

UNIVERSITE SAAD DAHLAB BLIDA 1

Institut des Sciences Vétérinaires

MEMOIRE DE MAGISTER

Spécialité : Sciences vétérinaires

Option : Microbiologie médicale des maladies zoonotiques

**ETUDE SEROLOGIQUE DE LA FIEVRE Q OVINE DANS LA REGION
CENTRE DE L'ALGERIE**

Par

Sabrina SELLALI

Devant le jury composé de

| | | |
|-----------------|-------------------------|--------------|
| A. BERBER | Professeur, U. Blida 1 | Président |
| T.K. BOUKHORS | Professeur, ENSV, Alger | Examinatrice |
| M. BACHIR PACHA | Professeur, U. Blida 1 | Examineur |
| A. BOUYOUCHEF | Professeur, U. Blida 1 | Promoteur |

Blida, janvier 2015

RESUME

La fièvre Q est une maladie infectieuse causée par *Coxiella burnetii*, une bactérie à multiplication intracellulaire. Elle touche particulièrement les ruminants domestiques. Elle se manifeste par des troubles de la reproduction et engendre des pertes économiques considérables.

C'est une zoonose très répandue dans le monde. Les foyers humains sont souvent associés à la maladie chez les petits ruminants, considérés comme réservoir principal. Néanmoins, elle est peu étudiée en Algérie.

Ce travail a pour principal objectif de rechercher les anticorps anti *Coxiella burnetii*, témoins de l'infection, dans les élevages ovins. De plus, il vise à décrire les pratiques à risque vis-à-vis de la fièvre Q, à estimer la séroprévalence de *C. burnetii* chez les brebis et les troupeaux étudiés, et à rechercher un lien significatif entre les résultats de la sérologie et l'avortement.

Pour ce faire, nous avons entrepris une étude sérologique sur 15 troupeaux et un total de 102 brebis mises à la reproduction, par la technique ELISA. L'étude a concerné quatre wilayas du Centre de l'Algérie, où l'élevage ovin est prépondérant. En parallèle, nous avons mené une enquête par questionnaire auprès de 32 éleveurs pour rendre compte des pratiques à risque et des mesures d'hygiène, en relation avec les avortements, au sein des élevages.

Les résultats obtenus indiquent que la promiscuité des espèces, la transhumance et le pâturage en commun, pratiques souvent associées à des taux d'avortements élevés, sont très fréquentes dans nos élevages (100 p. 100 et 84 p. 100 respectivement). En outre, les mesures sanitaires destinées à prévenir les avortements infectieux sont totalement négligées dans la majorité des élevages (81 p. 100). Pourtant, elles pourraient agir sur le taux d'avortements ($p < 0,05$).

D'autre part, une évidence sérologique de *C. burnetii* a été révélée chez 12 p. 100 des brebis et 47 p. 100 des troupeaux testés. Le rang de portée a été statistiquement lié au taux des brebis séropositives. Pour cela, les primipares

seraient les plus exposées à l'infection. Par ailleurs, l'infection ne semble pas être plus importante dans les élevages où les caprins présentent une certaine proximité.

Des anticorps anti *Coxiella* ont été détectés aussi bien chez les brebis avortant (75 p. 100) que chez les brebis ayant mis bas normalement (25 p. 100). Aucune association significative n'a été observée entre l'infection à *C. burnetii* et la survenue des avortements. Ainsi, nous ne pouvons conclure à son rôle étiologique dans les avortements rencontrés. Par ailleurs, le risque sur la santé publique ne doit pas être négligé.

Mots-clés : fièvre Q, *Coxiella burnetii*, zoonose, ovins, avortement, pratiques à risque, technique ELISA.

ABSTRACT

Q fever is an infectious disease caused by *Coxiella burnetii*, an intracellular bacterium. It particularly affects domestic ruminants. It is manifested by reproductive disorders and causes significant economic losses.

It is a widespread zoonosis in the world. Human outbreaks are often associated with the disease in small ruminants, which are considered to be the main reservoir. However, it is poorly studied in Algeria.

The main objective of this work is to look for antibodies to *Coxiella burnetii*, indicating infection in sheep flocks. In addition, it aims at describing risk practices according to Q fever, estimating the seroprevalence of *C. burnetii* in ewes and herds studied, and seeking significant relationship between the results of serology and abortion.

To perform this, we conducted a serological study on 15 flocks and a total of 102 ewes, by ELISA method. The study involved four provinces of central Algeria, where sheep farming is predominant. In parallel, we conducted a questionnaire survey on 32 breeders to report risk practices and hygiene measures in relation to abortions within the farms.

The results obtained indicate that promiscuous species, transhumance and common pastures, often associated with high abortion rates, are very common practices in our farms (100% and 84% respectively). In addition, health measures to prevent infectious abortions are totally neglected in most farms (81%). Yet, they could influence the rate of abortions.

On the other hand, a serological evidence of *C. burnetii* has been revealed in 12% of the ewes, and 47% of the flocks tested. The gestation rank was statistically related to seropositive ewes' rate. Therefore, the primiparous would be most vulnerable to infection. In contrast, the infection does not appear to be greater in farms where goats have certain proximity.

Antibodies to *Coxiella* were detected in aborting ewes (75%) as well as in normally lambed ewes (25%). No significant association was observed between *C. burnetii* infection and the occurrence of abortions. So, we can not conclude its etiological role in abortions encountered. Moreover, the risk to public health should not be neglected.

Keywords : Q fever, *Coxiella burnetii*, zoonosis, sheep, abortion, risk practices, ELISA method.

ملخص

حمى الاستفهام هي مرض معد تتسبب فيه كوكسيلا بورنتي، بكتيريا تتكاثر داخل الخلية. إنها تصيب بصفة خاصة المجترات الأليفة. هي تتميز بالاضطرابات الإنجابية وتسبب خسائر اقتصادية كبيرة.

هي مرض حيواني المصدر واسع الانتشار في العالم. غالباً ما يرتبط تفشيه عند الإنسان بالمجترات الصغيرة المريضة، التي تعتبر الخزان الرئيسي. ومع ذلك، فإن دراستها قليلة في الجزائر.

الهدف الرئيسي من هذا العمل هو البحث عن الأجسام المضادة لكوكسيلا بورنتي، الدالة على العدوى في قطعان الغنم. ثانياً، يرمي هذا العمل إلى وصف الممارسات الخطيرة فيما يتعلق بحمى الاستفهام، تقدير معدل الانتشار المصلي لكوكسيلا بورنتي عند النعاج والقطعان المدروسة، وإيجاد علاقة ذات دلالة إحصائية بين نتائج الكشف المصلي و الإجهاض.

لقيام بذلك، أجرينا دراسة مصلية على 15 قطع ومجموع 102 نعجة مخصصة للإنجاب بواسطة تقنية "إيزا". شملت الدراسة أربع ولايات في وسط الجزائر، حيث تسود تربية الأغنام. في موازاة ذلك، أجرينا استبيان على 32 مربى للإطلاع على الممارسات الخطيرة والتدابير الصحية المتعلقة بالإجهاض داخل المزارع.

النتائج المتحصل عليها تشير إلى أن اختلاط الأنواع، الانتجاع والمراعي المشتركة، ممارسات غالباً ما ترتبط بمعدلات الإجهاض المرتفعة، شائعة جداً في مزارعنا (100 بالمئة و 84 بالمئة على التوالي). بالإضافة إلى ذلك، التدابير الصحية المتخذة لمنع الإجهاض المعد تهمل تماماً في معظم المزارع (81 بالمئة) مع أنه بإمكانها أن تؤثر على معدل الإجهاض.

من ناحية أخرى، تم الكشف المصلي عن كوكسيلا بورنتي لدى 12 بالمئة من النعاج و 47 بالمئة من القطعان التي تم اختبارها. كانت رتبة الحمل ذات صلة إحصائياً بمعدل النعاج ذات الأمصال الإيجابية. لهذا، فإن النعاج البكرية تكون الأكثر عرضة للإصابة. في المقابل لم تبدو العدوى أكبر في المزارع التي يتواجد بها الماعز.

تم الكشف عن الأجسام المضادة للكوكسيلا لدى النعاج المجهضة (75 بالمئة) فضلاً عن النعاج التي وضعت بصفة طبيعية (25 بالمئة). لوحظ عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين عدوى كوكسيلا بورنتي و حدوث الإجهاض. لذلك لا يمكننا استنتاج دورها في التسبب بالإجهاض. علاوة على ذلك، لا ينبغي إهمال الخطر على الصحة العامة.

الكلمات المفتاحية : حمى الاستفهام، كوكسيلا بورنتي، مرض حيواني المصدر، الأغنام، الإجهاض، الممارسات الخطيرة، تقنية إيزا.

REMERCIEMENTS

À Monsieur BOUYOUCHEF Abdallah,
qui m'a encadrée et guidée lors de la réalisation de ce travail, pour ses recommandations et ses précisions.
En témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

À Monsieur BERBER Ali,
qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury. Hommages respectueux.

À Madame BOUKHORS Karima Thamina et Monsieur BACHIR PACHA Mohamed, qui ont accepté d'examiner ce travail et faire partie de mon jury.
Remerciements chaleureux.

