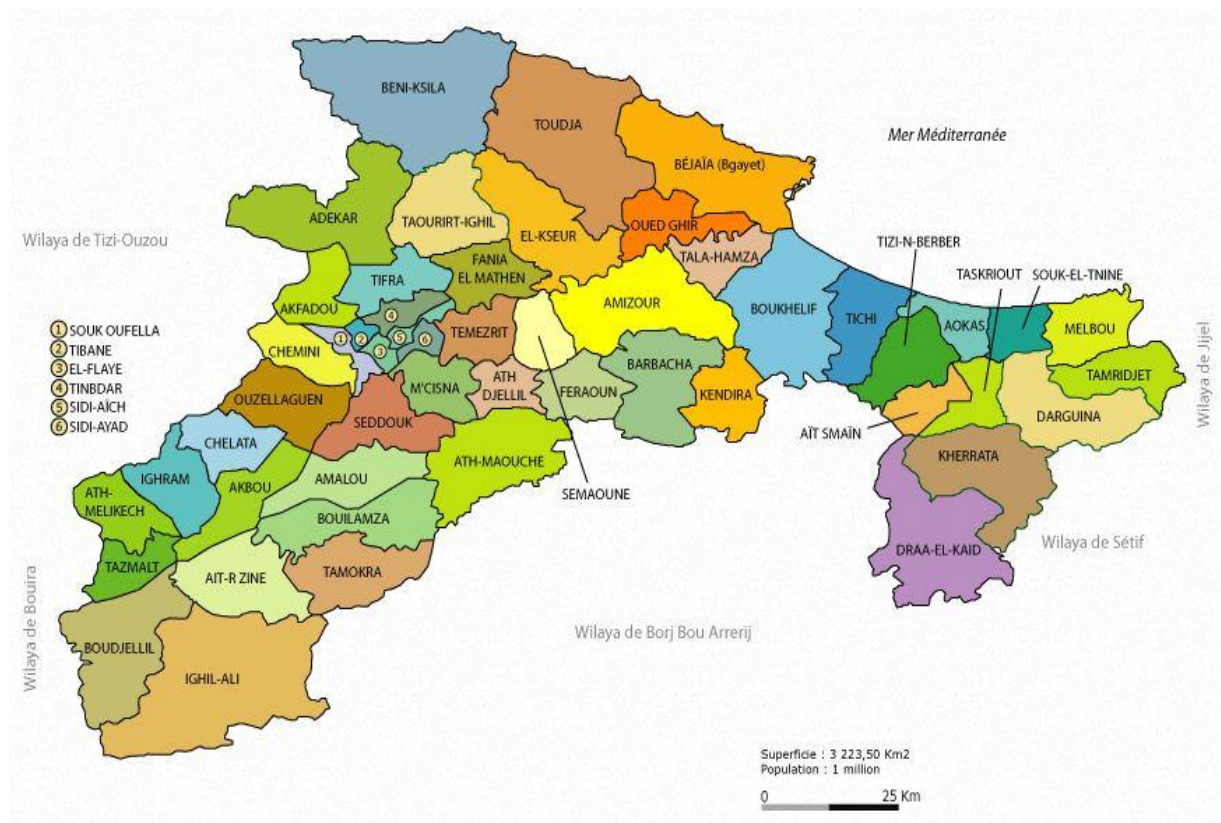


Figure 6.1 : Représentation géographique de la wilaya de Bejaia

Population étudiée :

Notre étude a touché au total 180 vaches laitières, de différents rangs de lactation, réparties sur 50 élevages, avec une taille moyenne de 6 têtes par élevage.

L'accès aux élevages est facilité par les vétérinaires praticiens privés de la région, ainsi que par l'intermédiaire des vétérinaires étatiques (subdivisions de l'agriculture et bureaux d'hygiène communaux)

Méthodes :

Echantillonnage :

La méthode d'échantillonnage utilisée est l'échantillonnage aléatoire à deux degrés :

Premier degré : Choix des élevages

Un tirage au sort est réalisé à partir de listes fournies par les services vétérinaires de la subdivision de l'agriculture, ces listes sont issues de la campagne de vaccination de l'année 2014.

Deuxième degré : Choix des animaux dans les élevages

- 1^{ère} étape :

Estimer la taille d'échantillon à étudier à partir d'un échantillon aléatoire simple

À partir de la formule $n = Z^2 \cdot (1-P) / D^2 \cdot P$

Z : Intervalle de confiance

D : précision relative

P : prévalence attendue

$n = 130$

- 2^{ème} étape : Calculer la taille on prend en considération le type d'échantillon

$N = m \cdot n' = n \cdot CI$

CI : coefficient d'inflation

$CI = 1 + pm$

P : coefficient d'hétérogénéité estimé à partir de degré de contagiosité de la maladie ($P = 0,1$ prévalence de la maladie intra-élevage)

Alors $CI = 1 + pm = 1 + 0,1 \times 4$ (4 le nombre de vaches à tirer par élevage).

$N = n \cdot CI = 130 \cdot 1,4 = 182$

Et $n' = 182/4 = 46$

Sélection des animaux :

Le choix de la région est justifié par la forte concentration des élevages bovins, en effet, les communes touchées par notre étude sont situées à la périphérie de la vallée de la Soummam et qui comptent de vastes surfaces à vocation agricole facilitant l'élevage bovin.

Le choix des élevages laitiers est déterminé par le fait que les bovins d'engraissement ne séjournent pas longtemps dans les étables, et que la maladie touche beaucoup plus les femelles mises à la reproduction par rapport aux femelles non encore pubères.

De notre étude sont écartés donc les génisses et les mâles, et ne sont retenues que les vaches laitières.

La période de notre étude s'est étalée de Février à Mai 2015.

Prélèvements :

Des renseignements concernant des informations générales sur l'élevage, les pratiques d'élevages, des informations sur chaque vache ayant fait l'objet d'un prélèvement, sont recueillis à l'aide de fiches de commémoratifs préalablement préparées et remplies après chaque visite.

Les prélèvements sont réalisés par nous même, ou par le vétérinaire soignant, en notre présence, et ce, après l'accord du propriétaire.

Des tubes secs sous vides (type Vacutainer) préalablement marqués ont servi à prélever 5 ml de sang veineux au niveau de la veine jugulaire, les tubes sont acheminés sous couverture du froid jusqu'au cabinet, laissés décanter 24h ensuite centrifugés à raison de 3500 tours/ minute durant 10 minutes, les sérums séparés sont ensuite mis dans des eppendorf et stockés à $- 20^{\circ}\text{C}$ jusqu'au moment de l'analyse.

Analyse sérologique :

L'analyse sérologique a été réalisée en Juin 2015 au niveau du laboratoire de recherche des biotechnologies liées à la reproduction animale de l'institut des sciences vétérinaires de l'université de Blida, et ce, selon les instructions du fabricant.

Un kit pour la détection d'anticorps spécifiques de *Coxiella burnetii* par la technique ELISA indirecte a été utilisé (ID Screen ® Q fever Indirect Multi-species)

Description et principe du kit :

Les cupules sont sensibilisées avec une souche *Coxiella burnetii* phases I et II, isolée en France à partir du placenta d'un avortement bovin.

Les échantillons à tester et les contrôles sont distribués dans les cupules. Les anticorps spécifiques de *Coxiella burnetii*, s'ils sont présents, forment un complexe antigène-anticorps.

Après lavage, un conjugué anti-multi-espèce marqué à la peroxydase (HRP) est distribué dans les cupules. Il se fixe aux anticorps, formant un complexe antigène-anticorps-conjugué-HRP.

Après élimination du conjugué en excès par lavage, la réaction est révélée par une solution de révélation (TMB).

La coloration qui en résulte est liée à la quantité d'anticorps spécifiques présents dans l'échantillon à tester :

- En présence d'anticorps dans l'échantillon, il apparaît une coloration bleue qui devient jaune après blocage.
- En l'absence d'anticorps dans l'échantillon, il n'apparaît pas de coloration.

La lecture est réalisée à 450nm.

Mode opératoire :

- Ramener tous les réactifs à température ambiante (21 °C ± 5°C) avant l'emploi et les homogénéiser par retournement ou au Vortex.
- Distribuer :

- 90 µl de Tampon de dilution 2 dans chaque puits
- 10 µl de Contrôle Négatif dans les cupules A1 et B1.
- 10 µl de Contrôle Positif dans les cupules C1 et D1.
- 10 µl de chaque échantillon à tester dans les cupules restantes.
- Incuber 45 min ± 4 min à 21°C (± 5°C).
 - Vider les puits. Laver 3 fois chaque cupule avec environ 300 µl de Solution de lavage.
 - Éviter le dessèchement des cupules entre les lavages.
 - Préparer le Conjugué 1X en diluant le Conjugué 10x au 1/10^{ème} en tampon de dilution 3.
 - Distribuer 100 µl de Conjugué 1X dans chaque cupule.
 - Incuber 30 min ± 3 min à 21°C (± 5°C).
 - Vider les puits. Laver 3 fois chaque cupule avec environ 300 µl de Solution de lavage.
 - Distribuer 100 µl de Solution de révélation dans chaque cupule.
 - Incuber 15 min ± 2 min à 21 °C (± 5°C) à l'obscurité.
 - Distribuer 100 µl de Solution d'arrêt dans chaque cupule pour arrêter la réaction.
 - Mesurer et enregistrer les densités optiques à 450 nm.

Réalisation du test :

Préparation des échantillons :

Les réactifs et les prélèvements ont été portés à température ambiante avant la réalisation du test



Figure 6.2 : Echantillons et réactifs à température ambiante avant la réalisation du test

- Distribution de 90 μ l de Tampon de dilution 2 dans chaque puits.
- Puis distribution de 10 μ l de Contrôle Positif dans les cupules A1 et B1
- Ensuite distribution de 10 μ l de Contrôle Négatif dans les cupules C1 et D1
- Enfin distribution de 10 μ l de chaque échantillon à tester dans les cupules restantes
- L'Homogénéisation s'est faite par agitation douce manuelle

Incubation :

Les plaques sont incubées à 21°C durant 45 minutes.



Figure 6.3 : Incubation des plaques à 21°C

Lavage :

Préparation de la solution de lavage :

Préparer la Solution de lavage (1X) par dilution au 1/20^{ème} de la Solution de lavage (20X) dans de l'eau distillée puis réalisation de 03 lavages automatiquement avec un volume de 300 μ L par cupule.

Préparation du conjugué :

Dilution du conjugué concentré au 1/10^{ème} dans le diluant du conjugué (10 ml est nécessaire par plaque, soit 1 ml de conjugué concentré dilué dans 9 ml de diluant du conjugué). Après préparation du conjugué on distribue 100 μ l de solution dans chaque cupule avant de faire incubation de 30 minutes à 21°C, suivie d'un lavage de la plaque.

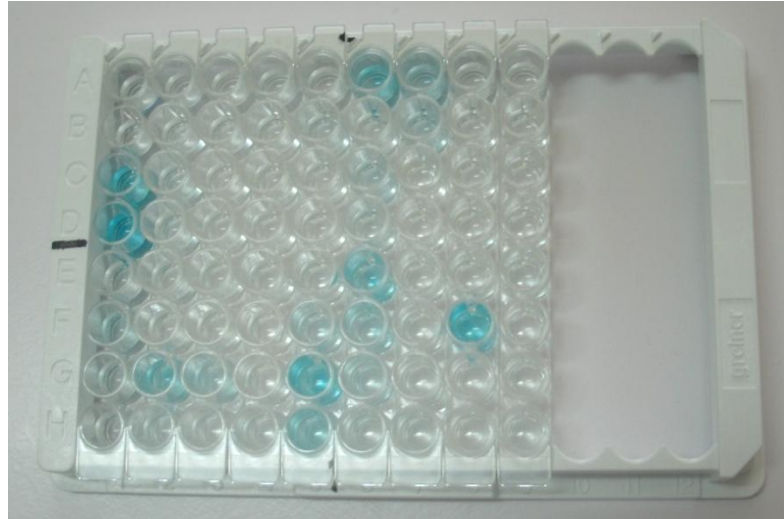


Figure 6.4 : Aspect d'une plaque après l'ajout du conjugué

Révélation :

Ajout du substrat:

Distribution de 100 μ l de la Solution de révélation dans chaque cupule, homogénéiser en tapotant légèrement la plaque à la main et refaire une dernière incubation pendant 15 minutes à 21 °C.

Ajout de la solution d'arrêt :

Distribuer 100 μ l de la solution d'arrêt dans chaque cupule et homogénéiser en tapotant légèrement la plaque à la main.

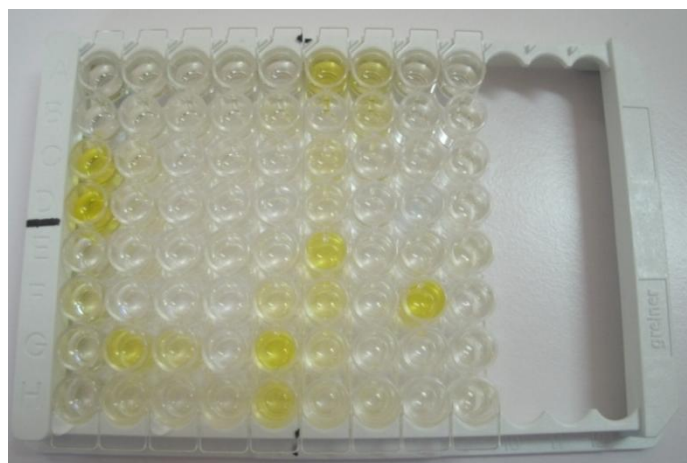


Figure 6.5 : Aspect d'une plaque après l'ajout du substrat de révélation
Lecture :

Les densités optiques (DO) des échantillons sont mesurées à 450nm à l'aide d'un lecteur, puis les résultats sont automatiquement imprimés à l'aide d'une imprimante reliée au lecteur.

Résultats et interprétation :

Pour chaque échantillon on doit calculer le pourcentage S/P c'est à dire $S/P\% = DO_{\text{échantillon}} / DO_{\text{control positif}} \times 100$

Tableau 6.1 : Interprétation des résultats selon le pourcentage S/P

Résultat	Statut
$S/P\% \leq 40\%$	Négatif
$40\% < S/P\% \leq 50\%$	Douteux
$50\% < S/P\% \leq 80\%$	Positif
$S/P\% > 80\%$	Fortement positif

Le pourcentage S/P % a été calculé pour chaque échantillon testé puis l'interprétation de chaque résultat est faite selon le tableau ci-dessus. (cf annexe)

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel STATISTICA V.6®. Un teste de Khi2 de Pearson a été utilisé pour rechercher des liens entre les différents paramètres étudiés d'un côté et le résultat positif à la sérologie de l'autre.

6.2.Résultats :

6.2.1. Séroprévalence de la fièvre Q (individuelle et troupeau) :

Au total, 180 sérums de vaches laitières ont été analysés par la technique ELISA. Le tableau 6.2 résume les résultats de la séroprévalence individuelle et la séroprévalence troupeau.

Tableau 6.2 : Résumé des résultats de l'étude

	Séropositifs	Total
Nombre d'animaux	19	180
Prévalence individuelle	10,55% [6,06%-15,03%]	
Nombre de troupeaux	11	50
Prévalence troupeaux	22% [10,53%-33,46%]	

Sur les 180 sérums analysés, 19 sérums se sont révélés positifs et 161 négatifs, les sérums testés positifs proviennent de 11 élevages, et les sérums testés négatifs proviennent de 39 élevages. Le taux de la prévalence individuelle de la fièvre Q est donc estimé à 10,55%, avec l'intervalle de confiance à 95 % elle est de 6,06% à 15,03%. Le taux de prévalence troupeau est estimé à 22%, avec un intervalle de confiance à 95% elle est de 10,53% à 33,46 %.

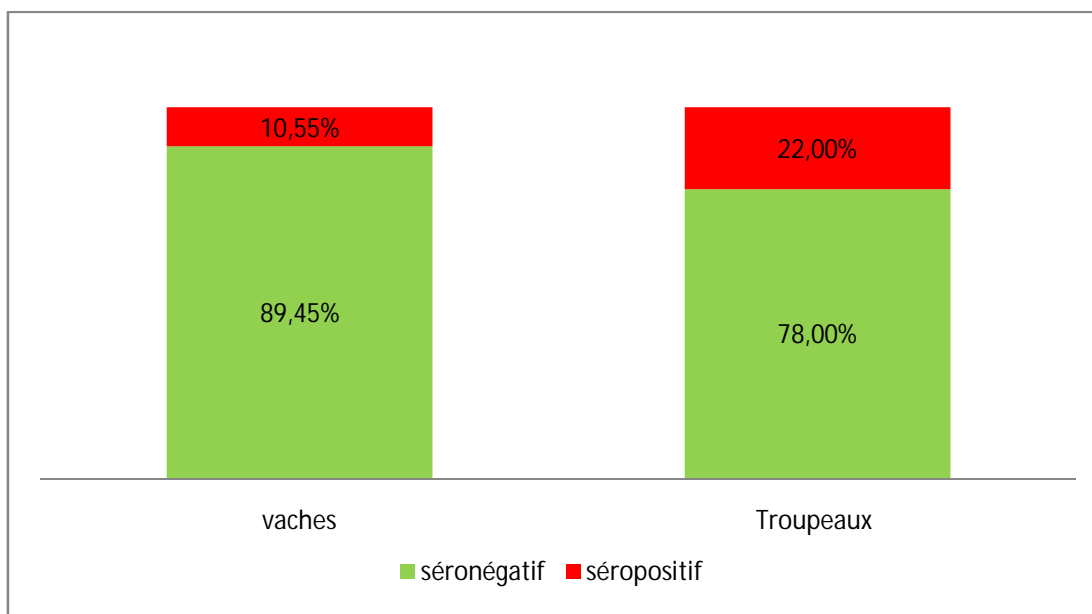


Figure 6.6: Représentation graphique des séroprévalences(individuelle et troupeau)

6.2.2. Séroprévalence troupeau selon la taille de l'élevage :

Le Tableau 6.3 résume la répartition des troupeaux séropositifs selon la taille de l'élevage.