À Monsieur KHALED Hamza,
qui m'a beaucoup soutenue, pour sa disponibilité et son aide technique, ses critiques et ses conseils.
Avec toute ma reconnaissance.

À Messieurs HARKAT Sahraoui et BENALI Rédha,
pour leur généreuse coopération et participation au déroulement de l'enquête ;
sincère gratitude.

À l'équipe du laboratoire de l'ANSES, et particulièrement les acteurs de l'Unité Pathologie des ruminants à Sophia Antipolis (France), pour l'intérêt porté à notre travail et pour leur collaboration.
Profonds remerciements.

À tous ceux qui, de près ou de loin, par leur participation ou leur soutien, ont concouru à la réalisation de ce travail ; merci.

Enfin, mes plus vifs remerciements vont à mes chers parents,
parce qu'ils sont la source de tout. Pour leur soutien inconditionnel tout au long de ces années ; qu'ils trouvent ici la preuve de ma sincère reconnaissance.

... et mes frères,
pour leur bienveillance. Je leur souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|----|
| RESUME | |
| REMERCIEMENTS | |
| TABLE DES MATIERES | |
| LISTE DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX | |
| INTRODUCTION | 14 |
| 1. ETUDE DE L'AGENT PATHOGENE | 16 |
| 1.1. Historique | 16 |
| 1.2. Taxonomie | 17 |
| 1.3. Caractères morphologiques | 17 |
| 1.4. Cycle de développement | 17 |
| 1.5. Variations morphologiques | 18 |
| 1.6. Variations de phase | 19 |
| 1.7. Génétique | 20 |
| 1.8. Résistance | 21 |
| 2. ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA FIEVRE Q | 22 |
| 2.1. Epidémiologie descriptive | 22 |
| 2.1.1. Espèces affectées | 23 |
| 2.1.2. Importance de la fièvre Q chez les ruminants | 23 |
| 2.1.3. Forme épidémiologique de la maladie | 24 |
| 2.2. Epidémiologie analytique | 24 |
| 2.2.1. Sources de contamination | 24 |
| 2.2.2. Voies de contamination | 25 |
| 2.2.3. Modalités de l'excrétion de <i>Coxiella burnetii</i> chez les ruminants | 26 |
| 2.3. Epidémiologie synthétique | 28 |
| 3. ETUDE CLINIQUE DE LA FIEVRE Q | 30 |
| 3.1. Pathogénie | 30 |
| 3.2. Mise en place de l'immunité | 30 |
| 3.2.1. Immunité humorale | 30 |
| 3.2.2. Immunité cellulaire | 31 |

| | | |
|--------|---|----|
| 3.3. | Symptômes | 31 |
| 3.3.1. | Chez les ruminants | 31 |
| 3.3.2. | Chez l'Homme | 34 |
| 4. | DIAGNOSTIC | 36 |
| 4.1. | Choix du protocole | 36 |
| 4.2. | Diagnostic direct | 37 |
| 4.2.1. | Isolement de <i>Coxiella burnetii</i> | 37 |
| 4.2.2. | Bactérioscopie | 39 |
| 4.2.3. | Polymerase Chain Reaction (PCR) | 39 |
| 4.3. | Diagnostic indirect | 40 |
| 4.3.1. | Réaction de fixation du complément | 40 |
| 4.3.2. | Immunofluorescence indirecte | 41 |
| 4.3.3. | Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) | 41 |
| 4.4. | Interprétation des résultats de laboratoire à l'échelle de l'élevage | 42 |
| 5. | PROPHYLAXIE | 43 |
| 5.1. | Prophylaxie sanitaire | 43 |
| 5.2. | Prophylaxie médicale | 45 |
| 5.2.1. | Antibiothérapie de prévention | 45 |
| 5.2.2. | Vaccination | 45 |
| 5.3. | Approche de lutte | 47 |
| 6. | ENQUETE PAR QUESTIONNAIRE SUR LES PRATIQUES A RISQUE VIS-A-VIS DE LA FIEVRE Q DANS L'ELEVAGE OVIN | 48 |
| 6.1. | Problématique | 48 |
| 6.2. | Cadre de l'enquête | 50 |
| 6.3. | Méthodes | 51 |
| 6.4. | Résultats | 53 |
| 6.5. | Discussion | 57 |
| 7. | ETUDE SEROLOGIQUE DE LA FIEVRE Q DANS LES ELEVAGES AYANT CONNU DES AVORTEMENTS | 62 |
| 7.1. | Matériel et méthodes | 62 |
| 7.2. | Résultats | 70 |
| 7.3. | Discussion | 81 |

| | |
|---|-----|
| CONCLUSION | 88 |
| RECOMMANDATIONS & PERSPECTIVES | 90 |
| APPENDICES | 92 |
| A. MATERIEL ET REACTIFS DE LA SEROLOGIE | 92 |
| B. QUESTIONNAIRE A L'ATTENTION DES ELEVEURS D'OVINS POUR L'ETUDE DES PRATIQUES A RISQUE VIS-A-VIS DE LA FIEVRE Q | 94 |
| C. RESULTATS DU QUESTIONNAIRE | 95 |
| D. RECAPITULATIF DES RESULTATS OBTENUS PAR ELISA INDIRECTE | 97 |
| E. RECAPITULATIF DES ENQUETES DE SEROPREVALENCE CONDUITES CHEZ LES OVINS PAR ELISA INDIRECTE | 99 |
| F. LISTE DES ABREVIATIONS | 101 |
| REFERENCES | 103 |

LISTES DES ILLUSTRATIONS, GRAPHIQUES ET TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

| | | |
|------------|--|----|
| Figure 1.1 | Cycle de multiplication intracellulaire de <i>Coxiella burnetii</i> | 19 |
| Figure 1.2 | Les différentes formes de <i>C. burnetii</i> | 19 |
| Figure 2.1 | Modèle de transmission de la fièvre Q | 28 |
| Figure 2.2 | Représentation schématique de la circulation de <i>C. burnetii</i> au sein des différents réservoirs, et modes de contamination de l'Homme | 29 |
| Figure 3.1 | Comparaison de deux placentas, un positif à <i>C. burnetii</i> (gauche) et l'autre négatif (droit) | 33 |
| Figure 3.2 | Evolutions possibles de l'infection à <i>C. burnetii</i> chez l'Homme | 35 |
| Figure 4.1 | Micrographie électronique d'une cellule de singe (Buffalo green monkey) hautement infectée par <i>C. burnetii</i> | 38 |
| Figure 4.2 | Manipulation de <i>Coxiella</i> en L3 | 38 |
| Figure 6.1 | Représentation géographique des wilayas impliquées dans l'enquête | 51 |
| Figure 6.2 | Répartition des réponses selon les wilayas | 53 |
| Figure 6.3 | Variation du taux d'avortements en fonction des élevages | 54 |
| Figure 6.4 | Pratiques à risque dans les élevages enquêtés | 55 |
| Figure 6.5 | Application des mesures d'hygiène dans les élevages enquêtés | 56 |
| Figure 7.1 | Représentation géographique de la région d'étude | 63 |
| Figure 7.2 | Principe de la technique ELISA | 66 |
| Figure 7.3 | Plaque ELISA en cours d'analyse | 68 |
| Figure 7.4 | Résultats de la sérologie en pourcentages | 70 |
| Figure 7.5 | Variation du nombre de brebis positives en fonction du déroulement de la gestation | 71 |
| Figure 7.6 | Répartition des brebis séropositives selon le rang de portée | 72 |
| Figure 7.7 | Répartition des séoprévalences animales selon les classes d'âge | 73 |

| | | |
|-------------|---|----|
| Figure 7.8 | Variation des séroprévalences animales en fonction des mois de l'année | 74 |
| Figure 7.9 | Ensemble de cas positifs et avortements enregistrés lors de l'étude, répartis selon les mois de l'année | 75 |
| Figure 7.10 | Répartition des résultats de la sérologie selon les wilayas | 76 |
| Figure 7.11 | Variation des séroprévalences animales en fonction des délais de prélèvement | 77 |
| Figure 7.12 | Répartition des séroprévalences animales parmi les élevages | 78 |
| Figure 7.13 | Evolution de la séroprévalence en fonction du nombre de brebis prélevées | 81 |

LISTE DES TABLEAUX

| | | |
|--------------|--|----|
| Tableau 5.1 | Hiérarchisation des mesures sanitaires | 44 |
| Tableau 6.1 | Nombre d'élevages envisagés et élevages atteints par wilaya | 51 |
| Tableau 6.2 | Comparaison statistique entre le respect des règles d'hygiène et l'incidence des avortements | 57 |
| Tableau 7.1 | Descriptif synthétique des caractéristiques de la population d'étude | 63 |
| Tableau 7.2 | Echelle de positivité du kit utilisé | 69 |
| Tableau 7.3 | Comparaison statistique entre le statut sérologique des brebis et le déroulement de la gestation | 72 |
| Tableau 7.4 | Comparaison statistique entre le statut sérologique des brebis et le rang de portée | 73 |
| Tableau 7.5 | Comparaison statistique entre le statut sérologique des brebis et les classes d'âge | 74 |
| Tableau 7.6 | Comparaison statistique entre le statut sérologique des brebis et les saisons de l'année | 75 |
| Tableau 7.7 | Comparaison statistique entre le statut sérologique des brebis et leur localisation | 77 |
| Tableau 7.8 | Comparaison statistique entre le statut sérologique des brebis avortant et le délai de prélèvement | 78 |
| Tableau 7.9 | Nombres de brebis prélevées et brebis séropositives par élevage | 79 |
| Tableau 7.10 | Comparaison statistique entre le statut de l'élevage et sa taille | 80 |
| Tableau 7.11 | Comparaison statistique entre le statut de l'élevage et les antécédents d'avortement | 80 |
| Tableau 7.12 | Comparaison statistique entre le statut de l'élevage et la présence des caprins | 80 |

INTRODUCTION

La fièvre Q est une maladie bactérienne due à *Coxiella burnetii*, une bactérie Gram-négative à multiplication intracellulaire. Elle infecte de très nombreuses espèces animales : ruminants, carnivores, oiseaux, arthropodes, faune sauvage ainsi que l'Homme [1].