Tableau 6.3 : Répartition des cas positifs selon la taille du troupeau

	Nombre d'élevages	Nombre d'élevages positifs	Prévalence troupeau (%)
≤ 5	27	3	11,11%
6-9	13	3	15,38 %
≥10	10	5	50 %
Total	50	11	22 %

Notre enquête a révélé que la séropositivité vis-à-vis *Coxiella burnetii* dans les élevages avec un effectif de cinq têtes ou moins (≤ 5) est de 11,11% , pour les élevages possédant entre 6 et 9 têtes elle est de l'ordre de 15 ,38 %, et pour ceux qui comptent 10 têtes ou plus, elle de est 50 %

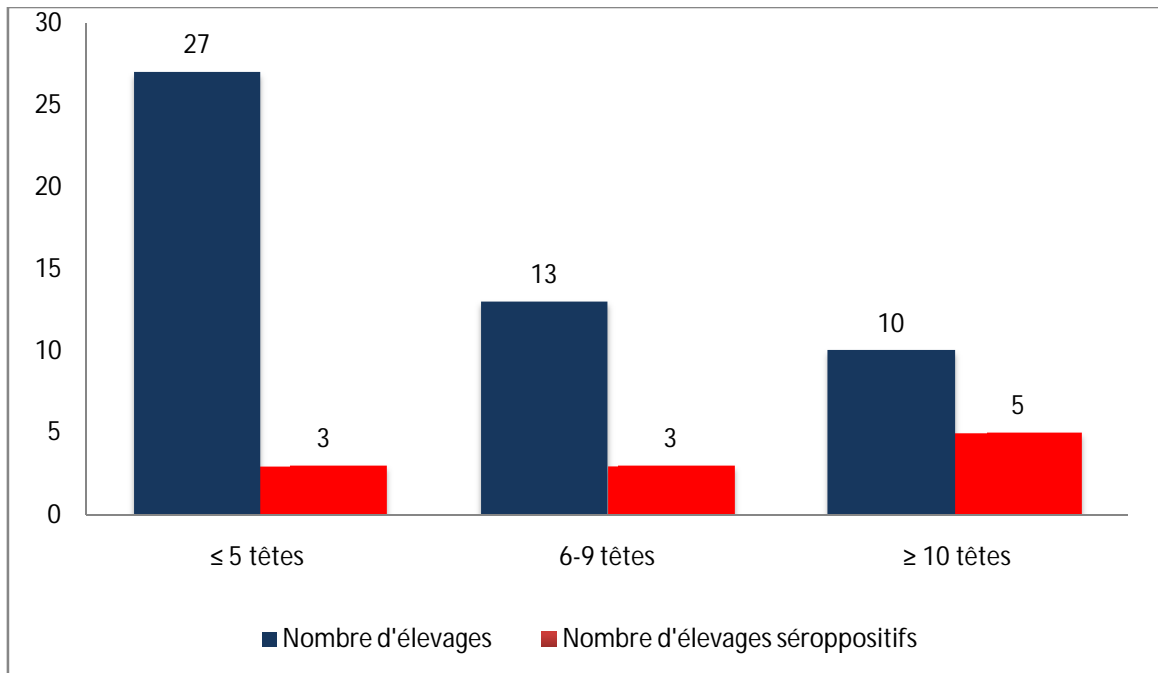


Figure 6.7: Représentation graphique de la répartition des cas positifs selon la taille de l'élevage

L'analyse statistique ne montre pas de lien significatif entre la taille de l'élevage et le résultat positif à la sérologie. (Tableau I, Appendice D)

6.2.3. Séroprévalence individuelle selon la taille de l'élevage :

Le tableau 6.4 résume la répartition des cas séropositifs selon la taille de la taille de l'élevage.

Tableau 6.4 : répartition des cas positifs (individuels) selon la taille du troupeau

Taille du troupeau	Nombre d'animaux positifs	Nombre d'animaux	Prévalence
≤ 5	4	65	6,15%
6-9	3	59	5,08 %
≥10	12	56	21,42 %
Total	19	180	10,55 %

Notre étude a révélé que 6,15% des vaches issues d'élevages comptant cinq têtes ou moins (taille ≤ 5) sont séropositives; pour les élevages dont la taille se situe entre 6 et 9 têtes 5,08% sont séropositives, et pour ce qui est des élevages dont la taille est égale ou dépasse 10 têtes (taille ≥ 10), la séroprévalence est de 21,42%.

Les analyses statistiques montrent l'absence de lien entre le résultat positif à la sérologie et la taille de l'élevage (Tableau II, Appendice D).

6.2.4. Séroprévalence individuelle selon les troubles de la reproduction :

Le tableau 6.5 résume la séroprévalence de la fièvre Q selon l'existence d'antécédents de troubles de la reproduction (avortement, métrites, repeat breeding, rétention placentaire).

Tableau 6.5 : Séroprévalences individuelles selon les antécédents de troubles de la reproduction

	Nombre de vaches	Nombre de vaches séropositives	Prévalence %
Historique d'avortement	21	2	9,52%
Historique de métrites	74	16	21,61%
Historique de repeat breeding	120	17	14,16%
Historique de rétention placentaire	26	6	23,07%

Notre étude a révélé que 9,52% des vaches ayant avorté, 21,51% des vaches ayant un historique de métrite, 14,16% de celles ayant un historique de repeat breeding, et 23,07 % de celles ayant un historique de rétention placentaire ont un résultat positif à l'ELISA.

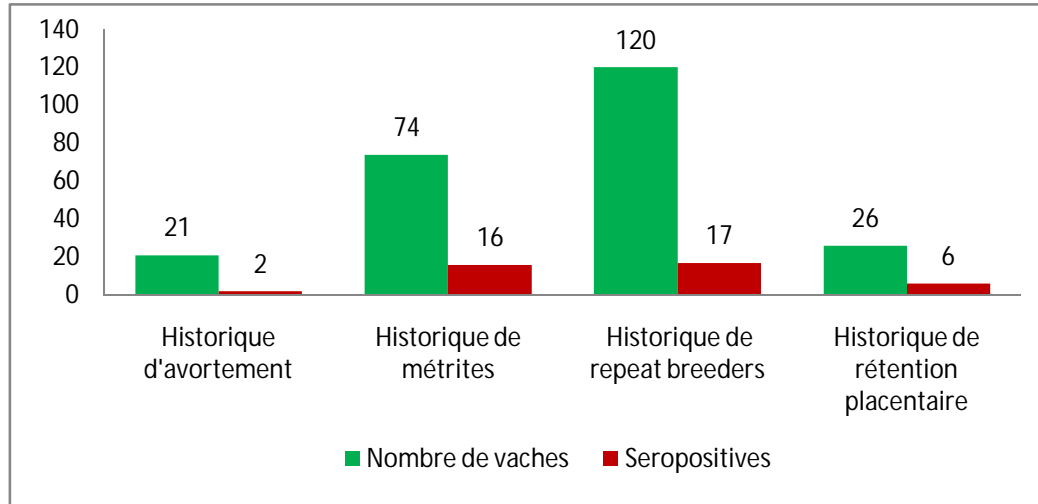


Figure 6.8 : Représentation graphique de la répartition des cas séropositifs selon les antécédents de troubles de la reproduction.

Les analyses statistiques montrent l'existence d'un lien significatif entre le résultat positif à la sérologie et la présence d'historique de métrite et de repeat breeding (Tableaux III et IV, Appendice D), cependant, aucun lien significatif n'existe entre le résultat positif à la sérologie, l'existence d'historique d'avortement et de rétention placentaire (Tableaux V et VI, Appendice D).

6.2.5. Séroprévalence troupeaux selon d'autres facteurs de risque :

Le tableau 6.6 résume la séroprévalence de la fièvre Q selon quelques facteurs de risque (introduction de nouveaux animaux, cohabitation des bovins avec les petits ruminants et promiscuité avec les carnivores domestiques).

Tableau 6.6 : Répartition des cas positifs selon certains facteurs de risque

	Nombre d'élevages	Nombre d'élevages séropositifs	Prévalence
Introduction de nouveaux animaux	28	7	25 %
Cohabitation avec des petits ruminants	24	5	20,83 %
Promiscuité avec des carnivores domestiques	40	9	22,5 %

La proportion d'élevages séropositifs vis-à-vis de la fièvre Q est de 25% pour les élevages observant l'introduction de nouveaux animaux, elle est de 20,83% pour les élevages bovins cohabitant avec des élevages de petits ruminants; pour les élevages ayant une promiscuité avec les carnivores domestiques, le taux de séropositivité est de 22,5%

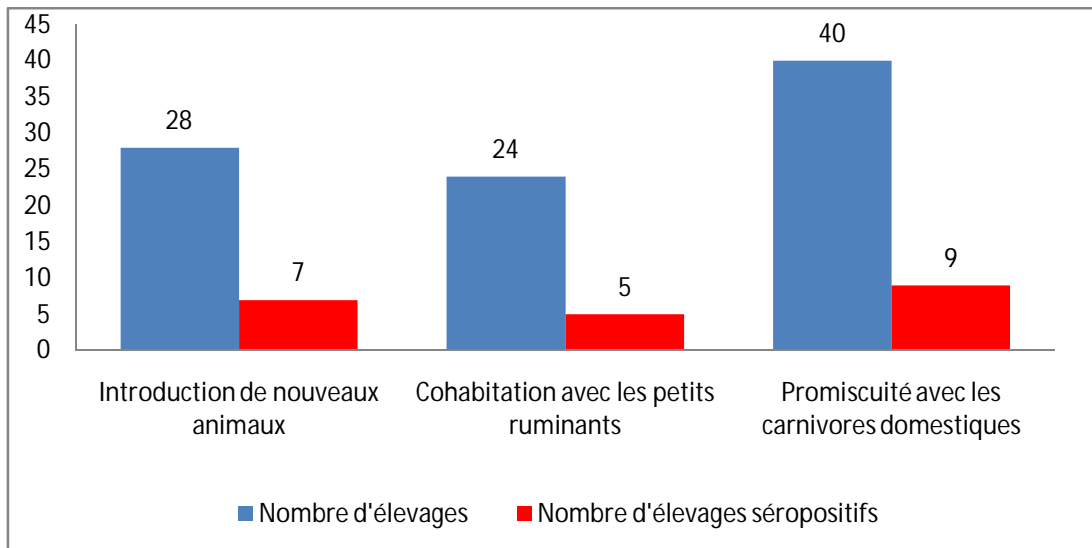


Figure 6.9 : Représentation graphique de la répartition des cas séropositifs dans les élevages selon certains facteurs de risque

Les analyses statistiques ne montrent pas de liens significatifs entre le résultat positif à la sérologie d'une part, et l'introduction de nouveaux animaux, la cohabitation avec les petits ruminants, et la promiscuité avec les carnivores domestiques d'autre part. (Tableaux VII, VIII, IX, Appendice D).

Il est aussi important de noter que :

- Aucun élevage ne dispose de box de vêlage,
- Aucune mesure spécifique (de nettoyage ou de désinfection, ou d'isolement) n'est prise lors de la survenue d'un avortement
- Les produits de parturition ou d'avortements ne sont en aucun cas détruits, ils sont jetés dans la nature ou évacué avec le fumier.
- Le lait de tous les élevages est destinés aux laiteries, néanmoins, les éleveurs et leurs familles consomment du lait cru et en distribuent à leurs proches et voisins.

6.3. Discussion :

Une grande variation concernant les résultats des études de la séroprévalence de la fièvre Q chez les bovins, tant sur le plan individuel que sur le plan troupeau, est rapportée par la littérature.

Le contexte de ces études observe aussi des variations, en effet, la fièvre Q est recherchée pour différents objectifs :

- En tant que zoonose parmi d'autres pouvant être transmise à l'homme,
- En tant qu'agent responsable d'avortements ou de troubles de la reproduction chez les ruminants,
- Elle est aussi recherchée pour déterminer le statut épidémiologique des élevages bovins vis-à-vis de l'infection par *C.burnetii*, et l'étude des modalités et des voies de l'excrétion bactérienne,
- Enfin, pour étudier l'efficacité des mesures de prévention et de contrôle de cette maladie.

6.3.1. Séroprévalence individuelle :

Au terme de notre étude, nous avons enregistré une séroprévalence individuelle de l'ordre de 10,55% [6,06- 15,03], sur 180 sérums analysés, 19 se sont révélés positifs.

Nos résultats sont proches de ceux obtenus par KHALILI et al (2009) [214] qui ont rapporté une séroprévalence individuelle de 10,75% dans leur étude menée en Iran, et de ceux obtenus chez les vaches laitières par MCCAUGHEY et al,(2009) [215] qui ont enregistré une séroprévalence de l'ordre de 10,4 % au nord de l'Irlande. HONG-BO NI et al (2011) [216] dans leur étude menée en Chine ont enregistré une séroprévalence de 10,1%. Le test utilisé dans ces études est l'ELISA.

La séroprévalence obtenue dans notre étude paraît inférieure à celle rapportée par Rodriguez et al (2010) [217], qui ont rapporté une séroprévalence de 12,2% aux îles Canaris, cette différence pourrait être expliquée par le caractère endémique de la maladie aux Îles Canaris, en effet, la séroprévalence chez les

ovins et les caprins rapportée par cette même étude sont de l'ordre de 60,4% et 31,7% respectivement, tandis que la séroprévalence enregistré chez l'homme est de 21,5% [218].

De même, Dean et al (2013)[219] dans leur étude menée au nord du Togo ont rapporté une séroprévalence de 14,8% qui est supérieure à celle que nous avons enregistré, cette différence pourrait être expliquée par les pratiques d'élevages, en effet les auteurs ont mené leur étude dans 25 villages où les animaux étaient concentrés, de plus la transhumance pratiquée par les populations locales et les contacts rapprochés entre animaux peuvent contribuer à la propagation de la maladie.

El Andaloussi et al (2015) [220] ont rapporté une séroprévalence de 16,21% dans leur étude menée en Tunisie qui est nettement supérieure à la nôtre, cette différence pourrait être attribuée au nombre d'élevages bovins concernés par cette étude, en effet, l'étude d'El Andaloussi et al a touché 9 élevages bovins, la présence des anticorps anti-*Coxiella* a été mise en évidence dans 8 élevages. L'inclusion de plus d'élevages dans l'étude pourrait fournir un aperçu plus précis quant à la distribution de la maladie et sa fréquence.

Il faut cependant noter que la fréquence de la maladie varie d'une région à l'autre (et d'une période à l'autre au sein du même pays), en effet, SENAY et al (2006) [221] ont enregistré une séroprévalence de 9,56% chez les bovins dans l'est de la Turquie, par contre GAZAYAGCI et al (2010) [77] ont rapporté une séroprévalence de 12,4% au centre du pays, de plus, la séroprévalence dans la même région peut varier d'une période à l'autre, c'est le cas par exemple au nord-est de la Chine où Hong-Bo Ni et al [216] ont rapporté une séroprévalence de 10,1% en 2011, par contre Cong et al [222] ont rapporté une séroprévalence de 24,9% en 2015.

6.3.2. Séroprévalence troupeau :

A l'issue de notre étude, nous avons enregistré une séroprévalence troupeau de 22%, en effet, des anticorps anti-*Coxiella* sont détectés dans 11 élevages parmi les 50 concernés par la présente étude.

Un élevage est considéré comme séropositif si, au minimum, une vache appartenant à cet élevage fournit un résultat positif à l'ELISA.

Nos résultats sur l'échelle troupeau sont proches de ceux obtenus par Paiba et al (1999) [223] au Royaume Uni qui ont enregistré une séroprévalence troupeau de 21,2 %, les auteurs ont recherché les anticorps spécifiques dans le lait de mélange par la technique ELISA.

Nos résultats sont cependant supérieurs à ceux qui sont obtenus par Khalili et al (2009) [214] en Iran, ces auteurs ont enregistré une séroprévalence troupeau de l'ordre de 16,6%, cette différence pourrait être justifiée par le nombre d'élevages inclus dans l'étude de Khalili et al, en effet, 12 élevages seulement étaient concernés par cette enquête.

Nos résultats sont inférieurs à ceux enregistrés par McCAUGHEY et al (2010)[215] , en effet, la séroprévalence troupeau dans les élevages bovins laitiers rapportés par ces auteurs est de 64,5 %.

Saegerman et al (2013) [224] ont rapporté une séroprévalence de 57,8% dans leur étude menée en Belgique, les auteurs ont procédé à l'analyse de lait de mélange par la technique ELISA.

Des taux de séroprévalence troupeaux variables sont rapportés par la littérature, ces fluctuations pourrait être dues aux techniques utilisées, en effet, se baser sur les résultats de la sérologie pour déterminer la séroprévalence troupeau pourrait induire en erreur, surtout dans le cas de grands élevages, ainsi un statut faussement négatif pourrait être attribué à l'élevage, il en est de même pour la méthode PCR, des animaux séropositifs mais non excréteurs pourraient donner un faux statut de l'élevage. L'idéale serait d'associer deux méthodes, la recherche d'anticorps dans le lait de mélange pour économiser le temps et les moyens, et la recherche de l'ADN bactérien dans le lait de mélange pour déterminer les élevages excréteurs. Cette méthode (association de l'ELISA sur lait de mélange et de la PCR) est de plus en plus utilisée pour les études épidémiologiques de la fièvre Q.

6.3.3. Séroprévalence en fonction de la taille de l'élevage :

A l'échelle troupeau, notre enquête a révélé que la séropositivité vis-à-vis de *Coxiella burnetii* dans les élevages avec un effectif de cinq têtes ou moins (≤ 5) est de 11,11%, pour les élevages possédant entre 6 et 9 têtes elle est de l'ordre de 15,38 %, et pour ceux qui comptent 10 têtes ou plus, elle est de 50 %.

Notre étude a révélé que 6,15% des vaches issues d'élevages comptant cinq têtes ou moins (taille ≤ 5) sont séropositives ; pour les élevages dont la taille se situe entre 6 et 9 têtes 5,08% sont séropositives, et pour ce qui est des élevages dont la taille est égale ou dépasse 10 têtes (taille ≥ 10), la séroprévalence est de 21,42%.

Les analyses statistiques n'ont pas montré d'association significative entre la taille de l'élevage et les résultats de la sérologie.

Certaines enquêtes ont étudié le lien entre la taille de l'élevage et les résultats de la sérologie, et les résultats de ces enquêtes sont variables.

McCaughey et al (2010) [215] dans leur étude menée en Irlande ont rapporté une séroprévalence troupeau plus élevée dans les grands élevages (taille de l'élevage supérieure à 100 têtes) par rapport aux élevages moyens (taille de l'élevage comprise entre 50 et 100 têtes) et aux petits élevages (taille ne dépassant 50 têtes), les prévalences sont de l'ordre de 78,1%, 60 % et de 31,8% pour les grands, les moyens et les petits élevages respectivement. Les mêmes observations concernant la séroprévalence individuelle ont été enregistrées, les séroprévalences individuelles sont de l'ordre de 12,5%, 10,2% et de 3,4% pour les grands, les moyens, et les petits élevages respectivement.

Ces résultats convergent avec ceux rapportés par RYAN et al (2010) [225] et Agger et al (2010) [226], Paul et al (2012) [227], ces derniers ont conclu que la séroprévalence est plus élevée dans les grands élevages par rapport aux petits, dans ces trois études une association significative a été observée entre la taille de l'élevage et la présence d'anticorps anti-*Coxiella* dans le lait de mélange détectés par la technique ELISA.

Cependant Taurel et al (2011) [193] dans leur étude réalisée en France sur 100 élevages laitiers (connus d'être naturellement et cliniquement atteints de la fièvre Q), ont rapporté que la séroprévalence de la fièvre Q dans les troupeaux dont la taille est inférieure à 46 têtes était plus élevée par rapport aux troupeaux dont la taille dépasse 46 têtes (50% vs 41 %), aucune association significative n'est observée entre la taille du troupeau et les résultats de la sérologie, Taurel et al (2011) estiment que la probabilité que les animaux soient infectés est plus grande lorsque la taille de l'élevage est petite.

6.3.4. Séroprévalence de la fièvre Q chez les vaches ayant un historique d'avortement :

Chez les bovins, l'expression clinique suite à l'infection par *Coxiella burnetii* est rare, et elle a été souvent associée aux avortements sporadiques et à la mortinatalité et la naissance de veaux chétifs, suivis de rétablissement sans complications [228].

En Algérie peu de données sont disponibles concernant l'épidémiologie des avortements infectieux, selon Dechicha et al (2010), le manque de données et d'informations relatives à la fréquence et aux causes des avortements dans nos élevages est dû au fait que la déclaration n'est pas obligatoire et que le diagnostic de laboratoire est difficile à cause du manque de fonds et d'équipements appropriés [8].

Khaled et al (2013) dans leur enquête menée auprès des éleveurs rapportent que les avortements sont plus fréquemment observés chez l'espèce ovine (56%) suivie par l'espèce caprine (34%), et en dernière place vient l'espèce bovine (10%) [229].

Dans notre étude, 21 vaches avaient un historique d'avortement (21/180), parmi lesquelles 2 vaches se sont révélées séropositives vis-à-vis *C.burnetii*, ce qui nous amène à déduire que la séroprévalence de la fièvre Q en fonction de la présence des antécédents d'avortement est de 9,52%. Les analyses statistiques n'ont pas montré de lien significatif entre le résultat positif à la sérologie et l'existence d'historique d'avortement ($p = 0,86$)

La recherche de *C.burnetii* comme agent d'avortement a fait l'objet de quelques études en Algérie, Dechicha et al (2010) [8] dans leur étude menée dans la région de la Mitidja ont rapporté une séroprévalence de 29 %, dans une autre étude menée à l'ouest dans la région de Tiaret, Abdelhadi et al (2015) [230] ont enregistré une séroprévalence de 23,89% ; dans l'est Algérien, Bouaziz et Tainturier (2009) [9] ont estimé la séroprévalence de la fièvre Q à 20,8% parmi 183 femelles ayant avorté.

Nos résultats paraissent inférieurs à ceux rapportés par les trois études précédemment citées, ceci peut être expliqué par le fait que ces études avaient comme objectif la détermination de la séroprévalence des agents infectieux responsables d'avortement, et qu'elles étaient réalisées uniquement sur des animaux ayant avorté ou dans des élevages ayant connu des avortements, ce qui n'est pas le cas dans notre étude, l'avortement n'a pas fait l'objet d'un critère d'inclusion dans l'étude.

Hang Bo Ni et al (2010) [216] dans leur étude menée en Chine ont enregistré une séroprévalence de la fièvre Q de l'ordre de 10,1% parmi les vaches ayant un historique d'avortement, Senay et al (2006) [221] ont rapporté une séroprévalence de 22,6% chez des vaches avec antécédents d'avortement en Turquie, Dean et al (2013) [219] ont conclu à l'issue de leur étude menée au Togo que la séroprévalence de la fièvre Q chez les vaches ayant un historique d'avortement est de 16%.

Dans une étude menée en Italie par Cabassi et al (2006)[231], un groupe de 650 vaches avec un historique d'avortement, et un autre groupe témoin de 600 vaches sans historique d'avortement ont été soumis à des analyses sérologique (ELISA) pour la recherche d'anticorps anti *C.burnetii*, les résultats ont révélé un taux de séropositivité de 44,9% chez les vaches avec historique d'avortement contre 22% au sein du groupe témoin. Une différence statistiquement significative a été observée entre les deux groupes [231]. Vidic et al (1990) [232] ont enregistré une séroprévalence significativement plus élevée ($p < 0,05$) de la fièvre Q parmi les vaches ayant avorté par rapport aux vaches témoins (19,4 % vs 9,5 %), ce qui n'est pas le cas de Hassig et Lubsen (1998) [233] qui n'ont pas observé de

différence significative entre la séroprévalence des vaches ayant avorté et la séroprévalence de vaches témoins (16,7 vs 16,8).

La survenue de plusieurs avortements dans le troupeau peut laisser suspecter une atteinte du troupeau par une maladie abortive contagieuse, et l'examen des annexes ou de l'avorton peut orienter le diagnostic vers une fièvre Q, mais à cause de l'absence de lésions pathognomoniques [45] et de la persistance des anticorps plusieurs mois, voire des années après l'infection [165], l'attribution d'un avortement à *C.burnetii* est donc difficile.

Dans son étude menée sur des vaches ayant avorté, Guatteo et al (2012) [118], ont associé deux méthodes, l'ELISA pour la détection des anticorps dirigés contre *C.burnetii* et la PCR pour la détection de la bactérie, dans les 24 heures suivant l'avortement, toutes les vaches (n=24) ont fourni un résultat positif aux analyses PCR réalisées sur le mucus vaginal, et uniquement 9 vaches /24 se sont révélées séropositives, les auteurs ont confirmé l'existence de vaches ayant avortanté excrétrices de *C.burnetii* mais séronégatives, et ont déduis le manque de sensibilité de l'ELISA dans ce cas [118].

D'autres informations relatives aux troubles de la reproduction dans les élevages visités ont été collectées ; ces informations concernent l'existence d'antécédents de métrites, de rétention placentaire et de repeat breeding.

6.3.5. Séroprévalence de la fièvre Q chez les vaches ayant un historique de métrite :

Dans notre étude 74 vaches / 180 avaient des antécédents de métrites, parmi les vaches ayant des antécédents de métrites, 16 se sont révélées séropositives vis-à-vis *C.burnetii* (16/74), le taux de vaches séropositives avec historique de métrites est de 21,61%.

La séroprévalence de la fièvre Q est significativement plus élevée chez les vaches ayant des antécédents de métrites par rapport aux vaches sans antécédents de métrites ($p=0,00000$)

Au cours de notre enquête, nous avons constaté que les éleveurs portaient une attention particulière à cette pathologie, en effet, la majorité d'entre eux

constatent par eux-mêmes la présence de flocons de pus dans la glaire cervicale au cours des chaleurs, d'autres l'apprennent au moment de l'insémination artificielle par l'intermédiaire des vétérinaires ou des techniciens inséminateurs, le préjudice économique que peut engendrer une métrite pousse les éleveurs à apprendre sa détection et les incite à entreprendre un traitement précoce.

Certains auteurs ont rapporté une séroprévalence élevée de *C.burnetii* parmi les vaches ayant un antécédent de métrites, en effet, Tainturier (1987) [234] a identifié des vaches séropositives *vis-à-vis C.burnetii* dans 58,6% (41/70) des élevages bovins présentant des problèmes de métrites récurrentes ; To el al (1998) [137] ont rapporté une prévalence de 60% par immunofluorescence indirecte, alors que celle obtenue des années auparavant sur des animaux a priori sains était de 36%, Martinov (2008) [235] dans son étude a rapporté un taux de 22,36% en Bulgarie ; cependant certains auteurs estiment que *C.burnetii* ne serait pas une cause majeure de métrites chez les bovins, en effet, dans leur étude menée dans des troupeaux laitiers néerlandais où l'infection à *Coxiella burnetii* était ou avait été présente, sur les 45 contenus utérins prélevés sur des vaches ayant une métrite, Muskens et al. (2011) [135] ont enregistré un seul résultat positif par RT-PCR et la bactérie n'était pas retrouvée après mise en culture des contenus utérins.

6.3.6. Séroprévalence de la fièvre Q chez les vaches ayant un historique de repeat breeding :

Dans notre étude, une séroprévalence de la fièvre Q de l'ordre de 14,16% (17/120) a été enregistrée parmi les vaches repeat breeders, cette séroprévalence est significativement plus élevée par rapport à celle des vaches ne présentant pas de repeat breeding (p=0,02).

Il faut cependant signaler que le problème des repeat breeding est très fréquent dans nos élevages, 120 vaches parmi les 180 (66,66%) ayant fait l'objet de prélèvements sanguins dans notre enquête avaient déjà manifesté des échecs à l'insémination artificielle, c'est un problème qui doit être étudié pour déterminer les raisons de cette fréquence élevée, et pour pallier aux pertes économiques engendrées.

Saegerman et al (2013) [224] ont constaté que le syndrome des repeat breeding est plus fréquent dans les élevages séropositifs vis-à-vis la fièvre Q que dans les élevages séronégatifs (29,3% vis 16,66%), To et al (1998) [137] ont rapporté un taux de séropositivité de 58% vis-à-vis *C. burnetii* parmi les vaches infertiles, Vaidya et al (2010) [78] ont enregistré un taux de seropositivité de 11,36% parmi les vaches présentant des troubles de la reproduction, entre autres avortement, repeat breeding, rétention placentaire et métrites, cependant, Selon Literak et Kroupa (1998) [236], l'infection à *Coxiella burnetii* n'altère pas les performances de reproduction. En effet, dans des troupeaux de vaches laitières, en République Tchèque, la séroprévalence de l'infection à *Coxiella burnetii* n'était pas corrélée aux performances de reproduction. Le taux de réussite à la première insémination artificielle, le taux de conception final, l'intervalle vêlage-première insémination artificielle, l'intervalle vêlage-vêlage et le nombre moyen d'inséminations artificielles ne variaient pas significativement en fonction de la prévalence intra-troupeau [236].

6.3.7. Séroprévalence de la fièvre Q chez les vaches ayant un historique de rétention placentaire :

Au terme de notre étude, nous avons enregistré une séroprévalence de la fièvre Q de l'ordre de 23,07% parmi les vaches avec historique de rétention placentaire, les analyses statistiques ne montrent pas de lien significatif entre le résultat positif à la sérologie et l'existence d'antécédents de rétention placentaire.

Dans leur étude menée sur 03 troupeaux de vaches laitières hautes productrices, López-Gatius et al (2012) [237] ont enregistré une séroprévalence de 12,5% parmi les vaches avec antécédents de rétention placentaire, cette prévalence est significativement élevée par rapport à celle enregistré parmi les vaches sans antécédents de rétention placentaire qui était de l'ordre de 6,4% ($p=0,04$), Khalili et al (2012)[240] ont rapporté une séroprévalence de 51,35% dans les élevages atteints de troubles de la reproduction comprenant outre des rétentions placentaire, des avortements et des mammites, contre 10,3% dans les élevages ne manifestant pas les troubles précédemment cités.

Vidic et al (1990) ont rapporté une séroprévalence de 10,9% parmi les vaches ayant présenté une rétention placentaire, contre 9,5% parmi les vaches témoins, et selon ces auteurs *Coxiella burnetii* ne serait pas impliquée dans l'apparition de rétentions placentaires [232].

De nombreuses études ont évalué l'association entre l'infection avec *Coxiella burnetii* et différents troubles de reproduction autres que l'avortement, particulièrement chez les bovins. Cependant, il n'y a aucune évidence solide pour soutenir l'hypothèse que *C.burnetii* provoque des désordres tels que l'infertilité, les métrites / endométrites, ou les rétentions placentaires [239].

.L'attribution des troubles de la reproduction à *Coxiella burnetii* n'est pas claire. En effet, certaines études sont uniquement descriptives (absence de groupe témoin), d'autres ne portent que sur de faibles échantillons. De plus, les troubles de la reproduction (métrites et rétentions placentaires notamment) ne sont souvent pas étudiés indépendamment les uns des autres. Les techniques d'analyse et les prélèvements sont également variables entre les études [240].

6.3.8. Séroprévalence troupeau en fonction de l'introduction de nouveaux animaux :

Au terme de notre étude, nous avons enregistré un taux de séropositivité vis-à-vis *Coxiella burnetii* de 25% dans les élevages introduisant de nouveaux animaux, les analyses statistiques n'ont pas montré de lien entre les résultats de la sérologie et l'introduction de nouveaux animaux dans l'élevage.

Cette pratique a connu un recul suite à l'épizootie de la fièvre aphteuse qui a touché l'Algérie en 2014, en effet, les autorités ont pris certaines mesures pour limiter la propagation de la fièvre aphteuse, entre autres, la fermeture des marchés à bestiaux, cependant, les éleveurs échangeaient des animaux entre eux, en particulier les mâles, utilisés pour la saillie durant cette période où l'insémination artificielle a été suspendue temporairement.

En général, l'acquisition de nouveaux animaux est connue comme un facteur de risque d'introduction de maladies infectieuses dans l'élevage [241] [242] , pour la fièvre Q, l'une des causes de la propagation de *C.burnetii* dans les

élevages de ruminants est l'introduction d'animaux infectés dans les élevages sains [243].

L'introduction de nouveaux animaux a été citée dans de nombreuses études comme étant un facteur de risque d'introduction de la fièvre Q parmi d'autres, Cardinale et al (2014) [244] ont démontré que le risque d'infection par *C.burnetii* diminue considérablement pour les élevages où la mise en quarantaine de nouveaux ruminants avant leur introduction dans l'exploitation est systématiquement observée, Engelen et al (2014) [245] ont rapporté que la présence de l'ADN de *C.burnetii* dans le lait de tank est significativement plus élevée (36,1%) dans les élevages ayant acquis des animaux d'au moins deux élevages différents (≥ 2) par rapport à ceux qui ont acquis des animaux provenant de deux provenance ou moins (15.4%), Taurel et al (2011) [193] ont rapporté des observations similaires, en effet, 51% des troupeaux qui n'observaient pas une mise en quarantaine de nouveaux animaux étaient séropositifs, contre 44% des élevages observant une mise en quarantaine.

L'introduction de nouveaux animaux dans les élevages représente un facteur de risque d'introduction de maladies infectieuses, il est impératif de sensibiliser les éleveurs sur l'importance de la mise en quarantaine particulièrement lorsqu'il s'agit d'animaux provenant d'élevages dont le statut sanitaire est inconnu, la mise en place d'une telle mesure pourrait limiter la propagation d'agents infectieux, entre autres *C.burnetii*, d'élevage en élevage, et limiter ainsi les pertes qui peuvent être liées à son introduction dans des élevages sains.

6.3.9. Séroprévalence troupeau en fonction de la cohabitation avec les petits ruminants :

Dans notre étude, nous avons enregistré un taux de séropositivité de 20,83 % dans les élevages où les bovins cohabitaient avec les petits ruminants (caprins et ovins), aucun lien statistique n'existe entre le résultat positif à sérologie et la présence de petits ruminants dans l'exploitation. Nous supposons que la cohabitation entre espèces de ruminants constitue un facteur de risque de la propagation de la maladie, et cela est dû au fait que la majorité des agents abortifs sont communs aux ruminants [246].