C'est une maladie émergente [2] qui affecte surtout les caprins et les ovins [3] ; [4]. Elle entraîne des pertes en reproduction dans les élevages de petits ruminants avec des conséquences économiques non négligeables [5]. Des avortements peuvent survenir chez les femelles au cours de n'importe quel moment de gravidité surtout le dernier tiers. La naissance de chevreaux et d'agneaux chétifs mourant quelques jours après la naissance est aussi fréquente avec parfois des rétentions placentaires [6] ; [7].

Les pertes engendrées s'évaluent à plusieurs niveaux. En terme économique, la non vente du produit, le non renouvellement des reproductrices et la diminution de la production laitière représentent les retombées les plus néfastes à l'échelle du cheptel [8]. En plus de l'impact économique subi par la filière animale, elle est soucieuse de la qualité sanitaire de ses produits et du risque de contamination de l'environnement et de la population [9].

D'autre part, la fièvre Q est une zoonose largement répandue [10]. Le caractère endémique, la gravité que peut prendre la maladie et les épidémies explosives viennent rappeler que la fièvre Q est un problème de santé publique important [11]. Des études épidémiologiques récentes confirment ce fait dans plusieurs pays (France, Grande Bretagne, Italie, Espagne, Allemagne, Grèce, Canada, Russie et autres) [12].

Le principal mode de transmission est l'inhalation d'aérosols infectés provenant de produits de parturition, de fèces ou d'urine d'animaux infectés, ou de litières contaminées et transportés par le vent loin du troupeaux d'origine. La bactérie

étant très résistante dans le milieu extérieur, peut provoquer des infections chez des patients qui n'ont pas de contact direct avec les animaux [2].

La Coxiellose a fait l'objet de recherches croissantes à partir des années 2002 chez les petits ruminants, du fait de leur implication avérée dans des foyers humains [13]. En effet, dans les troupeaux ovins étudiés, l'excrétion fécale et l'excrétion vaginale sont très importantes et semblent persister longtemps, ce qui confirmerait le rôle important des ovins dans la transmission de la fièvre Q à l'Homme par voie respiratoire [2].

Globalement, la prévalence de la fièvre Q chez les ruminants est mal connue car peu recherchée et son diagnostic est complexe [1]. Néanmoins, dans le continent Africain, des études réalisées en Mauritanie [14], au Tchad [15], et en Tunisie [16] ont confirmé sa présence chez les petits ruminants.

La fièvre Q est peu renseignée en Algérie. Il existe quelques données sur sa prévalence en Algérie, notamment dans l'espèce bovine [17] ; [18] ; [19]. Cependant, très peu d'études ont concerné l'espèce ovine [20] ; [21].

Notre étude s'intéresse à l'agent de la fièvre Q, *Coxiella burnetii*, chez les ovins. Dans une première partie, l'étude bibliographique présentera l'état des connaissances actuelles sur la fièvre Q, et plus particulièrement sur l'infection des ruminants par *Coxiella burnetii*. Dans une seconde partie, le travail expérimental aura pour objectif d'apporter des éléments descriptifs quant à la fièvre Q chez les troupeaux ovins ayant connu des avortements, dans la région centre de l'Algérie.

CHAPITRE 1

ETUDE DE L'AGENT PATHOGENE

1.1. Historique

En 1935, Edward Holbrook Derrick, directeur du Laboratoire de microbiologie et pathologie du Département de Santé de Brisbane, en Australie, a été amené à investiguer un foyer d'épisodes fébriles survenant chez les travailleurs de l'abattoir de Brisbane. Il n'est pas parvenu à isoler l'agent en cause mais supposa qu'il s'agissait d'un virus, et décrivit pour la première fois la maladie, qu'il prénomma fièvre Q [22]. Le terme de fièvre Q (pour query fever) est alors resté en référence au tableau clinique peu spécifique qui caractérisait l'ensemble des patients. Le premier isolement de l'agent a été réalisé par Burnet et Freeman à partir de rates de souris auxquelles on avait injecté des matières virulentes [23]. Peu de temps après, et indépendamment de ce premier isolement, Cox et Davis ont également mis en évidence *Coxiella burnetii* sur des tiques du mont « Nine Mile » [24] ; [25]. C'est un chercheur nommé Dyers, lui-même infecté, qui fit le lien entre les deux épisodes en 1938 et réussit l'isolement définitif de l'agent. D'abord appelé *Rickettsia burnetii*, il est rebaptisé la même année *Coxiella burnetii* par Cornelius B. Philip.

En 1942, Derrick et ses collaborateurs ont mis en évidence l'existence de l'infection chez le bétail et ont provoqué expérimentalement la maladie chez le veau [26].

Etant donné son isolement impossible avec des méthodes de culture classiques et au vu de son lien épidémiologique fort avec les tiques, *Coxiella burnetii* a tout d'abord été classée parmi les *Rickettsiae*. Puis des investigations récentes sur l'ARN 16S ont permis de reclasser la bactérie [27] (cf. 1.2. taxonomie).

1.2. Taxonomie

Coxiella burnetii partage plusieurs propriétés avec les rickettsies (non cultivable sur milieu axénique, isolée à partir de tiques, petite taille, intracellulaire stricte) et a donc pendant longtemps été classée dans la famille des *Rickettsiaceae*, ordre des *Rickettsiales* [28]. Cependant, elle s'en distingue par de nombreuses caractéristiques telles qu'un contenu en guanine + cytosine de 43% [28], une grande résistance dans le milieu extérieur avec une forme pseudo-sporulée, une croissance dans le phagolysosome, et une réponse thérapeutique différente [29].

Les dernières études phylogénétiques, basées sur l'étude de la séquence de l'ARN ribosomal 16S, ont montré que le genre *Coxiella* (dont le seul représentant est *C. burnetii*) appartient au groupe gamma des *Proteobacteria*, ordre des *Legionellales*, famille des *Coxiellaceae*. Il se révèle ainsi plus proche des genres *Legionella*, *Rickettsiella* et *Francisella* que du genre *Rickettsia* (qui appartient au groupe alpha des *Proteobacteria*) [30] ; [31]. Ceci aboutit, en 2001, à l'exclusion du genre *Coxiella* de l'ordre des *Rickettsiales* par le National Center for Biotechnology Information [32].

1.3. Caractères morphologiques

C'est une bactérie de petite taille (0,2 à 0,4 µm de largeur x 0,4 à 1 µm de longueur), intracellulaire obligatoire [33]. Cette bactérie est pléomorphe : on la retrouve aussi bien sous la forme de petits bacilles allongés que de coccobacilles [34]. Bien que la paroi de ces bactéries ait une structure caractéristique des bactéries Gram-négatives, 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 [35].

1.4. Cycle de développement

La bactérie existe sous deux formes, une petite et une grande forme végétative [36]. La petite forme est la forme infectieuse. Après attachement à la membrane de la cellule-hôte, la bactérie est internalisée et résiste à la phagocytose dans les

phagolysosomes. La petite forme est métaboliquement peu active. L'acidité de la vacuole favorise le développement de la petite forme. Cela aboutit à la formation de grandes formes végétatives, métaboliquement actives [37]. Ainsi, la bactérie se multiplie par fission binaire dans la cellule [38]. Dans certaines conditions, des pseudo-spores sont formées à partir des grandes formes, celles-ci peuvent se développer en petites formes. Les pseudo-spores sont libérées dans le milieu extérieur avec les petites formes lors de la lyse de la cellule-cible ou l'exocytose [37].

Le temps de multiplication est long (environ 20 heures) et similaire à celui des cellules eucaryotes. Les bactéries n'endommagent pas les cellules infectées, ce qui pourrait expliquer l'existence d'infections chroniques [12].

1.5. Variations morphologiques

Le cycle de multiplication de *Coxiella burnetii* est original puisqu'il fait intervenir trois entités successivement. Large-cell variants (LCV), small-cell variants (SCV) et small dense cells (SDC) possèdent tous les trois des caractéristiques morphologiques, antigéniques, métaboliques ainsi que des résistances propres [39].

Le SCV est une forme de résistance dans le milieu extérieur. C'est la forme infectante.

Le LCV est une forme intracellulaire métaboliquement active qui permet la dissémination dans l'organisme. Compte tenu de sa faible résistance dans le milieu extérieur, elle ne semble pas jouer de rôle dans la transmission entre individus [11] ; [39].