Dans une étude menée en Tunisie par Khamassi-khabou et al (2009) [247] visant à déterminer la séroprévalence des maladies infectieuses majeures causant l'avortement chez les petits ruminants, les auteurs ont conclu que le risque d'avortement provoqué par *C.burnetii* chez les petits ruminants est 4 fois plus élevé en présence de bovins par rapport à leur absence.

Anastacio et al (2014) [248] ont étudié la séroprévalence troupeau de la fièvre Q en utilisant le lait de tank, et ont conclu que la séroprévalence est plus élevée dans les élevages mixtes (58,3%) que dans les élevages ovins (51,3%), caprins (46,2%) et bovins (37,8%).

Engelen et al (2014) [245] ont étudié la prévalence de *Coxiella burnetii* et les facteurs de risque associés dans les élevages bovins laitiers allemands, et ce, en utilisant le lait de tank pour les analyses sérologiques et la PCR, leurs résultats montrent que la présence de caprins ou d'ovins dans l'exploitation est significativement associée à la présence de l'ADN de *Coxiella burnetii* dans le lait de tank.

6.3.10. Séroprévalence troupeau en fonction de la promiscuité avec les carnivores domestiques :

Les carnivores domestiques, étaient présents dans 80% des élevages (40/50) inclus dans notre étude, il s'agit de chiens de garde utilisés à des fins sécuritaires, la présence de chats a été aussi observée et confirmée par les propriétaires, La séroprévalence troupeau en fonction de la promiscuité avec les carnivores domestiques est de l'ordre de 22,5% (9 élevages / 40), les analyses statistiques n'ont pas montré de lien entre la séropositivité de l'élevage et la promiscuité avec les carnivores domestiques.

La pérennité de l'agent infectieux dans un élevage pourrait être assurée par la présence de carnivores, en effet, il a été démontré qu'un placenta infecté contient un très grand nombre de *Coxiella*, estimé à 10^9 *Coxiella* par gramme [107] et il est classiquement admis que leur consommation peut contaminer les chats et les chiens [12], la présence de *C.burnetii* dans l'urine des chiens et des chats infectés [249] renforce le risque d'infection et pourrait être à l'origine de la

contamination de l'homme ou des animaux par l'intermédiaire d'aérosols infectieux.

La présence de carnivores dans les élevages pourrait accentuer le risque d'infection de ces derniers, qui peuvent à leur tour transmettre l'infection aux éleveurs, et autres animaux par l'intermédiaire de tiques ou d'aérosols infectés lors de mise-bas.

Schimmer et al (2011) [250] ont constaté que la séroprévalence de la fièvre Q dans les troupeaux caprins était significativement plus élevée dans les exploitations avec au moins un chien, par rapport aux exploitations où les chiens étaient absents (47,6% contre 16,7%, $p=0,03$)

Cantas et al (2011) [251] ont suggéré que la présence de carnivores domestiques (chats et chiens) représenterait un facteur de risque associé aux avortements dus à la fièvre Q chez les bovins (OR = 3; $p=0,01$)

Même pour ces carnivores eux-mêmes, l'infection par *C.burnetii* pourrait avoir comme origine leur contact rapproché avec les ruminants, ainsi, dans l'étude menée par Boni et al (1998) [252], une séroprévalence significativement élevée a été observée parmi les chiens ayant un contact avec des ruminants (32,4%) par rapport aux autres chiens qui n'ont pas de contact avec les ruminants (4%).

La possibilité d'une transmission de l'infection à l'homme par contact avec des carnivores domestiques eux-mêmes infectés, incite à recommander l'exclusion des chiens et des chats des locaux d'élevage. Si cette mesure est sans doute envisageable pour les chiens (hors cas particulier des chiens de troupeaux), elle est sans doute d'application délicate en ce qui concerne les chats (difficulté de contrôle des déplacements ; accessibilité des ouvertures des bâtiments) [27].

6.3.11. Pratiques à risques constatées dans les élevages :

Au cours de notre étude, les entretiens avec les éleveurs nous ont permis de constater que certaines pratiques d'élevage sont susceptibles d'être à l'origine de la propagation intra et inter-élevages de la fièvre Q, de plus, ces pratiques peuvent représenter un danger de contamination du personnel vue le caractère zoonotique de *Coxiella burnetii*.

En effet, aucun élevage ne dispose de box de vêlage, ou simplement d'un compartiment de l'étable réservé aux mises-bas, les mises-bas se déroulent au sein même de l'étable.

Lors d'avortement (ou de mise-bas), les éleveurs ne prennent aucune mesure de nettoyage ou de désinfection spécifique, les mesures hygiéniques dans les élevages lors d'avortement ou de mise-bas ne sont pas différentes de celles des autres jours, à savoir évacuation des déjections des animaux et nettoyage du sol par simples jets d'eau, quant aux produits d'avortements et de mises bas, ils sont soit jetés dans la nature loin des exploitations, soit éliminés avec le fumiers tout près des élevages.

Coxiella burnetii est excrétée chez les ruminants dans les fèces, le sperme, l'urine, le mucus vaginal et le lait, mais aussi dans les produits de la parturition [253], l'excrétion maximale de la bactérie a lieu dans les produits de parturition car le placenta peut être très riche en bactérie [28], la multitude des voies d'excrétion et la charge bactérienne importante dans les produits d'avortement ou de mises bas peuvent être à l'origine de la propagation de la fièvre Q dans les élevages, la mise en place d'un box de vêlage réservé uniquement pour les mises bas pourrait diminuer le risque de contamination des autres animaux, des observations concernant l'utilisation des boxes de vêlage et leurs nettoyage ont été rapportées par Taurel et al (2011) [193], en effet la séroprévalence de la fièvre Q dans les élevages ne disposant pas de boxes de vêlage est de 43%, par contre la séroprévalence dans les élevages disposant d'un box de vêlage systématiquement nettoyé après chaque parturition est de 27%.

La présence de *Coxiella burnetii* dans l'environnement proche des bovins a été étudiée par Bielawska-Drozd et al (2014) [254], leur étude a été réalisée sur 8 fermes déclarées précédemment atteintes de fièvre Q, des prélèvements de natures diverses (fumier, urines et liquide amniotique, écouvillonnages des murs, des mangeoires et du plancher des étables) ont été analysés par PCR, 6 fermes/8 ont fourni un résultat positif, et 26/409 prélèvements contenaient l'ADN de *Coxiella burnetii*, ajoutons à cela la résistance de la bactérie à des conditions drastiques de température (plus de 2 ans à -20°C, 2 ans à 20°C, 30 minutes à 63°C), de pH, de pression osmotique ou de rayonnements ultra-violets, la bactérie

peut facilement survivre longtemps dans le milieu extérieur [251], l'utilisation de désinfectants actifs sur la bactérie dans les élevages atteints, en particulier lors de mises bas ou d'avortements pourrait limiter la dissémination de la bactérie dans ces élevages, l'efficacité de la cyanamide calcique 0,6% a été prouvée pour le traitement des fumiers et lisiers contaminés [141].

L'élimination des produits de parturition ou d'avortements près des élevages ou dans la nature pourrait contribuer à la propagation de la maladie vers d'autres élevages, selon le rapport de l'AFSSA datant de 2004 , un placenta infecté abandonné dans un pré, du fumier ou du lisier contaminés épandus dans un champ peuvent infecter des troupeaux à plusieurs kilomètres de distance, dans ce même rapport, l'AFSSA préconise la destruction des placentas et des avortons, par incinération ou utilisation de l'équarrissage. Cette destruction doit intervenir rapidement pour limiter l'ingestion et la dispersion par des animaux sauvages ou domestiques [27]. La transmission à l'homme se fait principalement par inhalation d'aérosol provenant de sécrétions d'animaux contaminés, et essentiellement les produits de parturition [152], le risque zoonotique serait donc important dans ces élevages.

Le lait produit par les élevages que nous avons visité est destiné aux laiteries, cependant, une petite portion de ce lait est gardée quotidiennement pour la consommation familiale. Concernant la consommation du lait et des produits laitiers crus, la totalité des éleveurs ont répondu positivement.

Coxiella burnetii est excrétée dans le lait de vache, et l'excrétion peut persister plusieurs mois [119]. La consommation du lait cru a été rapporté comme étant à l'origine de quelques épidémies observées chez l'homme [255][256], en Algérie, la séroprévalence de la fièvre Q parmi les consommateurs de produits laitiers crus est de (17%) et parmi les non consommateurs de ces produits de (10%), cette différence n'est pas significative [7].

La voie de transmission orale pour l'homme est jugée comme mineure par les experts de l'AFSSA, le risque engendré par la consommation d'aliments contaminés est nul à négligeable [27].

CONCLUSION

Ce travail nous a permis d'avoir un aperçu sur la séroprévalence de la fièvre Q dans la région de Bejaia. Les résultats obtenus sont de l'ordre de 10,55% pour la séroprévalence individuelle, et de 22% pour la séroprévalence troupeau.

Les différents renseignements collectés au cours de notre enquête nous ont permis d'étudier leur relation avec le résultat de la sérologie, il en ressort que les conditions d'élevage (Taille du troupeau, introduction de nouveaux animaux, cohabitation avec les petits ruminants et promiscuité avec les carnivores domestiques) n'ont pas de lien statistiquement significatif avec les résultats de la sérologie.

Les autres renseignements relatifs aux antécédents pathologiques des vaches étudiées nous ont permis de déceler un lien statistiquement significatif avec les résultats de la sérologie, effectivement, nos résultats montrent une association significative entre le résultat positif à la sérologie et l'existence d'antécédents de métrites, une autre association significative est enregistré entre l'existence d'historique de repeat breeding et le résultat positif à la sérologie, cependant, aucune association significative entre l'existence d'antécédents d'avortement, l'existence d'antécédents de rétention placentaire et le résultat positif à la sérologie n'a été démontrée.

Nous avons aussi constaté la présence de quelques pratiques à risque dans les élevages inclus dans cette étude, en effet, l'absence de boxe de vêlage, l'absence de mesures spécifiques de nettoyage et de désinfection, l'élimination des produits de parturition ou d'avortement à proximité de l'élevage ou dans la nature sont des pratiques susceptibles de favoriser la dispersion de l'agent pathogène dans l'élevage, vers les autres élevages et dans la nature, ajoutons à cela le risque zoonotique engendré par ces pratiques.

En dépit des différentes contraintes et des conditions défavorables de travail, nous estimons que nous avons pu donner un aperçu sur la séroprévalence de la fièvre Q chez l'espèce bovine et les facteurs de risque qui y sont associés.

RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES

Au terme de notre travail nous recommandons de :

Sensibiliser les éleveurs sur l'importance des règles d'hygiène lors de mise bas ou d'avortement ;

Inciter les éleveurs à corriger les pratiques à risque telles que la coexistence de différentes espèces de ruminants dans le même élevage, l'introduction d'animaux sans mise en quarantaine

Sensibiliser les éleveurs sur les risques zoonotiques des avortements infectieux ;

Mettre en place de structures équipées pour faciliter le diagnostic étiologique, particulièrement dans le cas d'avortements ;

Entreprendre des études chez les différentes espèces animales (domestiques et sauvages) permettrait d'avoir des taux de prévalence fiables, et définir le réservoir en Algérie ;

Rechercher la maladie chez l'homme afin d'avoir une idée sur sa prévalence et définir les sujets à risque ;

Rechercher l'agent pathogène chez le vecteur (tiques), et étude de son rôle dans la transmission de la maladie entre les animaux domestiques et sauvages ;

Employer les techniques de biologie moléculaire pour la détection de *C. burnetii* afin d'identifier les élevages excréteurs qui représentent un risque pour la santé publique et animale ;

APPENDICE A

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN : Acide désoxyribonucléique
AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
ARN : Acide ribonucléique
C. burnetii : *Coxiella burnetii*
DO : Densité optique
EFSA : European Food Safety Authority
ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay
HEL : Human Embryonic Lung Cells
HRP : Horseradish Peroxidase
IFI : Immunofluorescence indirecte
Ig : Immunoglobulines
IL : Interleukine
kb : Kilobase
L3 : Laboratoires de niveau de sécurité 3
LCV : Large-cell variant
LPS : Lipopolysaccharide
OIE : Office International des Epizooties
PCR : Polymerase Chain Reaction
ph. perso. : Photo personnelle
RFC : Réaction de fixation du complément
SCV : Small-cell variant
SDC : Small dense cell
SPF : Specific Pathogen Free
TNF : Tumor Necrosis Factor

APPENDICE B

FICHE DE COMMEMORATIFS

Enquête sur la séroprévalence de la fièvre Q

Elevage N° :

Adresse.....
.....

Nombre de têtes :

Statut de l'élevage vis-à-vis de :

La vaccination : Oui Non

Le dépistage : Oui Non

Cohabitation avec des petits ruminants : Oui Non

Présence d'ectoparasites : Oui Non

Promiscuité avec des carnivores domestiques : Oui Non

Pratiques lors de mise bas :

Disponibilité d'un box de vêlage : Oui Non

Devenir des produits de parturition (ou d'avortement) :

- Incinérés
- Enfouis
- Jetés dans la nature

Mesures d'hygiène et de désinfection après mise bas :

- Simple nettoyage
- Simple désinfection
- Désinfection rigoureuse (Précision du produit)

Déclaration d'avortement : Oui Non

APPENDICE C

DENSITE OPTIQUE ET INTERPRETATION

prélèvement	DO	S/P (%)	Interprétation
1	0,088	37,37%	Négatif
2	0,274	116,35%	Positif +++
3	0,492	208,92%	Positif +++
4	0,337	143,10%	Positif +++
5	0,111	47,13%	Douteux
6	0,388	164,76%	Positif +++
7	0,075	31,85%	Négatif
8	0,087	36,94%	Négatif
9	0,105	44,59%	Douteux
10	0,546	231,85%	Positif +++
11	1,883	799,58%	Positif +++
12	0,152	64,54%	Positif +
13	0,121	51,38%	Positif+
14	0,068	28,87%	Négatif
15	0,201	85,35%	Positif +++
16	0,487	206,79%	Positif +++
17	0,149	63,27%	Positif+
18	0,326	138,43%	Positif +++
19	0,105	44,59%	Douteux
20	0,12	50,96%	Positif +
21	0,13	9,88%	Négatif
22	0,277	21,06%	Négatif
23	0,157	11,93%	Négatif
24	0,099	7,53%	Négatif
25	0,11	8,36%	Négatif
26	0,1	7,60%	Négatif
27	0,63	47,89%	Douteux
28	0,115	8,74%	Négatif
29	0,101	7,68%	Négatif
30	0,086	6,54%	Négatif
31	0,661	50,25%	Positif +
32	0,152	11,55%	Négatif
33	0,08	6,08%	Négatif
34	0,102	7,75%	Négatif
35	0,063	4,79%	Négatif
36	0,087	6,61%	Négatif
37	0,087	6,61%	Négatif
38	0,083	6,31%	Négatif
39	0,302	22,96%	Négatif
40	0,092	6,99%	Négatif

41	0,093	7,07%	Négatif
42	0,082	6,23%	Négatif
43	0,096	7,30%	Négatif
44	0,083	6,31%	Négatif
45	0,096	7,30%	Négatif
46	0,061	4,64%	Négatif
47	0,071	5,40%	Négatif
48	0,116	8,82%	Négatif
49	0,064	4,87%	Négatif
50	0,164	12,47%	Négatif
51	0,076	5,78%	Négatif
52	0,062	4,71%	Négatif
53	0,099	7,53%	Négatif
54	0,26	19,76%	Négatif
55	0,952	72,37%	Positif +
56	0,56	42,57%	Douteux
57	0,753	57,24%	Positif +
58	0,087	6,61%	Négatif
59	0,258	19,61%	Négatif
60	0,158	12,01%	Négatif
61	0,79	60,05%	Positif +
62	0,383	29,11%	Négatif
63	0,246	18,70%	Négatif
64	0,122	9,27%	Négatif
65	0,417	31,70%	Négatif
66	0,266	20,22%	Négatif
67	0,11	8,36%	Négatif
68	0,072	5,47%	Négatif
69	0,083	6,31%	Négatif
70	0,09	6,84%	Négatif
71	0,095	7,22%	Négatif
72	0,146	11,10%	Négatif
73	0,092	6,99%	Négatif
74	0,079	6,01%	Négatif
75	0,083	6,31%	Négatif
76	0,052	3,95%	Négatif
77	0,106	8,06%	Négatif
78	1,231	93,58%	Positif +++
79	0,085	6,46%	Négatif
80	0,084	6,39%	Négatif
81	0,088	6,69%	Négatif
82	0,102	7,75%	Négatif
83	0,1	7,60%	Négatif
84	0,104	7,91%	Négatif
85	0,146	11,10%	Négatif

86	0,088	6,69%	Négatif
87	0,105	7,98%	Négatif
88	0,115	8,74%	Négatif

Plaque N° 2 :