Le SDC serait assimilable à une pseudo-spore formée dans le cytoplasme du LCV. Cette forme (encore plus résistante que le SCV) serait à l'origine de la persistance de la bactérie dans l'environnement [40].

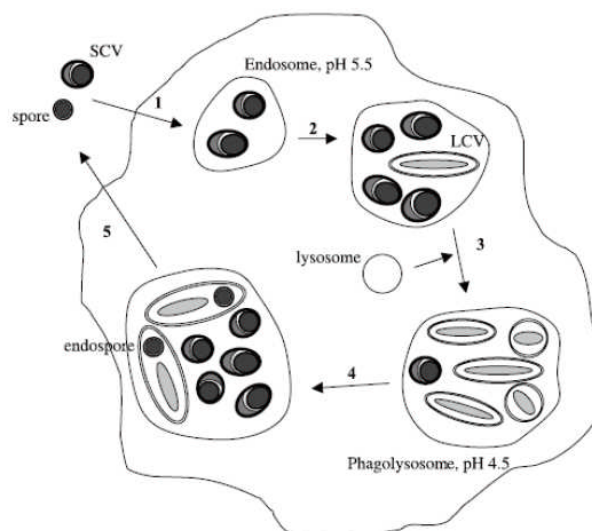


Figure 1.1 : cycle de multiplication intracellulaire de *Coxiella burnetii* [39].

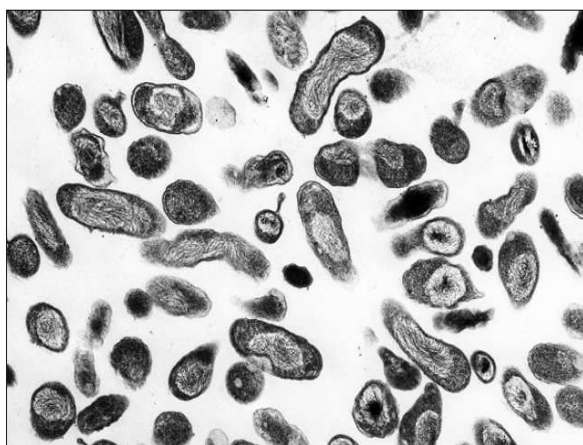


Figure 1.2 : les différentes formes de *C. burnetii* [41].

1.6. Variations de phase

La forme LCV peut subir des variations antigéniques similaires aux variations «smooth/rough» (lisse/rugueuse) que l'on observe au sein de la famille des *Enterobacteriaceae*. Cette variation de phase est liée à des modifications du LPS, facteur de virulence majeur de la bactérie [42] ; [43].

On observe la phase I, qui correspond à la phase « smooth », chez l'Homme et l'animal infecté. 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 la fixation des anticorps 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 [43-46].

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 œufs embryonnés). Elle est sensible à l'action du complément et est rapidement éliminée. Le LPS est tronqué et certaines protéines de la membrane externe sont absentes. La délétion chromosomique observée explique l'impossibilité de réversion vers la phase I. Les antigènes de phase II sont plus immunogènes que les antigènes de phase I [11] ; [44-46].

1.7. Génétique

Le génome de *C. burnetii* est porté par un chromosome circulaire de taille variable (1,5 à 2,4 Mb selon les souches) et un plasmide facultatif (de 36 à 42 kb) dont le rôle est indéterminé.

Le génome complet de la souche Nine Mile, de 2,1 Mb, a été séquencé en 2003 [47] ; [48] et quatre types de plasmides ont été décrits : QpH1, QpRS, QpDG et QpDV [49].

Il existe six groupes génomiques [50] pour lesquels les tailles du chromosome et du plasmide varient [51]. Ces groupes sont classés de I à VI et les souches qu'ils contiennent possèdent un pouvoir pathogène différent selon certains auteurs.

Il est établi qu'il existe un lien entre la variation génétique et l'origine géographique de la souche [52].

1.8. Résistance

La forme extracellulaire de la bactérie est excessivement résistante aux agressions physiques et chimiques, ce qui lui confère une durée de vie élevée dans le milieu extérieur : plus de 5 mois dans le sol (jusqu'à 42 mois à 4°C) [53], 4 à 6 mois dans le sang séché [54], 50 jours dans l'urine desséchée et 30 jours dans le lait desséché [55].

Elle résiste aux températures extrêmes (1 heure à 60°C dans le lait, 15 secondes à 70°C et 2 ans à -20°C) [55], à la dessiccation, à la congélation, à de grandes variations de pH, aux ultra-violets et aux désinfectants usuels aux concentrations habituelles (formol à 0,5%, phénol à 1%, hypochlorite de sodium à 0,5%, ammoniums quaternaires) [56-58].

Elle est cependant détruite par une exposition à plus de 5% de formol durant au moins 24h [58], par l'acide chlorhydrique à 0,5%, la chaux chlorée à 2% (pendant 1 à 5 minutes), l'éther [59], l'eau oxygénée à 5% [60], l'hypochlorite de sodium entre 1 et 2% [61] et les traitements de pasteurisation (62,8°C pendant 30 minutes ou 71,7°C pendant 15 secondes) [54] ; [61].

CHAPITRE 2

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA FIEVRE Q

2.1. Epidémiologie descriptive

Les nombreuses études menées depuis la découverte de la fièvre Q dans lesquelles des prévalences sont calculées, sont rarement homogènes. A noter qu'une grande variabilité existe concernant les populations d'études, concernant l'état de santé des animaux étudiés (plus ou moins sujets à des troubles de la reproduction), concernant les tests utilisés, leurs seuils ainsi que les prélèvements étudiés. Les résultats sont par conséquent difficilement comparables entre eux [40]. De plus, le défaut d'études épidémiologiques correctement conçues s'oppose à l'estimation précise de la prévalence actuelle [62].

Parmi les enquêtes faisant état de la prévalence de la fièvre Q chez les ovins celle d'Anastacio et *al.* (2013) conduite au Portugal sur des animaux tirés au sort. L'enquête a révélé une séroprévalence individuelle de 8,6% [63]. Dans un contexte semblable, on a enregistré 2,4% aux Pays Bas [64], 0,7% en Irlande [65], et 11,8% en Espagne [66].

Certaines enquêtes ont porté particulièrement sur les sujets atteints de troubles de la reproduction. Au Mali, par exemple, la prévalence sérologique a été proche de 17% [67]. En Inde, elle a été supérieure à 9% [68].

De même, l'étude menée par Asadi et *al.* (2012) a rendu compte de la prévalence de la fièvre Q en Iran (19,5%), or son principal but était la détermination des facteurs de risque de la fièvre Q dans la région étudiée [69] (*cf.* appendice E).

D'autre part, les recherches récentes se focalisent sur la caractérisation de l'infection à *Coxiella burnetii* chez les ruminants domestiques et l'Homme. Par conséquent, peu est connu sur la prévalence chez les espèces sauvages [70].

2.1.1. Espèces affectées

La fièvre Q est une zoonose de répartition mondiale [71] qui affecte de nombreuses espèces animales. Les ovins, caprins et bovins représentent les sources d'infection les plus importantes pour l'Homme [37]. Les carnivores domestiques (chiens et chats) peuvent aussi être des réservoirs de *Coxiella burnetii*. Deux souches de *Coxiella* ont pu être isolées à partir d'utérus de chiennes [12].

De nombreuses autres espèces de mammifères domestiques ou sauvages peuvent aussi héberger *Coxiella burnetii*. Ainsi, elle a occasionnellement été isolée notamment chez le porc, les chevaux, les lapins sauvages, les rats et les souris.

De même, *Coxiella burnetii* a pu être mise en évidence chez de nombreuses espèces d'oiseaux, notamment chez le poulet, le pigeon, le canard, l'oie et la dinde [56].

Des espèces de poissons et de reptiles peuvent héberger la bactérie [11].

De plus, *Coxiella burnetii* a pu être isolée chez certains arthropodes, plus particulièrement les tiques [72] ; [73]. Plus de 40 espèces de tiques sont naturellement infectées par *C. burnetii*, entre autres les espèces de *Rhipicephalus*, *Haemaphysalis*, *Amblyomma*, *Dermacentor*, *Ixodes* et *Otobius* [12].

2.1.2. Importance de la fièvre Q chez les ruminants

L'infection par *Coxiella burnetii* est répandue chez les ruminants. La séroprévalence de l'infection est légèrement supérieure chez les bovins par rapport aux ovins et caprins, aussi bien au niveau individuel (20% vs 15%) qu'au niveau du troupeau (37,7% vs 25%) [71]. Néanmoins, la séroprévalence mesure l'exposition passée ou récente à *Coxiella burnetii* et non le pourcentage des animaux excréteurs de la bactérie.

A priori, lors de l'introduction de *Coxiella burnetii* dans un troupeau de ruminants, la transmission de l'infection se fait rapidement. Dans l'étude de Berri

et *al.* (2001), suite à la survenue de deux avortements dans un troupeau de brebis, la moitié des animaux ont séroconverti dans le mois ayant suivi la période de mise-bas [74]. De même, dans un troupeau de chèvres, 80% des chèvres étaient séropositives six semaines après un épisode de fièvre Q avec des avortements et de la mortinatalité [75].

2.1.3. Forme épidémiologique de la maladie

Dans un troupeau infecté, la maladie sévit avec un caractère enzootique, [76] et l'on observe parfois un caractère cyclique de la maladie (cycle de 4-5 ans), notamment chez les chèvres. Ce délai pourrait représenter le temps nécessaire pour la restauration de la sensibilité du troupeau à l'infection. Lors de l'introduction de la bactérie dans un troupeau naïf, 10 à 25% des femelles gestantes avortent [77]. Les avortements peuvent diminuer (ils deviennent inférieurs à 5% des femelles gravides) mais il y a apparition de nouveau-nés chétifs. Les nouveaux avortements ne surviennent ensuite que chez les primipares [78].

2.2. Epidémiologie analytique

2.2.1. Sources de contamination

Le placenta, le liquide amniotique, les avortons, les sécrétions vaginales, les matières fécales, l'urine et la salive peuvent être des sources de contamination [37]. La bactérie a également été isolée de la semence de taureau infecté naturellement [79].

Le placenta et produits de mise-bas sont les matières dans lesquelles la bactérie est retrouvée en plus grande quantité [80]. Ainsi un placenta de brebis infectée peut contenir plus de 10^9 bactéries par gramme [56] ; [81]. La bactérie peut y être retrouvée aussi bien lors d'un avortement que d'une mise-bas normale, que cela soit chez la vache [82] ; [83], la brebis [84] ou la chèvre [85].

Outre les produits de parturition, les poussières provenant du sol lors du nettoyage, les fumiers en période d'épandage, les véhicules de transport, la laine

et les chemins de transhumance des moutons, peuvent être incriminés dans la transmission de la fièvre Q [12]. Du fumier ou du lisier contaminés épandus dans un champ peuvent infecter des troupeaux à plusieurs kilomètres de distance. Encore, une étude récente a confirmé un risque élevé de dissémination de *Coxiella burnetii* à partir d'un troupeau de moutons séropositifs lors de la tonte [86].

Le sang durant la phase de bactériémie [87], les nœuds lymphatiques [83], le tissu mammaire, la peau, la rate, le foie, les poumons, les muscles, les intestins, les reins et les organes génitaux peuvent également héberger la bactérie [76] ; [88]. Ceci ne pose généralement pas de problème du vivant de l'animal, mais peut mener à des contaminations chez les travailleurs en abattoir.

2.2.2. Voies de contamination

Les quatre principales voies de contamination sont les suivantes :

2.2.2.1. La voie aérienne

Il s'agit du principal mode de contamination de l'Homme [89]. La contamination se fait par inhalation de particules infectieuses en suspension dans l'air [90]. L'infection par inhalation d'aérosols contaminés reste possible pendant une longue durée. Après un épisode d'avortements dans des troupeaux de brebis, la bactérie a été retrouvée dans l'air à la saison de reproduction suivante [91]. Le vent semble jouer un rôle important dans la transmission de l'infection inter- et intra-troupeau [37].

En effet, ce mode de transmission rend certaines pratiques d'élevage à risque pour la contamination des animaux : transhumance, élevage intensif, stabulation libre, ... [11] ; [57] ; [92].

2.2.2.2. La voie transcutanée

Les tiques pourraient jouer un rôle dans la transmission de l'infection lors de la morsure. La transmission de l'infection à partir des tiques pourrait également se faire par inhalation des excréments de tiques en suspension dans l'air. Cependant, les tiques ne semblent pas jouer un rôle essentiel dans la transmission de l'infection [90] ; [93], et ne sont pratiquement jamais impliqués dans la transmission de la maladie à l'Homme [94].

2.2.2.3. Les transmissions verticale et sexuelle

Elles semblent possibles mais l'importance de ces voies de contamination n'est pas connue [90]. *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 et lors de transfert d'embryon [95].

2.2.2.4. La voie orale

Chez les ruminants, le rôle de la voie orale n'est pas connu. Chez l'Homme, la voie orale a été décrite comme une voie secondaire [37] ; [52]. En 2004, l'AFSSA a évalué le risque de contamination par voie orale comme nul à négligeable pour l'Homme [35].

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

Les trois voies d'excrétion les plus étudiées sont : la voie vaginale, lactée et fécale. L'excrétion concomitante par deux ou trois voies est moins fréquente chez les bovins [96] que chez les petits ruminants, principalement les ovins [97].

2.2.3.1. Excrétion chez les bovins

Le lait est la voie d'excrétion la plus fréquente dans le mois suivant un avortement chez les bovins [98]. C'est une voie d'excrétion importante (jusqu'à 40% des vaches excrétrices), qui peut être continue, sporadique [99] ou intermittente [97]. Elle peut persister jusqu'à 4 mois [97].

L'excrétion vaginale semble fréquente mais brève [98] ; [99], alors que l'excrétion dans les matières fécales est rare [99].

2.2.3.2. Excrétion chez les caprins

Le lait est la voie d'excrétion la plus fréquente [97], sauf dans un contexte d'avortements où il n'y a pas de prédominance de l'une des trois voies [100]. La chèvre peut excréter la bactérie sur deux lactations consécutives, au moins durant les premières semaines suivant la mise-bas [75].

L'excrétion est plus fréquente lorsqu'il y a des avortements chez les caprins [97]. 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, et 20% des chèvres ayant avorté ou non excrétaient la bactérie dans les fèces [100]. L'excrétion peut persister au moins 4 mois après la parturition [75]. Elle semble intermittente [100] ; [101].

2.2.3.3. Excrétion chez les ovins

L'excrétion dans le lait semble moins répandue dans l'espèce ovine, tandis que l'excrétion dans les matières fécales est fréquente. Dans l'étude de Rodolakis et *al.* (2007), toutes les brebis prélevées dans un troupeau infecté excrétaient la bactérie dans les matières fécales, et la moitié excrétaient toujours 8 semaines plus tard. De même, l'excrétion par voie vaginale est fréquente [97].

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 [74].

2.2.3.4. Excrétion de *C. burnetii* en fonction des manifestations cliniques de la fièvre Q

Les animaux excréteurs ne sont souvent pas atteints cliniquement [74] ; [97]. Les animaux excréteurs sont aussi bien des animaux ayant avorté que des animaux ayant mis bas normalement [102]. Dans l'étude de Rousset et *al.* (2009a), le pourcentage d'animaux excréteurs parmi les chèvres ayant avorté et celles ayant mis bas normalement n'était pas statistiquement différent [100]. 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 [96].

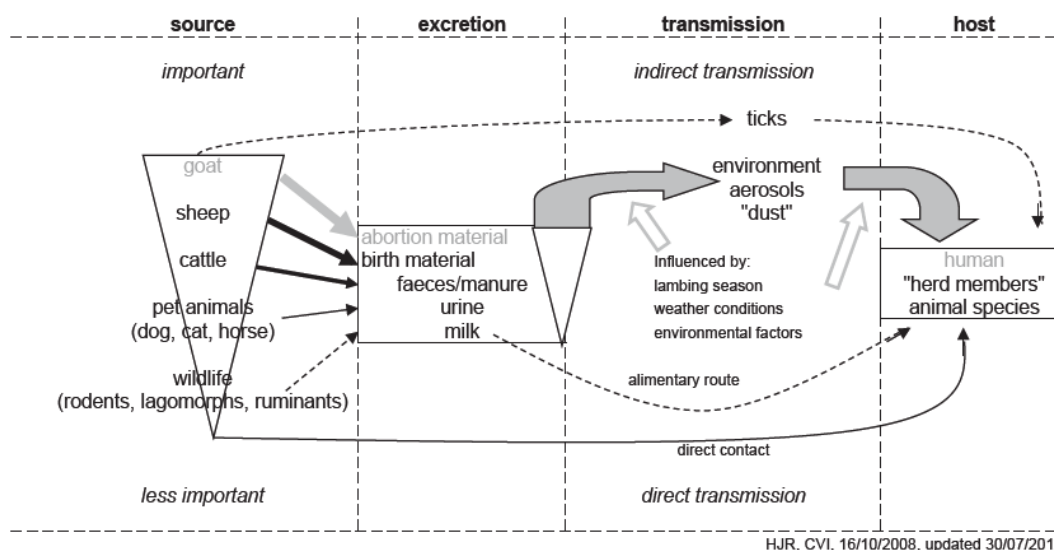


Figure 2.1 : modèle de transmission de la fièvre Q [103].

2.3. Épidémiologie synthétique

L'épidémiologie de la fièvre Q est rendue complexe par la multiplicité des réservoirs. Elle est caractérisée par l'existence de deux cycles infectieux autonomes. Le cycle sauvage fait intervenir essentiellement les petits rongeurs, lapins, et oiseaux et le cycle domestique implique les ruminants (ovins, caprins et bovins) mais aussi le chat et le chien [11]. Ces deux cycles se chevauchent occasionnellement [104] (*cf.* figure 2.2).

Chez l'Homme, la séroprévalence est corrélée à la présence des élevages caprins et ovins. Ainsi, une augmentation saisonnière des cas humains est observée entre le mois de mai et celui de juin, et correspond aux agnelages de printemps et leurs aérosols infectieux [11].