Prélevement	DO	S/P	Interprétation
89	0,092	6,31%	Négatif
90	0,097	6,65%	Négatif
91	0,111	7,61%	Négatif
93	0,169	11,58%	Négatif
94	0,163	11,17%	Négatif
95	0,07	4,80%	Négatif
96	0,071	4,87%	Négatif
97	0,069	4,73%	Négatif
98	0,064	4,39%	Négatif
99	0,076	5,21%	Négatif
100	0,076	5,21%	Négatif
101	0,076	5,21%	Négatif
102	0,69	47,29%	Douteux
103	0,073	5,00%	Négatif
104	0,06	4,11%	Négatif
105	0,104	7,13%	Négatif
106	0,064	4,39%	Négatif
107	0,072	4,93%	Négatif
108	0,076	5,21%	Négatif
109	0,061	4,18%	Négatif
110	0,069	4,73%	Négatif
111	0,257	17,61%	Négatif
112	0,245	16,79%	Négatif
113	0,081	5,55%	Négatif
114	0,0125	0,86%	Négatif
115	0,0666	4,56%	Négatif
116	0,052	3,56%	Négatif
117	0,072	4,93%	Négatif
118	0,224	15,35%	Négatif
119	0,12	8,22%	Négatif
120	0,344	23,58%	Négatif
121	0,326	22,34%	Négatif
122	0,092	6,31%	Négatif
123	0,089	6,10%	Négatif
124	0,083	5,69%	Négatif
125	0,112	7,68%	Négatif
126	0,429	29,40%	Négatif
127	0,136	9,32%	Négatif
128	0,372	25,50%	Négatif

129	0,206	14,12%	Négatif
130	0,081	5,55%	Négatif
131	0,136	9,32%	Négatif
132	0,151	10,35%	Négatif
133	0,104	7,13%	Négatif
134	0,076	5,21%	Négatif
135	0,078	5,35%	Négatif
136	0,077	5,28%	Négatif
137	0,081	5,55%	Négatif
138	0,196	13,43%	Négatif
139	0,078	5,35%	Négatif
140	0,095	6,51%	Négatif
141	0,099	6,79%	Négatif
142	0,073	5,00%	Négatif
143	0,082	5,62%	Négatif
144	0,109	7,47%	Négatif
145	0,088	6,03%	Négatif
146	0,276	18,92%	Négatif
147	0,097	6,65%	Négatif
148	0,079	5,41%	Négatif
149	0,075	5,14%	Négatif
150	0,078	5,35%	Négatif
151	0,077	5,28%	Négatif
152	0,135	9,25%	Négatif
153	0,091	6,24%	Négatif
154	0,107	7,33%	Négatif
155	0,076	5,21%	Négatif
156	0,229	15,70%	Négatif
157	0,077	5,28%	Négatif
158	0,104	7,13%	Négatif
159	0,143	9,80%	Négatif
160	0,071	4,87%	Négatif
161	0,076	5,21%	Négatif
162	0,106	7,27%	Négatif
163	0,078	5,35%	Négatif
164	0,08	5,48%	Négatif
165	0,075	5,14%	Négatif
166	0,76	52,09%	Positif +
167	0,079	5,41%	Négatif
168	0,07	4,80%	Négatif
169	0,081	5,55%	Négatif
170	0,088	6,03%	Négatif
171	0,08	5,48%	Négatif
172	0,078	5,35%	Négatif
173	0,113	7,75%	Négatif

174	0,085	5,83%	Négatif
175	0,075	5,14%	Négatif
176	0,112	7,68%	Négatif
177	0,093	6,37%	Négatif
178	0,076	5,21%	Négatif
179	0,091	6,24%	Négatif
180	0,145	9,94%	Négatif

APPENDICE D

TABLEAUX DE COMPARAISON STATISTIQUE

Tableau I : Comparaison statistique entre le résultat de la sérologie (séroprévalences troupeau) et la taille de l'élevage

Synthèse : Effectifs Théoriques (Feuille de données1) Effectifs en surbrillance > 10 Chi ² de Pearson : 6,44313, dl=2, p=,039897				
ELISA	taille d'élevage inf ou égale 5 têtes	taille d'élevage entre 6 et 9 têtes	taille d'élevage sup ou égale à 10 têtes	Totaux Ligne
Positive	5,94000	2,86000	2,20000	11,00000
Negative	21,06000	10,14000	7,80000	39,00000
Ts Grpes	27,00000	13,00000	10,00000	50,00000

Tableau II : Comparaison statistique entre les résultats de la sérologie (individuel) et la taille de l'élevage

Synthèse : Effectifs Théoriques (Feuille de données3) Effectifs en surbrillance > 10 Chi ² de Pearson : 10,2164, dl=2, p=,006048				
ELISA	Taille d'élevage Elevage inf ou égal 5 têtes	Taille d'élevage Elvage de 6 à 9 têtes	Taille d'élevage Elevage sup ou égal 10	Totaux Ligne
Negative	58,13889	52,77222	50,08889	161,00000
Positive	6,86111	6,22778	5,91111	19,00000
Ts Grpes	65,00000	59,00000	56,00000	180,00000

Tableau III : Comparaison statistique entre le résultat de la sérologie et l'historique de métrite

Synthèse : Effectifs Théoriques (Feuille de données2) Effectifs en surbrillance > 10 Chi ² de Pearson : 16,2986, dl=1, p=,000054			
ELISA	Vaches avec historique de métrite	Vaches sans historique de métrite	Totaux Ligne
Positive	7,81111	11,1889	19,00000
Negative	66,18889	94,8111	161,00000
Ts Grpes	74,00000	106,0000	180,00000

Tableau VI : Comparaison statistique entre le résultat de la sérologie et l'historique de repeat breeding

Synthèse : Effectifs Théoriques (Feuille de données2)			
Effectifs en surbrillance > 10			
Chi ² de Pearson : 4,97221, dl=1, p=,025760			
ELISA	Vaches avec historique repeat breeding	Vaches sans historique de repeat breeding	Totaux Ligne
Positive	12,6667	6,33333	19,0000
Négative	107,3333	53,66667	161,0000
Ts Grpes	120,0000	60,00000	180,0000

Tableau V : Comparaison statistique entre le résultat de la sérologie et l'historique d'avortement

Synthèse : Effectifs Théoriques (Feuille de données2)			
Effectifs en surbrillance > 10			
Chi ² de Pearson : ,026804, dl=1, p=,869952			
ELISA	Vaches avec historique d'avortement	vaches sans historique d'avortement	Totaux Ligne
Positive	2,21667	16,7833	19,0000
Négative	18,78333	142,2167	161,0000
Ts Grpes	21,00000	159,0000	180,0000

Tableau VI : Comparaison statistique entre le résultat de la sérologie et l'historique de rétention placentaire

Synthèse : Effectifs Théoriques (Feuille de données2)			
Effectifs en surbrillance > 10			
Chi ² de Pearson : 5,04655, dl=1, p=,024677			
ELISA	Vaches avec historique de rétention placentaire	Vaches sans historique de rétention placentaire	Totaux Ligne
Positive	2,74444	16,2556	19,0000
Négative	23,25556	137,7444	161,0000
Ts Grpes	26,00000	154,0000	180,0000

Tableau VII : Comparaison statistique entre le résultat de la sérologie et l'introduction de nouveaux animaux

Synthèse : Effectifs Théoriques (Feuille de données2) Effectifs en surbrillance > 10 Chi ² de Pearson : ,333757, dl=1, p=,563456			
ELISA	Introduction de nouveaux animaux Avec observation d'une mise en quarantaine	Introduction de nouveaux animaux Sans observation d'une mise en quarantaine	Totaux Ligne
Positive	4,84000	6,16000	11,00000
Négative	17,16000	21,84000	39,00000
Ts Grpes	22,00000	28,00000	50,00000

Tableau VIII : Comparaison statistique entre le résultat de la sérologie et la cohabitation avec les petits ruminants

Synthèse : Effectifs Théoriques (Feuille de données12) Effectifs en surbrillance > 10 Chi ² de Pearson : ,036609, dl=1, p=,848264			
ELISA	Cohabitation des bovins avec les petits ruminants	Absence de cohabitation des bovins avec les petits ruminants	Totaux Ligne
Positive	5,28000	5,72000	11,00000
Négative	18,72000	20,28000	39,00000
Ts Grpes	24,00000	26,00000	50,00000

Tableau IX : Comparaison statistique entre le résultat de la sérologie et la promiscuité avec les carnivores domestiques

Synthèse : Effectifs Théoriques (Feuille de données12) Effectifs en surbrillance > 10 Chi ² de Pearson : 2,79720, dl=1, p=,094432			
ELISA	Elevages avec promiscuité avec les carnivores domestiques	Elevages sans promiscuité avec les carnivores domestiques	Totaux Ligne
Positive	6,60000	4,40000	11,00000
Négative	23,40000	15,60000	39,00000
Ts Grpes	30,00000	20,00000	50,00000

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Porter, S.R., Czaplicki, G., Mainil, J., Guatteo, R. and Saegerman, C. "Q fever: current state of knowledge and perspectives of research of a neglected zoonosis", International journal of microbiology, (2011), 22 p.
2. Heinzen RA, Hackstadt T, Samuel JE; "Developmental biology of *Coxiella burnetii*." Trends Microbiolo, 7, (1999), 149-154.
3. Roest H.I.J, Tilburg J, Van der Hoek W, Vellema P, Van Zijderveld F.G, Klaassen C.H.W, Raoult D, "The Q fever epidemic in The Netherlands: history, onset, response and reflection," Epidemiol. Inf, 139, (2011), 1-12.
4. Guatteo, R., Seegers, H., Taurel, A., Joly, A. and Beaudeau, F. "Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in domestic ruminants: a critical review", Vet. Microbiology, (2010), 16 p.
5. ANSES, "Risques pour l'Homme associés à l'ingestion de lait cru ou de produits transformés à base de lait cru issus de troupeaux atteints de fièvre Q avec signes cliniques et à l'intérêt de la pasteurisation du lait issu de ces troupeaux. Autosaisine" (2010).8p.
<http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/MIC2010sa0043.pdf>
6. ROUSSET E, DUQUESNE V, RUSSO P et THIÉRY R., "La fièvre Q : problématiques et risques sanitaires", Bull. Acad. Vét. France, Tome 160 - n°2 (2007) ., 107-114
7. A. Lacheheb and D. Raoult., "Seroprevalence of Q-fever in Algeria" European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI, 15 Suppl. 2, (2009),167–168
8. A. Dechicha, S. Gharbi, S. Kebbal, G. Chatagnon, D. Tainturier, R. Ouzrout and D. Guetarni, "Serological survey of etiological agents associated with abortion in two Algerian dairy cattle breeding farms"., Journal of Veterinary Medicine and Animal Health, Vol. 2 (2010). 001-005
9. Bouaziz, O., Tainturier, D.. "Enquête sérologique des maladies abortives chez la vache". Proceeding IVième JIMV (2009). Constantine.
10. DERRICK, E. " "Q" fever, new fever entity : clinical features, diagnosis and laboratory investigation". Med. J. Aust., (1937), 281-299.
11. BURNET, F.M., FREEMAN, M. "Experimental studies on the virus of Q fever". Med. J. Aust., (1937) 299-302.

12. MAURIN, M., RAOULT, D. "Q fever. " Clin. Microbiol. Rev., 12(4), (1999), 518-553
13. Cox, H.R. "A filter passing infectious agent isolated from ticks. III. Description of organism and cultivation experiments", Public Health Reports, 53, (1938), 2270-2276.
14. Davis, G.E. and Cox, H.R. "A filter passing infectious agent isolated from ticks. I. Isolation from *Dermacentor andersoni*, reactions in animals, and filtration experiments", Public Health Reports, 53, (1938), 2259-2261.
15. MAUGARD-ANTHORE, A. "La fièvre Q chez les Bovins, réalité de l'infection humaine". Th. : Med. vet. : Nantes : 1990
16. DOHERTY, R. "Australia's contribution to tropical health: past and present." Med. J. Aust., 158, (1993), 552-557
17. JOUBERT, L., FONTAINE, M., BARTOLI, M., et Garrigue G. "La fièvre Q, zoonose d'actualité de type professionnel, rural et militaire." Rev. Méd. Vét., , 127(3), (1976),361-381
18. PHILIP, C. "Comments on the name of the Q fever organism". Public Health Rep., 63, (1948),58-59
19. Bernard J-G, Bereni J et Hainaut J, 1963. "Aspect actuel des rickettsioses en Algérie", Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de ses filiales tome 56, (1963) p 620-628. - Paris: Masson
20. WEISS E., MOULDER J. W. "Genus III. *Coxiella*. ", Bergey's manual of systematic bacteriology, Vol. 1, (1984), 701-704. The Williams & Wilkins Co., Baltimore
21. STEIN A., SAUNDERS N. A., TAYLOR A. G., RAOULT D. "Phylogenic homogeneity of *Coxiella burnetii* strains as determined by 16S ribosomal RNA sequencing". FEMS Microbiol. Lett. 113 (1993), 339-344
22. Mollet C, Drancourt M, Raoult D. "Determination of *Coxiella burnetii* rpoB sequence and its use for phylogenetic analysis". Gene 207 (1998); 97-103
23. Marrie TJ. "Q fever Bacterial Infections of Humans", Epidemiology and Control. Springer edition, Philadelphia, (2009), 643–660.
24. Woldehiwet Z. "Q fever (Coxiellosis) : epidemiology and pathogenesis" Res. Vet. Sci. ,77, (2004) , 93 -100

25. RAOULT D., BROUQUI P. "Les rickettsioses." Monographie de l'encyclopédie médicochirurgicale. Elsevier editions. Paris, (1998) : 23-55
26. FOURNIER P. E., MARRIE T. J., RAOULT D, "Diagnosis of Q fever". J. Clin. Microbiol. 36 (7). (1998) ,1823-1834
27. AFSSA. "Fièvre Q : Rapport sur l'évaluation des risques pour la santé publique et des outils de gestion des risques en élevage de ruminants", Rapport réalisé par un groupe de travail du Comité d'experts spécialité santé animale de l'AFSSA, Maisons-Alfort, (2004), 88 p.
28. Rousset, E., Russo, P., Pépin, M. et Raoult, D. "Epidémiologie de la fièvre Q animale. Situation en France", Med. Mal. Infect., 31, (2001), 233-246.
29. Hackstadt, T. "The role of lipopolysaccharides in the virulence of *Coxiella burnetii*", Ann. N. Y. Acad. Sci., 590, (1990), 27-32.
30. Thompson, H.A., Hoover, T.A., Vodkin, M.H., et al. "Do chromosomal deletions in the lipopolysaccharide biosynthetic regions explain all cases of phase variation in *Coxiella burnetii* strains? An update", Ann. N. Y. Acad. Sci., 990, (2003), 664-670.
31. MEGE J.L, MAURIN M., CAPO C., RAOULT D. "*Coxiella burnetii* : the 'query' fever bacterium. A model of immune subversion by a strictly intracellular microorganism" FEMS Microbiol. Rev., 19, (1997),209-217
32. ARRICAU-BOUVERY N., RODOLAKIS A, "Is Q fever an emerging or re-emerging zoonosis ?" Vet. Res. 36 ,(2005), 307-349.
33. EUZEBY J.P. (Page consultée le 26 février 2003). Site de la Société de Bactériologie Systématique et Vétérinaire, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/cc/coxiella.html> citée dans : Debin M., 2007. La fièvre Q en Guyane Française: actualités et recherche d'un réservoir animal, Th Med vet Lyon, 4112.
34. FENOLLAR F., FOURNIER P.E., CARRIERI P., HABIB G., MESSANA T., RAOULT D. "Risks factors and prevention of Q fever endocarditis." Clin. Infect. Dis., 33,(2001), 312-316
35. STEIN A., LEPIDI H., MEGE J.L., MARRIE T.J., RAOULT D. "Repeated pregnancies in BALB/c mice infected with *Coxiella burnetii* cause disseminated infection, resulting in stillbirth and endocarditis." J. Infect. Dis., 181, (2000), 188-194.

36. Euzéby J., 2010: Dictionnaire de Bactériologie Vétérinaire www.bacdico.net cité dans : YAHIAOUI Wafa Ilhem, Enquête de séroprévalence troupeau de la fièvre Q dans la région de Ksar El Boukhari, Mémoire Présenté pour l'obtention du Diplôme de Magister en Sciences Vétérinaires, Option: Gestion et santé en élevage des petits ruminants, Institut Des Sciences Vétérinaires, Centre Universitaire D'El Tarf 2012.
37. HOWE, D., MALLAVIA, L.P. "*Coxiella burnetii* exhibits morphological change and delays phagolysosomal fusion after internalization by J774A.1 cells." *Infect. Immun.*, 68, (2000), 3815-3821.
38. HOWE, D., MELNICKAKOVA, J., BARAK, I. "Maturation of the *Coxiella burnetii* parasitophorous vacuole requires bacterial protein synthesis but not replication. " *Cell Microbiol.*, 5, (2003), 469-480.
39. MC CAUL, T F, Williams J C, "The development cycle of *Coxiella burnetii* : structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiation". *J. Bacteriol.*, 147, (1981), 1063-1076
40. Moffat, M. "Zoonotic implications of Q fever and Chlamydial infections in animals and man: part 1-Q fever", *Ir. Vet. J.*, 43, (1990), 115-117.
41. Loftis, A.D., Reeves, W.K., Miller, M.M. and Massung, R.F. "*Coxiella burnetii*, the Agent of Q Fever, in Domestic Sheep Flocks from Wyoming, United States", *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 12, (2012), 189-191
42. Scott, G.H., and J. C. Williams.. "Susceptibility of *Coxiella burnetii* to chemical disinfectants". *Ann N Y Acad Sci* ,590, (1990), 291-296
43. Welsh HH, Lennette EH, Abinanti FR et Winn JF, "Air-borne, transmission of Q fever: the role of parturition in the generation of infective aerosols". *Ann NY Acad Sci*, 70 ,(1957), 528-35
44. Magisson-Ricci F, "Etude expérimentale de la transmission par aérosols de l'agent de la fièvre Q (*Coxiella burnetii*) sur modèle murin", *Th Med vet Lyon*, (2003), 107p
45. Debin, M. "La fièvre Q en Guyane Française, actualités et recherche d'un réservoir animal", Thèse en Médecine Vétérinaire, Université de Toulouse, (2007), 178 p.