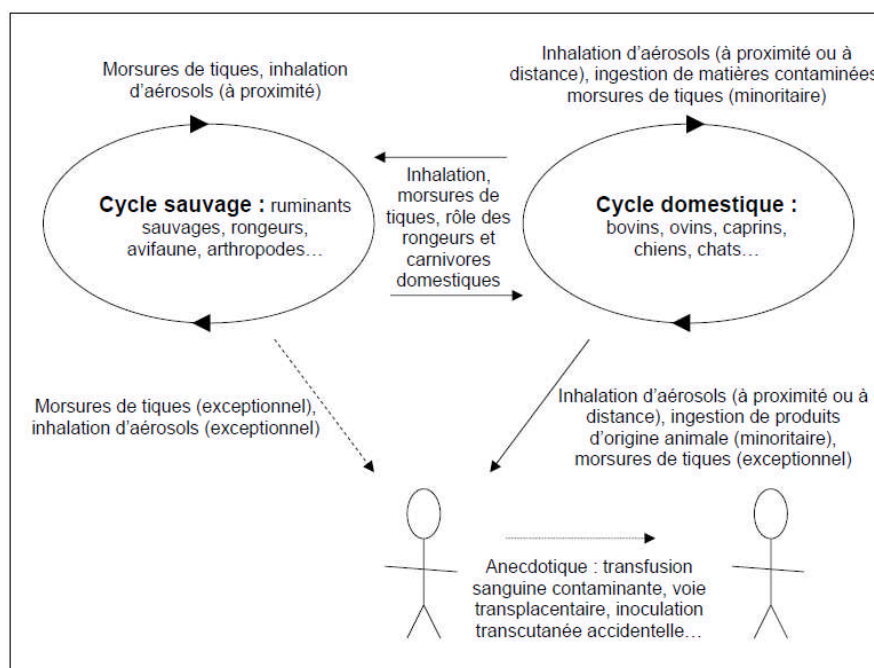


Figure 2.2 : représentation schématique de la circulation de *C. burnetii* au sein des différents réservoirs, et modes de contamination de l'Homme [41].

CHAPITRE 3

ETUDE CLINIQUE DE LA FIEVRE Q

3.1. Pathogénie

L'entrée de l'agent infectieux se fait par voie oro-pharyngée, et la dose minimale infectieuse est de l'ordre d'une seule *Coxiella* chez le Cobaye [80]. 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 [105].

Après une multiplication primaire au niveau des nœuds lymphatiques régionaux, une bactériémie s'ensuit sur les 5-7 jours post-infection. La bactérie se localise alors définitivement et préférentiellement dans les glandes mammaires, les ganglions rétro-mammaires et le placenta de femelles gestantes, et dans une moindre proportion dans la rate, le foie, les poumons et le système nerveux. Certaines études suggèrent que *Coxiella burnetii* persiste dans des macrophages au repos grâce non seulement à une déviation de quelques fonctions bactéricides des macrophages mais aussi à un affaiblissement de la réponse immunitaire des lymphocytes T [12]. De ce fait, on note une persistance de l'infection [106]. L'expression clinique survient beaucoup plus chez les femelles infectées, les *Coxiella* semblent être réactivées sous l'effet de la gestation [11].

3.2. Mise en place de l'immunité

3.2.1. Immunité humorale

L'immunité humorale se met en place via la production d'immunoglobulines (Ig) M dans un premier temps, suivi par les IgG et les IgA dans les jours qui suivent. Ces anticorps sont dirigés contre les antigènes de la bactérie en phase II au début de l'infection, ce qui les associe à une phase aiguë de l'infection. 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 [107].

3.2.2. Immunité cellulaire

L'immunité cellulaire a un rôle essentiel dans la lutte contre *Coxiella burnetii* via les lymphocytes T, comme on a pu le démontrer à l'aide de souris dépourvues de thymus [108]. L'activation des lymphocytes est finement régulée par les macrophages, qui se comportent comme des cellules présentatrices de l'antigène et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL12, TNF) [104]. L'interféron gamma semble particulièrement important dans la défense de l'organisme contre *Coxiella burnetii* [109].

3.3. Symptômes

3.3.1. Chez les ruminants

3.3.1.1. Manifestations cliniques attribuées à *Coxiella burnetii*

L'infection par *Coxiella burnetii* est souvent subclinique [110]. Les manifestations pathologiques les plus couramment rapportées sont des troubles de la reproduction : des avortements [111] ; [112], de la mortalité, des naissances de veaux, agneaux ou chevreaux chétifs [39] ; [113]. La fièvre Q serait également associée à la présence d'endométrites et de rétentions placentaires [101] ; [114].

Chez les bovins, les avortements sont plus rares mais les troubles de reproduction plus variés (infertilité, métrites, mammites cliniques et subcliniques) [115-118]. En effet, plusieurs études ont mis en évidence une séroprévalence élevée vis-à-vis de *Coxiella burnetii* dans les troupeaux à troubles de reproduction [68] ; [118-121].

D'autres manifestations cliniques sont attribuées à la fièvre Q. Chez la chèvre, la fièvre Q pourrait également être à l'origine de pneumonies [75].

3.3.1.2. Caractéristiques des avortements à *Coxiella burnetii*

Les avortements dus à *Coxiella burnetii* sont plus fréquents chez les petits ruminants que chez les bovins [75] ; [120] ; les vaches n'avortent généralement qu'une seule fois de fièvre Q [39]. *Coxiella burnetii* est un agent abortif occasionnel chez les petits ruminants. Dans le nord de l'Espagne, la bactérie a été retrouvée dans 9% des troupeaux ovins où des avortements avaient été notifiés [122]. En Sardaigne, la bactérie a été retrouvée sur 11% des avortons ovins analysés [123]. Dans un troupeau, le taux d'avortements dus à *Coxiella burnetii* est rarement élevé sauf dans certains troupeaux de chèvres [39], pouvant alors atteindre jusqu'à 90% des femelles [124].

Aucun signe clinique ne précède la survenue d'un avortement. Les avortements seraient plus fréquents en fin de gestation [39] ; [84] ; [111] ; [125]. Ils ont lieu surtout à la première mise-bas suivant l'infection. En général, les femelles ayant avorté n'avortent pas aux gestations ultérieures [75]. Dans l'étude de Berri et *al.* (2002), aucun avortement n'a été observé durant les deuxième et troisième gestations ayant suivi un épisode d'avortements, dans un troupeau de brebis infecté. De plus, les agneaux étaient en bonne santé à la naissance [126]. Au contraire de la brebis, la chèvre peut, dans de rares cas, avorter durant deux gestations consécutives [75].

3.3.1.3. Lésions observées lors d'avortements dus à *Coxiella burnetii*

D'un point de vue histologique, les lésions observées lors d'avortements dus à *Coxiella burnetii* ne sont pas spécifiques [39], ce sont des placentites avec nécrose [111] ; [127-129]. Très souvent les fœtus apparaissent normaux [39]. Cependant des bronchopneumonies, des hépatites et des néphrites ont parfois été observées sur des fœtus de chèvres [125] ; [127]. Des lésions de bronchopneumonie ont également été observées sur des fœtus de bovins [111]. Chez la vache, en absence d'avortement, lors d'infection placentaire à *Coxiella burnetii*, une inflammation est rarement observée. Cela pourrait expliquer le fait que l'infection soit souvent subclinique [130]. Lors d'avortement, les lésions placentaires sont modérées [129] ; [131].

3.3.1.4. Implication de *Coxiella burnetii* dans la survenue des autres troubles de la reproduction

Des études ont suggéré que *Coxiella burnetii* pourrait être impliquée dans la survenue des troubles de la reproduction chez les bovins. Par exemple, dans le nord de l'Inde, 12,8% des vaches ayant eu des troubles de la reproduction tels que rétention placentaire et endométrite étaient infectées par *Coxiella burnetii* [68]. De même, au Japon, la séroprévalence de l'infection semblait plus importante dans les troupeaux laitiers où des troubles de la reproduction (métrites notamment) étaient rapportés. La séroprévalence était alors proche de 60% par immunofluorescence indirecte, alors que celle obtenue des années auparavant sur des animaux *a priori* sains était de 36% [118]. En Espagne, dans trois troupeaux de vaches laitières hautes productrices infectés par *Coxiella burnetii*, le taux de rétention placentaire était presque deux fois plus élevé parmi les vaches séropositives [132]. Tainturier (1987) a également décrit des cas de métrites à *Coxiella burnetii* [117].

Chez les petits ruminants, l'implication de *Coxiella burnetii* dans les troubles de la reproduction est rarement rapportée. Néanmoins, les suivis de la reproduction ne sont pas fréquents dans les espèces caprine et ovine. De plus, le caractère saisonnier de la reproduction pourrait influencer l'expression clinique de la maladie [133].

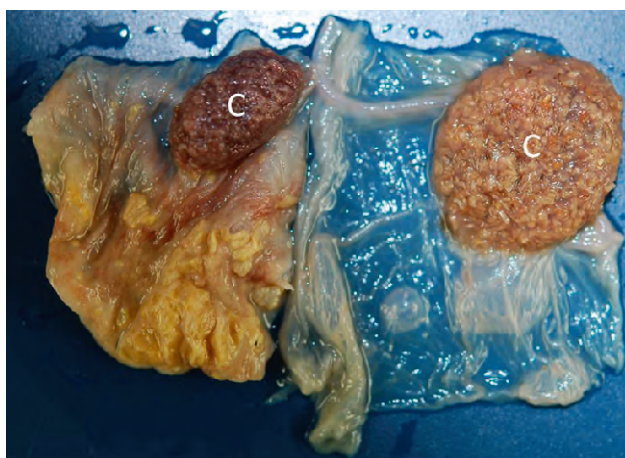


Figure 3.1 : comparaison de deux placentas, un positif à *C. burnetii* (gauche) et l'autre négatif (droit) [134].

3.3.2. Chez l'Homme

La fièvre Q est une zoonose. Chez l'Homme, elle est asymptomatique dans 60% des cas. Cependant, dans 40% des cas, elle peut se manifester cliniquement par deux formes, aiguë ou chronique. Lors de la forme aiguë, la durée d'incubation va de 2 à 4 semaines, et les manifestations cliniques les plus fréquentes sont une fièvre isolée, une pneumonie ou une hépatite granulomateuse [104]. La forme aiguë de la fièvre Q peut également être suspectée lors de péricardite, de myocardite, de lésions cutanées, de troubles neurologiques (pouvant aller d'une simple céphalée à, plus rarement, des méningites). La guérison survient souvent spontanément sans traitement lors de syndrome grippal. De nombreuses complications peuvent néanmoins survenir telles qu'une insuffisance rénale aiguë, une encéphalite, une détresse respiratoire aiguë, une fatigue chronique. La forme aiguë est ainsi létale dans 1% des cas. Chez la femme enceinte, l'infection peut entraîner un avortement, un accouchement prématuré, la naissance d'un enfant ayant un faible poids et peut être à l'origine d'avortements récurrents. Toute fièvre Q aiguë, qu'elle soit symptomatique ou non, est susceptible d'évoluer vers une forme chronique, essentiellement chez les sujets prédisposés : patients atteints de valvulopathies cardiaques ou anomalies vasculaires sous-jacentes, patients immunodéprimés (par un traitement ou une pathologie chronique telle qu'un cancer, le virus de l'immunodéficience humaine, une splénectomie...), et femmes enceintes. La forme chronique de la fièvre Q est souvent fatale. Des atteintes cardiaques, notamment des endocardites, sont plus fréquemment diagnostiquées [10] ; [38] ; [135] ; [136].

Les éleveurs, vétérinaires et autres personnes travaillant au contact des animaux seraient les plus exposés au risque [35]. Il s'agit par conséquent d'une maladie professionnelle qui constitue un problème de santé publique important [40].

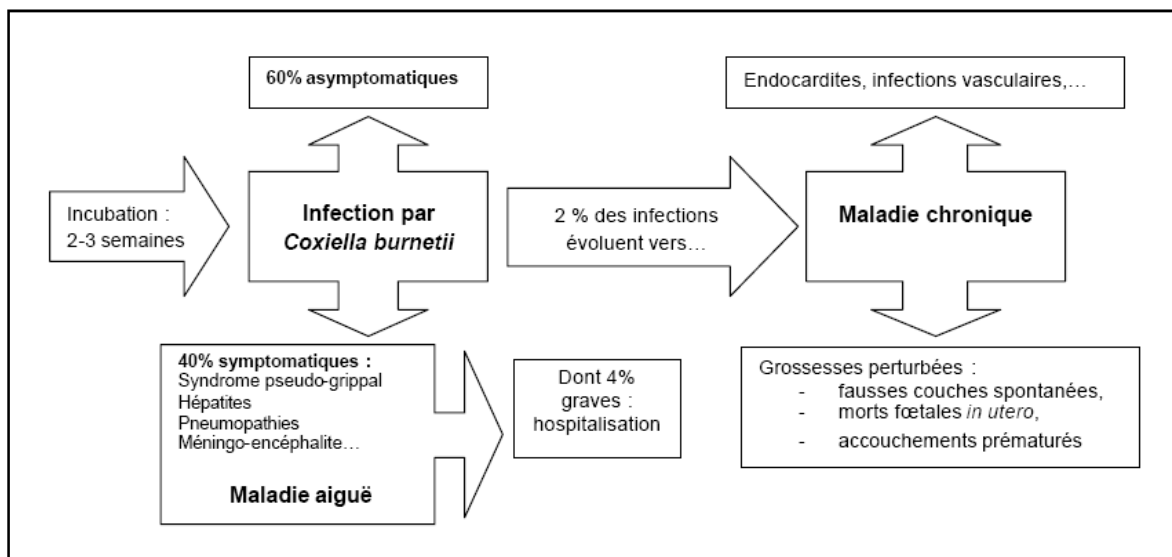


Figure 3.2 : évolutions possibles de l'infection à *C. burnetii* chez l'Homme [35].

CHAPITRE 4

DIAGNOSTIC

4.1. Choix du protocole

Du fait de son tableau clinique peu évocateur et de l'absence de lésions pathognomoniques, le diagnostic de la fièvre Q repose sur l'utilisation d'examen complémentaires. Ces derniers ont évolués au fil des années et sont de plus en plus performants [40]. Cependant, toutes ces techniques peuvent être défailantes. L'excrétion intermittente mais durable de *Coxiella* revêt une importance toute particulière d'un point de vue diagnostique, à l'origine de certaines discordances dans les résultats sérologiques et bactériologiques. Ainsi, on peut observer à la fois des animaux infectés non excréteurs et séropositifs, et des animaux excréteurs séronégatifs [74] ; [112] ; [137]. Par conséquent, un seul test ne suffit pas pour déterminer le statut des animaux.

En sérologie, les faux négatifs peuvent être nombreux, c'est pourquoi les tests sérologiques ne doivent être utilisés pour le diagnostic individuel. De la même manière la PCR individuelle n'est efficace que si elle explore toutes les voies d'excrétion concomitamment et à plusieurs reprises dans le temps [40].

Le choix du protocole varie donc selon le contexte et l'objectif recherché [138]. Lors d'un avortement isolé, il est recommandé d'utiliser la technique de PCR individuelle, en réalisant des prélèvements sur le placenta, le mucus vaginal, et/ou le contenu stomacal du fœtus [139].

Lorsque l'éleveur se retrouve face à des avortements répétés au sein de son troupeau, il est nécessaire d'effectuer des prélèvements sur le placenta, le contenu stomacal du fœtus, ou le mucus vaginal chez les femelles ayant avorté au cours des huit jours précédents, afin de réaliser des PCR individuelles. On couplera à la PCR des sérologies individuelles portant sur tous les animaux qui ont présenté des troubles de la reproduction, tels que des avortements, au cours des quatre derniers mois [9] ; [139].

Enfin, dans le cadre d'un dépistage de la circulation de la bactérie au sein du troupeau, on préférera une PCR sur lait de tank, couplée à des sérologies individuelles sur un échantillon composé pour moitié de primipares, et moitié de multipares [139].

4.2. Diagnostic direct

Il repose sur l'isolement de la bactérie, ou la mise en évidence des antigènes de *Coxiella burnetii*, ou de l'ADN bactérien [139]. Ces différentes méthodes permettent de donner un statut plus précis vis-à-vis du risque d'excrétion et donc de transmission de la maladie que les méthodes indirectes [40].

4.2.1. Isolement de *Coxiella burnetii*

Selon le degré de contamination du prélèvement, on isolera la bactérie de différentes manières. Si le prélèvement est *à priori* fortement contaminé, ce qui est souvent le cas pour le placenta, le mucus vaginal, les matières fécales ou encore le lait, on utilisera un animal de laboratoire (cobaye ou souris) pour l'isolement de *Coxiella burnetii*. L'inoculation d'un broyat des tissus infectés se fait par voie intrapéritonéale [35]. Le sacrifice de cobayes s'effectue 5 à 8 jours après inoculation. La rate de ces animaux constitue un prélèvement de choix pour récupérer *Coxiella burnetii* [107].

Concernant des prélèvements *à priori* peu contaminés, on pourra réaliser l'isolement sur œufs embryonnés de huit jours, SPF (Specific Pathogen Free). L'inoculation d'un broyat de prélèvement suspect se fait dans la membrane vitelline. Après développement dans l'embryon, la bactérie provoque la mort de celui-ci en 7 à 14 jours. On isole alors le germe de la membrane vitelline [140].

Ainsi les isolements sur œufs embryonnés sont abandonnés car trop risqués vis-à-vis des contaminations croisées [12].

Enfin, toujours pour un prélèvement peu contaminé, il est possible de réaliser l'isolement de *Coxiella burnetii* sur cultures cellulaires, en utilisant notamment des

cellules HEL, qui sont des fibroblastes embryonnaires de poumon humain, très sensibles à l'infection et faciles à cultiver. L'isolement de la bactérie se fait après 5 à 7 jours de culture, en mettant en évidence des inclusions cytoplasmiques par coloration ou immunofluorescence [141].

Par ailleurs, dans la mesure où il s'agit d'un agent zoonotique, la mise en culture doit se faire avec précaution : seuls les laboratoires de niveau de sécurité 3 sont habilités à la réaliser [40]. De plus, Il faut rappeler que ces techniques d'isolement sont longues et fastidieuses [35].