46. Mediannikov O, Fenollar F, Socolovschi C, Diatta G, Bassene H, Molez J-F, Sokhna C, Trape J-F, Raoult D. “*Coxiella burnetii* in humans and ticks in rural Senegal”. PLoS neglected tropical diseases 4, (2010), 654.
47. GREENSLADE, E., BEASLEY, R., JENNINGS, L. Woodward A. Weinstein P. “Has *Coxiella burnetii* (Q fever) been introduced into New Zealand ? ”Emerg. Infect. Dis.,9, (2003),138-140.
48. KINDMARK, C.O., NYSTROM-ROSANDER, C., FRIMAN, G., et al. “The first human case of domestic Q fever in Sweden”. Acta Med. Scand.,218, (1985), 429-432.
49. Rousset E, Durand B, Berri M, Dufour P, Prigent M, Russo P, Delcroix T, Touratier A, Rodolakis A, Aubert M, “Comparative diagnostic potential of three serological tests for abortive Q fever in goat herds.” Veterinary microbiology,124, (2007), 286-97.
50. Takahashi, H., Tokue, Y., Kikuchi, T., Kobayashi, T. et Gomi, K., “Prevalence of community-acquired respiratory tract infections associated with Q fever in Japan”. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 48,(2004), 247-252.
51. Cerf O, Condron R., “*Coxiella burnetii* and milk pasteurization: an early application of the precautionary principle? ” Epidemiol Infect, 134(5), (2006), 946–951
52. Gleeson T.D., Decker C.F., Johnson M.D., Hartzell J.D. & Mascola J.R.. “Q fever in US military returning from Iraq”. The American journal of medicine 120,(2007), 2-11.
53. SAEGERMAN C, CZAPLICKI G, PORTER S R, “La fièvre Q : actualités épidémiologiques, ” Le point vétérinaire ,304, (2010), 15 p.
54. ROUSSET E., EON L., RUSSO P., PEPIN M., AUBERT M, “La fièvre Q : épidémiologie d’une zoonose”. Bull. Group. Tech. Vét., 17, (2002), 9-15
55. DURAND M.P., DURAND J.L. “Fièvre Q. Epidémiologie et prophylaxie humaine et animale”. Bull. Mens. Soc. Vet. Prat. de France, 77 (5), (1993). 269-297
56. RODOLAKIS A.. “Chlamydie et fièvre Q : agents d’avortements et zoonoses ? ” ,Point Vet., 26, (1994), 845-850.
57. ROUSSET E., RUSSO P., PEPIN M., RAOULT D, “La fièvre Q, une zoonose encore mystérieuse ”, Bull. Group. Tech. Vet., 7, (2000) ,59-63

58. TISSOT-DUPONT H., RAOULT D. "Epidémiologie de la fièvre" Q. B.E.H., 5, (1993),17-18.
59. CAPOT, P. "Contribution à l'épidémiologie de la fièvre Q en Guyane." Thèse de Médecine vétérinaire, Université de Lyon (2002)
60. Hubek, Z. Juricova, I. Svobodová, and J. Halouzka, " A Serologic Survey for Some Bacterial and Viral Zoonoses in Game Animals in the Czech Republic", Journal of Wildlife Diseases, 29(4), (1993), 604-607
61. Anne-Lise Chaber, Christopher Lloyd, Declan O'Donovan, Sean McKeown, Ulrich Wernery, and Tom Bailey. " A Serologic Survey for *Coxiella burnetii* in Semi-wild Ungulates in the Emirate of Dubai, United Arab Emirates", Journal of Wildlife Diseases, 48(1), (2012), 220–222
62. A. COOPER, M. GOULLET, J. MITCHELL, N. KETHEESAN AND B. GOVAN. "Serological evidence of *Coxiella burnetii* exposure in native marsupials and introduced animals in Queensland, Australia", Epidemiol. Infect., 140, (2012), 1304–1308
63. Cumbassá, Aminata, Barahona, Maria J., Cunha, Monica V., Azorin, Beatriz, Fonseca, Carlos, Rosalino, Luis Miguel, Tilburg, Jeroen, Hagen, Ferry, Santos, Ana S., Botelho, Ana, "*Coxiella burnetii* DNA detected in domestic ruminants and wildlife from Portugal. Veterinary Microbiology", 180, (2015), 136-141
64. Cody Minor, Gilbert J. Kersh, Tom Gelatt, Ashley V. Kondas, Kristy L. Pabilonia, Christina B. Weller, Bobette R. Dickerson, and Colleen G. Duncan, "*Coxiella burnetii* in Northern Fur Seals and Steller Sea Lions of Alaska", Journal of Wildlife Diseases, 49(2), (2013), 441–446
65. KOMIYA, T., SADAMASU, K., KANG, M.I., et al. "Seroprevalence of *Coxiella burnetii* infections among cats in different living environments." J. Vet. Med. Sci., 65(9), (2003), 1047-1048
66. PUNDA-POLIC, V., POLJAK, S., BUBIC, A., et al. "Antibodies to spotted fever group rickettsiae and *Coxiella burnetii* among domestic animals in southern Croatia". Acta Microbiol. Immunol. Hung., 42(4), (1995), 339-344
67. Agel AN , Islay R, Jorge M., Veronika C, Salim M., "First molecular evidence of *Coxiella burnetii* infecting ticks in Cuba", Ticks and Tick-borne Diseases, 7,(2016), 68-70

68. Olivier D. Elsa J., Karen D MC, "Diversity and global distribution of the *Coxiella* intracellular bacterium in seabird ticks". *Ticks Tick-borne Dis.* 5,(2014), 557-563
69. Psaroulaki, A., Hadjichristodoulou, C., Loukaides, F., Soteriades, E., Konstantinidis, A., Papastergiou, P., Ioannidou, M.C., Tselentis, Y. "Epidemiological study of Q fever in humans, ruminant animals, and ticks in Cyprus using a geographical information system". *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 25 (9) , (2006), 576-586
70. Cantas, H., Muwonge, A., Sareyyupoglu, B., Yardimci, H. & Skjerve, E.,: Q fever abortions in ruminants and associated on-farm risk factors in northern Cyprus. *BMC Veterinary Research*,7, (2011),13 p.
71. Benkirane A, Jabli N, Rodolakis A, "Frequency of abortion and seroprevalence of the principal diseases causing ovine infectious abortion in the area of Rabat (Morocco) ". *Ann Rech Vet* ,21,(1990),267–273.
72. Ouertani I, Sghairi Jaoudi. H, Jaoudi. K, Benzarti. M, "Causes infectieuses et parasitaires d'avortements chez les ovins: Enquête analytique dans la région de Feriana gouvernorat de Kasserine-Tunisie", 27^{ème} Congrès Vétérinaire Maghrébin 10 et 11 Avril 2010 Hammamet-Tunisie
73. Nahed HG, Khaled AAM, "Seroprevalence of *Coxiella burnetii* antibodies among farm animals and human contacts in Egypt". *J Am Sci*, 8,(2012) 619–621.
74. Schelling E, Diguimbaye C, Daoud S, Nicolet J, Boerlin P, Tanner M, Zinsstag J. "Brucellosis and Q-fever seroprevalences of nomadic pastoralists and their livestock in Chad". *Prev Vet Med* , 61,(2003), 279–293
75. Adu-Addai B, Koney EB, Addo P, Kaneene J, Mackenzie C, Agnew D W , "Importance of infectious bovine reproductive diseases: an example from Ghana". *Vet Rec* 171,(2012) ,47–47.
76. J.Abed, A. A. Salih, A. Abd-ul-husien, "Seroprevalence of *Coxiella burnetii* among cows and sheep in Thi-Qar province-Iraq", *AL-Qadisiya Journal of Vet.Med.Sci*, 9 (2), 2010, 26-30.
77. GAZYAGCI. S, AKTAS. M.S, S. KILIC, C. BABUR, B. CELEBI, S.Y. DURU. "Seroprevalence of Q fever in dairy cattle in the Konya province, Turkey." *Revue Méd. Vét.*, 162 (2011), 387-390

78. Vaidya, V.M., Malik, S.V.S., Bhilegaonkar, K.N., Rathore, R.S., Kaur, S., Barbudde, S.B. "Prevalence of Q fever in domestic animals with reproductive disorders". *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 33 (4), (2010), 307-321.
79. Pape, M., Bouzalas, E.G., Koptopoulos, G.S., Mandraveli, K., Arvanitidou Vagiona, M., Nikolaidis, P., Alexiou-Daniel, S. "The serological prevalence of *Coxiella burnetii* antibodies in sheep and goats in northern Greece" *Clin. Microbiol. Infect.* 15(Suppl2), (2009), 146–147.
80. Ruiz-Fons, F., Astobiza, I., Barandika, J.F., Hurtado, A., Atxaerandio, R., Juste, R.A., Garcia-Perez, A.L. "Seroepidemiological study of Q fever in domestic ruminants in semi-extensive grazing systems". *BMC Vet. Res.* 20 (6), (2010), 3p.
81. Courcoul Lochet A., 2010. "Modélisation de la propagation de *Coxiella burnetii* en troupeau bovin laitier", Thèse de Doctorat Européen de l'Université Européenne de Bretagne Rennes 1, (2010), 166 p.
82. Hansmann Y. "Fièvre Q". *E.M.C maladies infectieuses*, Elsevier Masson SAS, Paris, (2009), 12 p
83. NCEZID (Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases), "Q Fever Statistics and Epidemiology", (2011), 120 p.
84. Abe T., Yamaki K., Hayakawa T., Fukuda H., Ito Y., Kume H., Komiya T., Ishihara K., Hirai K., "A seroepidemiological study of the risks of Q fever infection in Japanese veterinarians", *Eur. J. Epidemiol.* 17, (2001) 1029–1032.
85. Raoult D, Toga B, Chaudet H, Chiche-Potrich C. "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*, 81, (1987), 80-81
86. Pascual-Velasco F, Montes M, Marimon JM, Cilla G. "High seroprevalence of *Coxiella burnetii* infection in Eastern Cantabria (Spain)". *Int J Epidemiol*, 27, (1998), 142-145.
87. Rahal K, Bennadji A, Dahmani A, Dechicha A, Khaled H, Merdja S, Lounes N, Roussette E, Sidi Boumedine K, Thiery R, Laroucau K, Garin-Bastuji B et Bouyoucef A. "Séro-prévalence apparente de la Brucellose,

- Chlamydie et fièvre Q chez les ovins de la région de Ksar Boukhari.”
Recueil des Journées Vétérinaires de Blida 4, (2011),1-16.
88. YAHIAOUI Wafa Ilhem, “Enquête de séroprévalence troupeau de la fièvre Q dans la région de Ksar El Boukhari”, Mémoire Présenté pour l’obtention du Diplôme de Magister en Sciences Vétérinaires, Option: Gestion et santé en élevage des petits ruminants, Institut Des Sciences Vétérinaires, Centre Universitaire D’El Tarf , (2012), 110 p.
89. SELLALI Sabrina, “ETUDE SEROLOGIQUE DE LA FIEVRE Q OVINE DANS LA REGION CENTRE DE L’ALGERIE”, MEMOIRE DE MAGISTER Spécialité : Sciences vétérinaires Option : Microbiologie médicale des maladies zoonotiques, Institut des sciences vétérinaires, Université de Blida I, (2015), 126 p.
90. KARIM ABDELKADIR, “Séroprévalence des maladies abortives (Chlamydie et fièvre Q) chez les brebis ayant avortées dans la Wilaya de Sidi Bel-Abbes” MEMOIRE DE MAGISTER EN SCIENCES AGRO-VETERINAIRES, EOLE DOCTORALE : PRODUCTION, HYGIENE ET SANTE ANIMALE, OPTION : MICROBIOLOGIE MEDICALE VETERINAIRE, Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire, (2014), 90 p.
91. Benslimani A, Fenollar F, Lepidi H, Raoult D, “Bacterial zoonoses and infective endocarditis, Algeria”. *Emerg Infect Dis*, 11,(2005), 216–224.
92. Dumas N. “Rickettsiosis and chlamydiosis in Hoggar (Republic of Algeria): epidemiological sampling”, *Bull Soc Pathol Exot Filiales*, 77(3), (1984), 278-83.
93. Durand, M. P. “Lactéal and placental excretion of *Coxiella burnetii*, agent of Q fever in the cow. Importance and prevention”. *Bulletin de l’Académie Nationale de médecine* 177(6), (1993), 935-945
94. Guatteo, R., Beaudeau, F., Berri, M., Rodolakis, A., Joly, A., and Seegers, H. “Shedding routes of *Coxiella burnetii* in dairy cows: implications for detection and control”. *Veterinary Research* 37(6),(2006),827-833
95. Astobiza, I., Barandika, J.F., Hurtado, A., Juste, R.A., Garcia-Perez, A.L., “Kinetics of *Coxiella burnetii* excretion in a commercial dairy sheep flock after treatment with oxytetracycline”. *Vet. J.* 184, (2010), 172–175.

96. Berri, M., Rousset, E., Champion, J. L., Russo, P., and Rodolakis, A. "Goats may experience reproductive failures and shed *Coxiella burnetii* at two successive parturitions after a Q fever infection. Research in Veterinary Science 83(1) ,(2007),47-52. "
97. Welsh, H. H., Lennette, E. H., Abinanti, F. R., et Winn, J. F., "Q fever in California. IV. Occurrence of *Coxiella burnetii* in the placenta of naturally infected sheep." Public Health Rep., 66, (1951), 1473-1477.
98. BERRI M., ROUSSET E., HECHARD C., CHAMPION JL., DUFOUR P., RUSSO P., RODOLAKIS A. "Progression of *Coxiella burnetii* shedding in milk after an outbreak of enzootic abortion in a goat herd." The Veterinary Record. 156 ,(2005), 548-549.
99. BERRI M., SOURIAU A., CROSBY M., RODOLAKIS A.. "Shedding of *Coxiella burnetii* in ewes in two pregnancies following an episode of *Coxiella* abortion in a sheep flock." Veterinary Microbiology. 85,(2002), 55-60.
100. ARRICAU BOUVERY N, SOURIAU A, LECHOPIER P, RODOLAKIS A. "Experimental *Coxiella burnetii* infection in pregnant goats: excretion routes". Vet. Res, 34, (2003), 423-433
101. RODOLAKIS A, DUFOUR B. "Fièvre Q : évaluation du risque pour la santé publique et outils de gestion en élevage". Bulletin épidémiologique. 21, (2006), 4-6
102. Guatteo, R., Beaudeau, F., Joly, A., and Seegers, H. "*Coxiella burnetii* shedding by dairy cows". Veterinary Research , 38 (6) ,(2007),849-860.
103. Guatteo R, Beaudeau F, Richard R, JOLY A, RODOLAKIS A., SEEGER H. "Modalités de l'excrétion de *Coxiella burnetii* par les vaches laitières: implications pour la détection et le contrôle de la Fièvre Q. " Renc. Rech. Ruminants, 3(1), (2006), 403-406.
104. KRUSZEWSKA D., TYLEWSKA-WIERZBANOWSKA S. "Isolation of *Coxiella burnetii* from bull semen." Research in Veterinary Science,62, (1997), 299-300.
105. Buhariwalla, F., Cann, B., and Marrie, T. J. "A dog-related outbreak of Q fever." Clinical Infectious Diseases, 23(4), (1996), 753-755.

106. Poncelet J, "Trois rickettsioses transmises par les tiques." Bull. Group. Tech. Vet., 3, (1994), 105-109.
107. Babudieri, B. "Q fever: a zoonosis." Advances in veterinary science and comparative medicine, 5, (1959),81-154
108. Giroud, P. and Jardin, J. "Infection latente et conservation de *Rickettsia burnetii* chez l'homme: le rôle du poux". Bulletin de la Société de Pathologie Exotique ,45,(1954),764-765.
109. STEIN A., RAOULT D. "Pigeon pneumonia in province: a bird-borne Q fever outbreak." Clin. Infect. Dis. 29 ,(1999) ,617-620.
110. TISSOT-DUPONT H., AMADEI M.A., NEZRI M., RAOULT D. "Wind in November, Q fever in December." Emerging infectious diseases. 10 (7) , (2004),1264-1269
111. Malosse, N. "La fièvre Q : risque zoonosique", Thèse en Médecine Vétérinaire, Université de Lyon, (2008), 118 p.
112. WEBSTER, J.P., LLOYD, G., MACDONALD, D.W. "Q fever (*Coxiella burnetii*) reservoir in wild brown rat (*Rattus norvegicus*) populations in the UK." Parasitology, 110, (1995), 31-35
113. Alsaleh, A., Pellerin, J.L., Rodolakis, A., Larrat, M., Cochonneau, D., Bruyas, J.F., Fieni, F. "Detection of *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever, in oviducts and uterine flushing media and in genital tract tissues of the non pregnant goat." Comparative immunology, microbiology and infectious diseases, 34(4), (2011), 355-360.
114. Parola, P., Paddock, C.D. & Raoult, D, "Tick-Borne Rickettsioses around the World: Emerging Diseases Challenging Old Concepts". Society, 18, (2005),719-756
115. Parola P et Raoult D, "Tropical rickettsioses." Clinics in dermatology , 24, (2006),191-200
116. Kruszevska, D. and Tylewska-Wierzbanowska, S. K.. "*Coxiella burnetii* penetration into the reproductive system of male mice, promoting sexual transmission of infection". Infection and Immunology, 61(10), (1993),4188-4195.
117. KRUSZEWSKA D, LEMBOWICZ K, TYLEWSKA-WIERZBANOWSKA S. "Possible sexual transmission of Q fever among humans." Clinical Infectious Diseases, 22, (1996),1087-1088.

118. Guatteo, R., Joly, A., Beaudeau, F. "Shedding and serological patterns of dairy cows following abortions associated with *Coxiella burnetii* DNA detection". *Veterinary microbiology* ,155,(2012), 430-433
119. Rodolakis, A., Berri, M., Hechard, C., Caudron, C., Souriau, A., Bodier, C.C., Blanchard, B., Camuset, P., Devillechaise, P., Natorp, J.C., Vadet, J.P., Arricau-Bouvery, N., "Comparison of *Coxiella burnetii* shedding in milk of dairy bovine, caprine, and ovine herds. " *J.Dairy Sci.* 90(12), (2007), 5352-5360.
120. Jones, R.M., Twomey, D.F., Hannon, S., Errington, J., Pritchard, G.C., Sawyer, J.,. "Detection of *Coxiella burnetii* in placenta and abortion samples from British ruminants using real-time PCR." *Vet Rec* ,167(25), (2010), 965-967.
121. Rousset, E., Berri, M., Durand, B., Dufour, P., Prigent, M., Delcroix, T., Touratier, A., Rodolakis, A. "*Coxiella burnetii* shedding routes and antibody response after outbreaks of Q fever-induced abortion in dairy goat herds. " *Applied and environmental microbiology* 75(2), (2009), 428-433.
122. Berri, M., Souriau, A., Crosby, M., Crochet, D., Lechopier, P., Rodolakis, A. "Relationships between the shedding of *Coxiella burnetii*, clinical signs and serological responses of 34 sheep". *Vet Rec.* 148(16), (2001), 502-505.
123. RODOLAKIS A. "Coxiellose bovine - Fièvre Q. Actualités- Etudes en cours et aspect zoonotique." Colloque européen francophone URGTV- ISPAIA. (11-12 sept. 2003), 16-21.
124. DERRICK, E. "Epidemiology of Q Fever : review. " *Med. J. Aust.*, 1, (1953), 245-253.
125. Mc Quiston, J.H., Childs, J.E., Thompson, H.A.,. " Q Fever". *Journal of the American Veterinary Medical Association* , 221, (2002),796– 799
126. Kobbe R, Kramme S, Gocht A, Werner M, Lippert U, May J, Burchard G, "Travel-associated *Coxiella burnetii* infections: three cases of Q fever with different clinical manifestation." *Travel medicine and infectious disease*,5,(6),(2007),374
127. Raoult D, Marrie T et Mege J, "Natural history and pathophysiology of Q fever." *The Lancet infectious diseases*, 5, (2005), 219-26.

128. Marrie, T.J., Stein, A., Janigan, D., and Raoult, D. "Route of infection determines the clinical manifestations of acute Q fever", *The Journal of Infectious Diseases*, 173 (2), (1996), 484-487.
129. Bossi P, Tegnell A, Baka.A, Looock F et Hendriks F, "Recommandations sur la prise en charge clinique des patients présentant une fièvre Q liée ou non à un acte de bioterrorisme. " *Euro Surveillance*, 9, (2004) ,12 p
130. Scola BL, "Current laboratory diagnosis of Q fever." *Seminars in pediatric infectious diseases*. 13(4), (2002), 257-262.
131. Honstetter A, Ghigo E, Moynault A, Capo C, Toman R, Akira S, "Lipopolysaccharide from *Coxiella burnetii* is involved in bacterial phagocytosis, filamentous actin reorganization, and inflammatory responses through Toll-like receptor 4". *J Immunol* , 172(6),(2004),3695–4070
132. Kishimoto RA,Rozmiarek H, LarsonEW. "Experimental Q fever infection in congenitally athymic nude mice. " *Infect Immun*, 22(1), (1978), 69–71.
133. Sabatier F, Dignat-George F, Mege JL, Brunet C, Raoult D, Sampil J. "CD4+ T-cell lymphopenia in Q fever endocarditis." *Clin Diagn Lab Immunol*,4(1), (1997),89–92.
134. Aitken, I. D. "Clinical aspects and prevention of Q fever in animals. " *European J. Epidemiology* ,5 ,(1989), 420-424
135. Muskens J., van Maanen C. Mars M.H. "Dairy cows with metritis: *Coxiella burnetii* test results in uterine, blood and bulk milk samples." *Veterinary microbiology*,147, (2011),186-189
136. Barlow, J., Rauch, B., Welcome, F., Kim, S.G., Dubovi, E., Schukken, Y. "Association between *Coxiella burnetii* shedding in milk and subclinical mastitis in dairy cattle." *Veterinary research* 39(3), (2008), 23 p.
137. To, H., Htwe, K.K., Kako, N., Kim, H.J., Yamaguchi, T., Fukushi, H., Hirai, K., "Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in dairy cattle with reproductive disorders." *The Journal of Veterinary Medical Science* 60(7), (1998),859-861

138. Waldhalm, D. G., Stoenner, H. G., Simmons, R. E., Thomas, L.A. "Abortion associated with *Coxiella burnetii* infection in dairy goats." Journal of the American Veterinary Medical Association, 173(12), (1978), 1580-1581
139. PLOMMET M., CAPPONI M., GESTIN J., RENOUX G. "Fièvre Q expérimentale des bovins." Ann. Rech. Vet. 4 ,(1973), 325-346
140. Martinov SP, Neikov P, Popov GV . "Experimental Q fever in sheep." Eur J Epidemiol, 5 ,(1989), 428– 431.
141. ARRICAU-BOUVERY N., SOURIAU A., MOUTOUSSAMY A., LADENISE K., RODOLAKIS A. "Etude de l'excrétion de *Coxiella burnetii* dans un modèle expérimental caprin et décontamination des lisiers par le cyanamide calcique." 8ème Rencontres Recherches Ruminants, Paris , (2001), 153-156
142. MARRIE T. J. "Q fever. A review." Can. Vet. J. 31, (1990) , 555-563
143. SANFORD E., JOSEPHSON G., MACDONALD A. "*Coxiella burnetii* (Q fever) abortion storms in goat herds after attendance at an annual fair." Can. Vet. J. 35, (1994), 376-378
144. Bildfell, R.J., Thomson, G.W., Haines, D.M., Mc Ewen, B.J., Smart, N. "*Coxiella burnetii* infection is associated with placentitis in cases of bovine abortion." J Vet Diagn Invest 12(5), (2000),419-425
145. Sanchez, J., Souriau, A., Buendia, A.J., Arricau-Bouvery, N., Martinez, C.M., Salinas, J., Rodolakis, A., Navarro, J.A. "Experimental *Coxiella burnetii* infection in pregnant goats: a histopathological and immunohistochemical study". J Comp Pathol , 135, (2006), 108-115
146. Hansen, M.S., Rodolakis, A., Cochonneau, D., Agger, J.F., Christoffersen, A.B., Jensen, T.K., Agerholm, J.S. "*Coxiella burnetii* associated placental lesions and infection level in parturient cows". Vet J, 190(2), (2011),135-139.
147. Muskens, J., Wouda, W., von Bannisseht-Wijsmuller, T., van Maanen, C. "Prevalence of *Coxiella burnetii* infections in aborted fetuses and stillborn calves," Vet Rec, 170(10), (2012), 4 p.
148. Van Moll, P., Baumgartner, W., Eskens, U., Hanichen, T., "Immunocytochemical demonstration of *Coxiella burnetii* antigen in the

fetal placenta of naturally infected sheep and cattle". J Comp Pathol 109(3), (1993).295-301.

149. Moeller, R.B., Jr. "Causes of caprine abortion: diagnostic assessment of 211 cases (1991-1998)". J Vet Diagn Invest 13(3), (2001),265-270
150. Moore, J.D., Barr, B.C., Daft, B.M., O'Connor, M.T. "Pathology and diagnosis of *Coxiella burnetii* infection in a goat herd. " Vet Pathol 28(1), (1991), 81-84.
151. Norlander, L. "Q fever epidemiology and pathogenesis", Microbes and Infection, 2 (4), (2000), 417-424.
152. Anne Darmon, Matthieu Million, Gilles Audoly, Hubert Lepidi, Philippe Brouqui, Didier Raoult ; "La fièvre Q en 2014: défi diagnostique et thérapeutique. "Revue Francophone des Laboratoires, 464, (2014), 51-59
153. Botelho-Nevers E, Fournier PE, Richet H, Fenollar F, Lepidi H, Foucault C, Branchereau A, Piquet P, Maurin M, Raoult D "*Coxiella burnetii* infection of aortic aneurysms or vascular grafts: report of 30 new cases and evaluation of outcome. " Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 26 (9), (2007), 635-40.
154. Mahamat A, Sophie Edouard,¹ Magalie Demar, Abboud P, Patrice JY, La Scola B, Okandze A, Djossou F, Raoult D ,"Unique clone of *Coxiella burnetii* causing severe Q fever, French Guiana." Emerg Infect Dis ,19(7), (2013) ,1102-1104.
155. Million M, Lepidi H, Raoult D. "Q fever: current diagnosis and treatment options". Med Mal Infect , 39(2), (2009), 82-94.
156. Stein A et Raoult D, "Q fever endocarditis." Eur Heart J, 16 (suppl B), (1995), 19-23.
157. Salamand A, Collart F, Caus T. "Q fever endocarditis: over 14 years of surgical experience in referral centre for rickettsioses." J Heart Valve Dis, 11, (2002), 84-90.
158. Aaron J, Tande, Scott A, Cunningham, Didier Raoult, Franklin H, Sim Elie F. Berbari Robin Patel, "A case of Q fever prosthetic joint infection and description of an assay for detection of *Coxiella burnetii*, " J Clin Microbiol, 51(1), (2013), 66-69
159. Leonetti F, Raoult D, Dussol B, Berland Y, "Chronic Q fever in hemodialysis patients," Nephron ,67(2),(1994)231-233.

160. Janigan DT, Marrie TJ. "An inflammatory pseudotumor of the lung in Q fever pneumonia." *N Engl J Med*, 308(2), (1983), 86-8.
161. Foucault C, Lepidi H, Poujet-Abadie JF, Granel B, Roblot F, Ariga T, Raoult D. "Q fever and lymphadenopathy : report of four new cases and review." *Eur J Clin Microbiol Infec Dis*, 23(10), (2004), 759-764.
162. Tissot-Dupont H, Vaillant V, Rey S, Rey S, Raoult D, "Role of sex, age, previous valve lesion, and pregnancy in the clinical expression and outcome of Q fever after a large outbreak." *Clin Infect Dis* ,44(2), (2007), 232-237.
163. Shannon JG, Heinzen RA. "Adaptive immunity to the obligate intracellular pathogen *Coxiella burnetii*". *Immunol Res*, 43, (2009), 138–148.
164. Hendrik IJ Roest, Jacob Post, Betty van Gelderen, Fred G van Zijderveld, Johanna MJ Rebel, "Q fever in pregnant goats: humoral and cellular immune responses," *Veterinary Research*, 44, (2013), 9p.
165. Brom, R.Van den, Engelen, E.van, Roest, H.I.J., Hoek, W.van der, Vellema, P, "*Coxiella burnetii* infections in sheep or goats: an opinionated review." *Veterinary Microbiology*, 181, (2015), 119-129.
166. DELLACASAGRANDE J, CAPO C, RAOULT D, Mege JL, "IFN-gamma-mediated control of *Coxiella burnetii* survival in monocytes : the role of cell apoptosis and TNF," *J. Immunol*, 162, (1999), 2259-2265.
167. RAOULT D., VESTRIS G., ENEA M. "Isolation of *Coxiella burnetii* from patients using a sensitive centrifugation cell culture system and establishment of the strains in HEL cells." *Journal of clinical microbiology*, 28,(1990), 2482-2484.
168. SCOTT G.H., WILLIAMS J.C., STEPHENSON E.H. "Animal models in Q fever: pathological responses of inbred mice to phase I *Coxiella burnetii*." *J. Gen. Microbiol.*, 133, (1987), 691-700.
169. OIE, "Fièvre Q." *Manuel terrestre*, CHAPITRE 2.1.1 2, (2008), 14 p.
170. FOURNIER P. E., CASALTA J. P., PIQUET P., TOURNIGAND P., BRANCHEREAU A., RAOULT D. "*Coxiella burnetii* infection of aneurysms or vascular grafts : report of seven cases and review. "" *Clin. Infect. Dis.* 26 (1), (1998), 116-121

171. Olivier, H.R. "Les diagnostics microbiologiques (1ère partie)", *Traité de biologie appliquée*, Librairie Maloine, Paris, (1963), 753p
172. MÜHLEMANN K., MATTER L., MEYER B., SCHOPFER K. "Isolation of *Coxiella burnetii* from heart valves of patients treated for Q fever endocarditis." *J. Clin. Microbiol*, 33,(1995), 428-431
173. RAOULT D., LAURENT J.C. & MUTILLOD M. "Monoclonal antibodies to *Coxiella burnetii* for antigenic detection in cell cultures and in paraffin-embedded tissues." *Am. J. Clin. Pathol.*, 101, (1994), 318-320
174. PETER O., DUPUIS G., PEACOCK M. G., BURGDORFER W., "Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, complement fixation and indirect fluorescent-antibody tests for detection of *Coxiella burnetii* antibody." *J. Clin. Microbiol.* 25, (1987), 1063-1067
175. Capuano. F, A.G. Perugini, A. Parisi, C.O. Montagna and M. Nilvelli; "Improved Detection of *Coxiella burnetii* in cow's milk by Immunomagnetic Separation and PCR." *Veterinary Research Communications*, 28,(2004), 279–282
176. Muskens J, van Engelen E, van Maanen C, Bartels C, Lam TJ: "Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in Dutch dairy herds based on testing bulk tank milk and individual samples by PCR and ELISA". *Vet Rec*,168(3), (2011), 4 p
177. De Bruin A, De Groot A, De Heer L, Bok J, Wielinga PR, Hamans M, van Rotterdam BJ, Janse I, "Detection of *Coxiella burnetii* in Complex Matrices by Using Multiplex Quantitative PCR during a Major Q Fever Outbreak in The Netherlands." *Appl Environ Microbiol*, 77(18), (2011), 6516–6523
178. Berri, M., K. Laroucau, and A. Rodolakis. "The detection of *Coxiella burnetii* from ovine genital swabs, milk and fecal samples by the use of a single touchdown polymerase chain reaction." *Vet. Microbiol.* 72, (2000), 285-293.
179. LORENZ H., JAGER C., WILLEMS H., BALJER G. "PCR detection of *Coxiella burnetii* from different clinical specimens, especially bovine milk, on the basis of DNA preparation with a silica matrix." *Applied and environmental microbiology*, 64 (11), (1998) 4234-4237

180. Miodrag Radinović, Stanko Boboš, Ivana Davidov, Mihajlo Erdeljan and Marija Pajić. "Presence of *Coxiella burnetii* in blood serum and concentration of IgG in infected cows." *African Journal of Microbiology Research*, 7(6), (2013), 444-448
181. Stein A, Raoult D, "Detection of *Coxiella burnetii* by DNA amplification using polymerase chain reaction." *J Clin Microbiol*, 30,(1992), 2462–2466.
182. Kleespies RG, Marshall SD, Schuster C, Townsend RJ, Jackson TA, Leclerque A, "Genetic and electron-microscopic characterization of *Rickettsiella* bacteria from the manuka beetle, *Pyronota setosa* (*Coleoptera: Scarabaeidae*)". *Journal of invertebrate pathology*, 107(3), (2011), 206-211
183. Rousset, E., Prigent, M., Dufour, P., Adam, G. et Sidi-Boumedine, K. "La fièvre Q chez les ruminants : démarches et méthodes proposées pour le diagnostic des avortements", *Recueil des 4èmes Journées Vétérinaires de Blida*, (28/29 novembre 2011), 27-30.
184. Schneeberger PM, Hermans MH, van Hannen EJ, Schellekens JJ, Leenders AC, Wever PC, "Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever." *Clin Vaccine Immunol*, 17, (2010), 286–290.
185. Klee SR, Tyczka J, Ellerbrok H, Franz T, Linke S, Baljer G, Appel B. "Highly sensitive real-time PCR for specific detection and quantification of *Coxiella burnetii*." *BMC Microbiol*. 6, (2006), 8p.
186. WILLEMS H., THIELE D., FRÖLICH-RITTER M., KRAUSS H. "Detection of *Coxiella burnetii* in cow's milk using the PCR." *J. Vet. Med.* 41,(1995), 580-587
187. TISSOT-DUPONT H., THIRION X., RAOULT D. "Q fever serology : cutoff determination for microimmunofluorescence." *Clin. Diagn. Lab. Immunol*, 1 (2), (1994), 189-196
188. WAAG D., CHULAY J., MARRIE T., ENGLAND M., WILLIAMS J. "Validation of an enzyme immunoassay for serodiagnosis of acute Q fever." *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 14, (1995), 421-427

189. Annie Rodolakis. "Q Fever in Dairy Animals", Rickettsiology and Rickettsial Diseases-Fifth International Conference: Ann. N.Y. Acad. Sci. 1166, (2009), 90–93
190. OIE, "Q FEVER", Terrestrial manual ,CHAPTER 2.1.12, (2015), 15 p.
191. EFSA, "Scientific opinion on Q fever." EFSA Journal, 8(5),(2010), 114 p. Rapport consulté sur internet : URL <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1595.pdf>
192. E. Angelakis, D. Raoult, "Q fever." Veterinary Microbiology,140 (2010),297–309
193. Taurel, A.F., Guatteo, R., Joly, A., Seegers, H. and Beaudeau, F. "Seroprevalence of Q fever in naturally infected dairy cattle herds", Prev. Vet. Med., 101 (1-2), (2011), 51-57.
194. Julie Delaloye, Gilbert Greub, "La fièvre Q : une zoonose souvent méconnue. " Rev Med Suisse, 9 ,(2013), 879-884
195. Renée de Crémoux , Anne Touratier, Marilyne Le Pape, "Épisodes d'avortements en élevage caprin et si c'était la Fièvre Q ? ", Institut de l'Élevage, (2011), 6 p.
196. Hendrik I.J. Roest, Alex Bossers, Fred G. van Zijderveld and Johanna M.L. Rebel. "Clinical microbiology of *Coxiella burnetii* and relevant aspects for the diagnosis and control of the zoonotic disease Q fever." Veterinary Quarterly, 33(3), (2013), 148–160
197. Woernle H., Limouzin C., Muler K., Durand M.P., "La fièvre Q bovine. Effet de la vaccination et de l'antibiothérapie sur l'évolution clinique et l'excrétion de *Coxiella burnetii* dans le lait. " Bull. Acad. Natl. Vet. 58, (1985), 91–100
198. Muskens J, Mars MH, Franken P. "Q fever: an overview." Tijdschr Diergeneeskd. 132, (2007), 912–917
199. Anne-Frieda Taurel, Raphael Guatteo a, Alain Joly , François Beaudeau. "Effectiveness of vaccination and antibiotics to control *Coxiella burnetii* shedding around calving in dairy cows." Veterinary Microbiology 159, (2012), 432–437
200. Berri, M., Crochet, D., Santiago, S., Rodolakis, A. "Spread of *Coxiella burnetii* infection in a flock of sheep after an episode of Q fever." Vet Rec. 157(23), (2005), 737-740

201. Rolain, J.-M., Lambert, F., Raoult, D. "Activity of Telithromycin against thirteen new isolates of *C. burnetii* including three resistant to Doxycycline". *Ann N. Y. Acad Sci.* 1063, (2005), 252-256.
202. Gajdosova E, Kovacova E, Toman R, Skultety L, Lukacova M, Kazar J. "Immunogenicity of *Coxiella burnetii* whole cells and their outer membrane components." *Acta Virol*, 38(6), (1994), 339–44.
203. Rodolakis, A. "Chlamydie et Fièvre Q, similitudes et différences entre ces deux zoonoses", *Renc. Rech. Ruminants*, 13, (2006), 395-402.
204. COCHE, B. "La fièvre Q bovine en France. Aspects pratiques et importance de la sérologie", *Point Vet.*, 12(56), (1981), 95-100.
205. Rodolakis, A. "La fièvre Q passe souvent inaperçue", *Sem. Vét.*, 1012, (2001), 40 p.
206. Nathalie Arricau-Bouvery, Armel Souriau, Christelle Bodier, Philippe Dufour, Elodie Rousset , Annie Rodolakis, "Effect of vaccination with phase I and phase II *Coxiella burnetii* vaccines in pregnant goats, " *Vaccine*, 23 ,(2005),4392–4402
207. Anne-Frieda Taurel, Raphaël Guatteo, Anne Lehebel, Alain Joly, Francois Beaudeau , " Vaccination using phase I vaccine is effective to control *Coxiella burnetii* shedding in infected dairy cattle herds", *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 37 ,(2014), 1– 9
208. Astobiza, I., Barandika, J.F., Ruiz-Fons, F., Hurtado, A., Povedano, I., Juste, R.A., Garcia- Perez, A.L., "Four-year evaluation of the effect of vaccination against *Coxiella burnetii* on reduction of animal infection and environmental contamination in a naturally infected dairy sheep flock", *Applied and environmental microbiology* ,77(20), (2011), 7405-7407.
209. Alvaro Piñero, Jesús F Barandika, Ana Hurtado and Ana L García-Pérez, "Progression of *Coxiella burnetii* infection after implementing a two-year vaccination program in a naturally infected dairy cattle herd", *Acta Veterinaria Scandinavica*, 56 (47), (2014), 7p .
210. Guatteo, R., Seegers, H., Joly, A., Beaudeau, F., 2008. "Prevention of *Coxiella burnetii* shedding in infected dairy herds using a phase I *Coxiella burnetii* inactivated vaccine", *Vaccine*, 26(34),(2008), 4320-4328.

211. Rousset, E., Durand, B., Champion, J.L., Prigent, M., Dufour, P., Forfait, C., Marois, M., Gasnier, T., Duquesne, V., Thiéry, R., Aubert, M.F., "Efficiency of a phase 1 vaccine for the reduction of vaginal *Coxiella burnetii* shedding in a clinically affected goat herd", *Clinical Microbiology and Infection*, 15(Suppl.2), (2009), 188-189.
212. De Cremoux, R., Rousset, E., Touratier, A., Audusseau, G., Nicollet, P., Ribaud, D., David, V., Pape, M., "Assessment of vaccination by a phase I *Coxiella burnetii* inactivated vaccine in goat herds in clinical Q fever situation", *FEMS immunology and medical microbiology*, 64(1), (2012), 104-106
213. Joan TUTUSAUS, Fernando LÓPEZ-GATIUS, Beatriz SERRANO, Eva MONLEÓN, Juan José BADIOLA, Irina GARCIA-ISPIERTO "Serological and shedding patterns after *Coxiella burnetii* vaccination in the third gestation trimester in dairy cows," *Acta Veterinaria Hungarica*, 005, (2014), 10 p.
214. Khalili, M, and Ehsanollah S, "An Update on a Serologic Survey of Q Fever in Domestic Animals in Iran", *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 80(6), (2009), 1031–1032
215. C. MC CAUGHEY, L. J. MURRAY, J. P. MCKENNA, F. D. MENZIES, S. J. MCCULLOUGH, H. J. O'NEILL, D. E. WYATT, C. R. CARDWELL AND P. V. COYLE, "*Coxiella burnetii* (Q fever) seroprevalence in cattle", *Epidemiol. Infect.* 138, (2010), 21–27.
216. Hong-Bo NI, Si-Guo LIU, Hai-Fang JIANG, Chun-Ren WANG and Ai-Dong QIAN, "Seroprevalence of Q fever in dairy cows in northeastern China", *African Journal of Microbiology Research* 5(23), (2011), 3964-3967.
217. Rodriguez, N. F, Carranza C, M. Bolanos, J. L. Perez-Arellano and Gutierrez C, "Seroprevalence of *Coxiella burnetii* in domestic ruminants in Gran Canaria island, Spain", *Transboundary and Emerging Diseases*. 57, (2010), 66–67.
218. Bolanos, M., O. E. Santana, A. Angel-Moreno, J. L. Perez- Arellano, J. M. Liminana, L. Serra-Majem, and A. M. Martin-Sanchez, "Seroprevalence of infection by *Coxiella burnetii* in Canary Islands (Spain)", *Eur. J. Epidemiol*, 18, (2003), 259–262.

219. Anna S. Dean, Bassirou Bonfoh, Abalo E. Kulo, G. Aboudou Boukaya, Moussa Amidou, Jan Hattendorf, Paola Pilo, Esther Schelling, “Epidemiology of Brucellosis and Q Fever in Linked Human and Animal Populations in Northern Togo”, PLOS ONE, 8(8), (2013), 1-9.
220. RB Elandalousi , A Ghram, A Maaroufi, W Mnif , “Séroprévalence des maladies abortives zoonotiques chez les ruminants au nord de la Tunisie ”, Research fr, 2, (2015), 8 p
221. Senay SEYÜTOÚLU, Z.Ial .ZKURT, Ufuk DÜNLER, Biray OKUMU, “The Seroprevalence of Coxiellosis in Farmers and Cattle in Erzurum District in Turkey”, Turk J Vet Anim Sci , 30, (2006), 71-75.
222. Wei Cong, Qing-Feng Meng, Xiao-Feng Shan, Wu-Wen Sun, Yuan-Huan Kang, Long Chen, Wei-Li Wang, and Ai-Dong Qian, “*Coxiella burnetii* (Q fever) Infection in Farmed Ruminants in Three Northeastern Provinces and Inner Mongolia Autonomous Region, China”, VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES, 15 (8), (2015), 512-514.
223. Paiba,G.A.,Green,L.E.,Lloyd,G.,Patel,D.,Morgan,K.L, “Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* (Q fever) in bulk tank milk in England and Wales”, Vet.Rec,144, (1999), 519–522.
224. C. Saegerman, N. Speybroeck, F. Dal Pozzo and G. Czaplicki, “Clinical Indicators of Exposure to *Coxiella burnetii* in Dairy Herds”, Transboundary and Emerging Diseases, 62(1),(2013), 46-54.
225. E. D. RYAN, M. KIRBY, D.M. COLLINS, R. SAYERS, J.F.MEE AND T. CLEGG, “Prevalence of *Coxiella burnetii* (Q fever) antibodies in bovine serum and bulk-milk samples”, Epidemiol. Infect., 139, (2011), 1413–1417
226. Agger J.F, Paul S, Christoffersen A.B, Agerholm J.S, “Biosecurity and Presence of *Coxiella burnetii* Antibodies in Danish Dairy Herds”, SOCIETY FOR VETERINARY EPIDEMIOLOGY AND PREVENTIVE MEDICINE (SVEPM), Nantes, (2010), 1 p.
227. Suman Paul, Jens F. Agger, Bo Markussen, Anna-Bodil Christoffersen, Jørgen S. Agerholm, “Factors associated with *Coxiella burnetii* antibody positivity in Danish dairy cows”, Preventive Veterinary Medicine 107, (2012), 57– 64.

228. Luis-Miguel Ortega-Mora, "Is Q fever a significant cause of reproductive failure in cattle?", *Veterinary Record*, 170, (2012), 257-258.
229. KHALED Hamza, Abdallah BOUYOUCEF, "Assessment of zoonotic risks associated with ruminant abortions for Algerian farmers", *Bulletin UASVM, Veterinary Medicine*, 70(2), (2013), 253-257.
230. Abdelhadi F.Z., Abdelhadi S.A., Niar. A, Benallou. B., Meliani S., Smail N.L. and Mahmoud D, "Abortions in Cattle on the Level of Tiaret Area (Algeria)", *Global Veterinaria* 14 (5), (2015), 638-645.
231. Clotilde S. Cabassi, Simone Taddei, Gaetano Donofrio, Francesca Ghidini, Chiara Piancastelli, Cesidio F. Flammini, Sandro Cavirani ; "Association between *Coxiella burnetii* seropositivity and abortion in dairy cattle of Northern Italy", *NEW MICROBIOLOGICA*, 29, (2006), 211-214.
232. VIDIC B., MIHAJLOVIC B., GALIC M., PAVLOVIC R., BOBOS S. "The finding of antibodies for *Coxiella burnetii* in cows having clinical indications of Q fever", *Acta veterinaria*, 40 (1), (1990), 27-30.
233. HASSIG M., LUBSEN J, "Relationship between abortions and seroprevalence to selected infectious agents in dairy cows", *J. Vet. Med.* 45, (1998), 435-441.
234. Tainturier, D., "Recurrent metritis due to Q fever in cows", *Recl. Med. Vet.* 163, (1987), 195-198.
235. S.P. Martinov; "*Coxiella burnetii* Endometritis and Metritis in Cows", *International Journal of Infectious Diseases*, 12 (1), (2008), 1p.
236. I. Literak , L. Kroupa, "Herd-level *Coxiella burnetii* seroprevalence was not associated with herd-level breeding performance in Czech dairy herds", *Preventive Veterinary Medicine*, 33, (1998), 261-265.
237. Lopez-Gatius, F., Almeria, S., Garcia-Ispuerto, I, "Serological screening for *Coxiella burnetii* infection and related reproductive performance in high producing dairy cows". *Res Vet Sci.* 93(1), (2012), 67-73.
238. Mohammad Khalili, Ehsanollah Sakhaee, Homayoon Babaei ; "Frequency of anti-*Coxiella* antibodies in cattle with reproductive disorders", *Comp Clin Path*, 21, (2012), 917-919.

239. Agerholm, “*Coxiella burnetii* associated reproductive disorders in domestic animals-a critical review”. Acta Veterinaria Scandinavica, 55,(2013), 11 p.
240. Stéphanie ORDRONNEAU, “Impact de la vaccination et de l’antibiothérapie sur l’incidence des troubles de la reproduction et sur la fertilité des troupeaux bovins laitiers infectés par *Coxiella burnetii*”, thèse pour le diplôme d’état de Docteur vétérinaire, Université de Nante, (2012), 114p.
241. Van Schaik, G., Schukken, Y.H., Nielen, M., Dijkhuizen, A.A., Barkema, H.W.,Benedictus, G., “Probability of and risk factors for introduction ofinfectious diseases into Dutch SPF dairy farms: a cohort study”, Prev.Vet. Med., 54, (2002), 279–289.
242. Fevre, E.M., Bronsvoort, B.M., Hamilton, K.A., Cleaveland, S., “Animal movements and the spread of infectious diseases”, Trends Microbiol.14, (2006), 125–131.
243. Simon Nusinovici, Thierry Hoch, Stefan Widgren, Alain Joly, Ann Lindberg, François Beaudeau , “Relative contributions of neighbourhood and animal movements to *Coxiella burnetii* infection in dairy cattle herds”, Geospatial Health, 8(2), 2014, 471-477.
244. Eric Cardinale, Olivier Esnault, Marina Beral, Florence Naze, Alain Michault, “Emergence of *Coxiella burnetii* in Ruminants on Reunion Island? Prevalence and Risk Factors”, PLOS Neglected Tropical Diseases, 8(8), (2014), 8 p.
245. E. van Engelen ,N. Schottenb, B. Schimmer, J.L.A. Hautvast, G. van Schaika, Y.T.H.P. van Duijnhoven; “Prevalence and risk factors for *Coxiella burnetii* (Q fever) in Dutch dairy cattle herds based on bulk tank milk testing”, Preventive Veterinary Medicine 117, (2014), 103–109.
246. Nicollet, P., Maingourd, C. et Charollais, P. “Evaluation des méthodes diagnostiques utilisées lors d’avortement non brucelliques chez les ruminants. Recherche de *Chlamydia spp.*, *Coxiella burnetii* et *Toxoplasma gondii* en Deux Sèvre et en Vienne sur une série de 150 avortements bovins, ovins et caprins”, Renc. Rech. Ruminants, 11, (2004), 317-320.

247. Khammassi-Khabou, M., Hammami, S., Cherif, A. et Majok, A. "Séroprévalence des majeures maladies infectieuses causant l'avortement chez les petits ruminants. Durabilité des systèmes d'élevage des petits ruminants en Tunisie: Une approche de santé animale et marketing", *Int. Livestock Res. Inst.*, 17, (2009), 5-24.
248. S. Anastacio, N. Carolino, K. Sidi-Boumedine and G. J. da Silva; Q Fever Dairy Herd Status Determination Based on Serological and Molecular Analysis of Bulk Tank Milk; *Transboundary and Emerging Diseases*, short communication, 10, (2014), 8 p.
249. S. J. Tozer, S. B. Lambert, C. L. Strong, H. E. Field, T. P. Sloots and M. D. Nissen, "Potential Animal and Environmental Sources of Q Fever Infection for Humans in Queensland", *Zoonoses and Public Health*, 61(2), (2013), 105-112.
250. Barbara Schimmer, Saskia Lutikholt, Jeannine LA Hautvast, Elisabeth AM Graat, Piet Vellema and Yvonne THP van Duynhoven; "Seroprevalence and risk factors of Q fever in goats on commercial dairy goat farms in the Netherlands, 2009-2010", *BMC Veterinary Research*, 81(7), (2011), 14 p.
251. Cantas H, Muwonge A, Sareyyupoglu B, Yardimci H, Skjerve E, "Q fever abortions in ruminants and associated on-farm risk factors in northern Cyprus", *BMC Veterinary Research*, 13,(2011), 7p.
252. Boni M, Davoust B, Tissot-Dupont H, Raoult D. "Survey of seroprevalence of Q fever in dogs in the southeast of France, French Guyana, Martinique, Senegal and the Ivory Coast". *Vet Microbiol* ,64, (1998), 1-5.
253. François Beaudeau, Raphaël Guatteo et Henri Seegers, "Voies d'excrétion de *Coxiella burnetii* par la vache laitière : Implication pour le dépistage et la maîtrise de l'infection en élevage", *Epidémiol. et santé anim.*, 49, (2006),1-4.
254. Agata Bielawska-Drozd , Piotr Cieslik , Tomasz Mirski , Jerzy Gawel , Aleksander Michalski , Marcin Niemcewicz , Michał Bartoszcze , Dorota Z'akowska , Krzysztof Lasocki , Jozef Knap , Janusz Kocik , "Prevalence of *Coxiella burnetii* in environmental samples collected from cattle farms

in Eastern and Central Poland (2011–2012)”, *Veterinary Microbiology* 174, (2014), 600–606.

255. Signs, K.A., Stobierski, M.G. and Gandhi, T.N. “Q fever cluster among raw milk drinkers in Michigan, 2011”. *Clin Infect Dis* 55, (2012), 1387 –1389.
256. Brown, G.L., Colwell, D.C. and Hooper, W.L. “An outbreak of Q fever in Staffordshire”, *J Hyg (Lond)*, 66, (1968), 649–655.