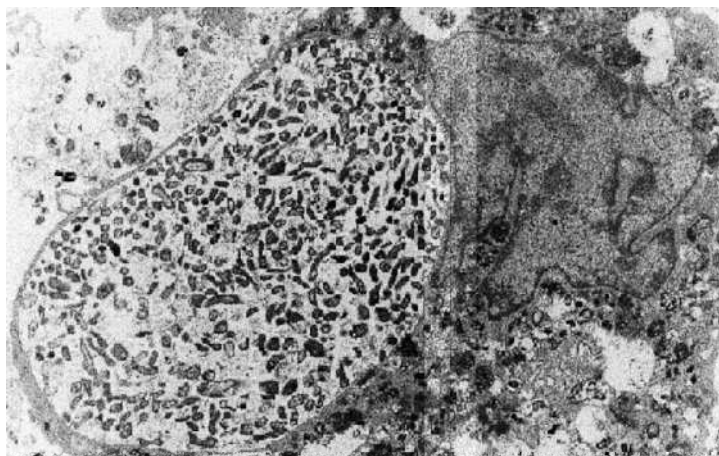


Figure 4.1 : micrographie électronique d'une cellule de singe (Buffalo green monkey) hautement infectée par *C. burnetii* [104].



Figure 4.2 : manipulation de *Coxiella* en L3 [142].

4.2.2. Bactérioscopie

Le principe de la technique repose sur la mise en évidence du germe après coloration [143]. Elle peut se faire à partir de frottis ou calques de cotylédons placentaires, d'organes d'avorton ou encore de prélèvements vaginaux [144].

Différentes méthodes de coloration peuvent être utilisées, en raison du caractère acido-alcool-résistant de la bactérie [145] (*cf.* 1.3. caractères morphologiques). Le frottis est ensuite examiné au microscope à immersion, et la bactérie se présente sous la forme de coccobacille ou de fin bâtonnet intracellulaire ou dispersé sur le calque, de couleur rouge sur fond bleu ou vert [139] ; [146].

La bactérioscopie manque de spécificité, puisqu'il faut différencier *Coxiella burnetii* de *Chlamydomphila abortus* ou *Brucella abortus* [147]. Ainsi, elle n'apporte qu'une présomption de la présence de *Coxiella burnetii* dans l'échantillon analysé [92].

4.2.3. Polymerase Chain Reaction (PCR)

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 [139]. L'IS1111 est la séquence la plus utilisée pour le diagnostic par PCR [9] ; [148]. Au moins 19 copies de ce gène sont présentes dans le génome de *C. burnetii* [149].

Cette méthode est très sensible et très spécifique [52]. En effet, une seule *Coxiella burnetii* peut être mise en évidence dans 1 ml de lait de brebis ou de vache [82] ; [149]. Elle est rapide à mettre en œuvre, et la PCR en temps réel a l'avantage de permettre une quantification de la charge bactérienne dans l'échantillon [150]. De plus, elle peut être utilisée à partir de culture cellulaire, ou de nombreux prélèvements, comme le sang, le mucus vaginal, les tissus, le lait, les urines ou les matières fécales. Les échantillons peuvent être conservés congelés ou maintenus dans la paraffine [148] ; [151-153].

Cependant, elle est très sensible aux contaminations, et détecte aussi bien l'ADN des bactéries vivantes que celui des bactéries mortes, ce qui peut générer des échantillons faussement positifs [139].

Au final, pour mettre en évidence *Coxiella burnetii*, la PCR est désormais la méthode de choix tant au niveau de sa fiabilité qu'au niveau du temps nécessaire pour l'obtention des résultats [40].

4.3. Diagnostic indirect

Le principe de ces méthodes de diagnostic indirect repose sur la mise en évidence du passage de la bactérie dans l'organisme. Ainsi, un résultat sérologique positif indique uniquement que l'animal a été exposé à *Coxiella burnetii* [154]. On peut rechercher les anticorps anti-*Coxiella burnetii* dans le sérum ou dans le lait [139].

Cependant, la mise en évidence d'anticorps ne prouve pas une infection récente, les anticorps pouvant persister jusqu'à 2 ans [155], 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 [99]. En revanche, des méthodes rapides comme l'ELISA permettent de mettre en évidence la circulation de l'agent, ce qui permet un « screening » des élevages à grande échelle et moindre cout [40].

Trois méthodes sont principalement utilisées dans diagnostic indirect :

4.3.1. Réaction de fixation du complément

En utilisant des antigènes exogènes, le principe de la technique repose sur la mise en évidence du complément fixé aux anticorps qui se développent suite à l'infection [143]. La réaction de fixation du complément fut longtemps considérée comme méthode de référence par l'Office International des Epizooties (OIE), mais est de plus en plus abandonnée car elle donne une réponse tardive (48 heures),

et surtout est moins sensible que d'autres techniques plus récentes (ELISA et IFI) [107] ; [156].

Les anticorps fixant le complément peuvent persister pendant de longues périodes après la maladie. Ainsi, pour un diagnostic individuel il faudrait dans l'idéal réaliser une cinétique d'anticorps (2 prélèvements à 3 semaines d'intervalle) afin de savoir si l'on se situe en début d'infection, en fin d'infection ou dans le cas d'une infection ancienne [41].

4.3.2. Immunofluorescence indirecte

En médecine humaine, l'immunofluorescence indirecte est la technique de référence dans le diagnostic sérologique de la fièvre Q [157]. Cette technique reste cependant peu utilisée par les vétérinaires car difficile à automatiser (il n'existe pas de kit commercial permettant de l'employer) [39].

4.3.3. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

C'est une technique d'emploi et de lecture simples. Elle possède l'avantage d'être automatisable, rapide, pratique, et ne nécessite pas de compétence particulière, ce qui permet des études à grande échelle en médecine vétérinaire [39].

De plus, elle tend à remplacer l'IFI et la RFC en tant que méthode de choix du fait de sa grande fiabilité [35]. En effet, une étude récente sur des moutons a permis d'estimer les qualités de la technique ELISA par rapport à la PCR dans le sérum des animaux : Se= 100%, Sp= 95% [158].

Mieux, le profil de séroconversion peut être amélioré par des kits modifiés ; le seuil de positivité pourrait être abaissé [9].

4.4. Interprétation des résultats de laboratoire à l'échelle de l'élevage

Un élevage cliniquement atteint de fièvre Q est celui qui présente deux résultats PCR positif fort (1000 à 10 000 *Coxiella* par écouvillon, prélevé dans la semaine suivant l'avortement) par analyses individuelles ou de mélange, ou un résultat PCR positif fort par analyses individuelles ou de mélange et au moins 50% d'animaux séropositifs. Ce n'est qu'ainsi qu'on peut conclure que la fièvre Q est la cause abortive [9].

CHAPITRE 5

PROPHYLAXIE

5.1. Prophylaxie sanitaire

Ces mesures de maîtrise ne sont pas toutes spécifiques aux avortements dus à *Coxiella burnetii*. Elles visent à limiter le contact entre les animaux non infectés et les sources de contamination [133].

L'excrétion de *Coxiella burnetii* par les animaux infectés étant importante au moment de la mise-bas [159], l'existence d'un box de vêlage (ou case d'agnelage) permet de réduire l'exposition des animaux à la bactérie. Cette mesure doit être associée au retrait et à la destruction du placenta et des autres produits de parturition ou d'avortement [114]. Taurel et *al.* (2011) ont montré d'ailleurs que le risque d'avoir des génisses séropositives est plus élevé dans les troupeaux où le retrait des fœtus et des placentas des vaches ayant avorté n'est pas systématique [160]. Ces éléments ainsi que la litière contaminée peuvent être enterrés avec de la chaux ou incinérés [37].

D'autre part, 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 (ou lisier) contaminé pourrait être préconisé dans les troupeaux infectés [37] ; [114]. En effet, l'utilisation d'une dose de 0,4% de cyanamide calcique dans du lisier permet sa décontamination au bout d'une semaine à 20°C [161]. De plus, l'épandage du fumier doit se faire un jour sans vent du fait du risque de dispersion de la bactérie [37] ; [114].

En outre, les contacts inter-troupeaux doivent être limités. La séroprévalence de l'infection dans un troupeau semblait plus forte lorsque les animaux pouvaient avoir des contacts avec des animaux de troupeaux voisins (pâturage en commun). Cela suggère que la proximité entre les élevages favorisait la transmission de l'infection [160].

La réforme des animaux excréteurs est également suggérée. Cependant, c'est un moyen très contraignant et onéreux, qui ne présente d'intérêt que s'il est associé à des mesures défensives rigoureuses [35].

5.1.1. Efficacité des mesures sanitaires

Les pratiques d'élevage les plus pertinentes sont : l'existence de box de vêlage, et le retrait et la destruction des produits de mise-bas ou d'avortement. Néanmoins, l'efficacité des mesures sanitaires sur la limitation de la transmission aérogène de la bactérie n'est pas connue. Leur efficacité au sein d'un troupeau serait faible à nulle, elles permettraient cependant de limiter la propagation aux élevages voisins [114] ; [133].

Tableau 5.1 : hiérarchisation des mesures sanitaires [9].

| Niveau d'intervention | Mesures sanitaires | Objectifs | Efficacité attendue | Faisabilité |
|-----------------------|--|-----------|---------------------|-------------|
| 1 Indispensable | ▪ Ramassage / destruction des produits de la mise-bas (placentas et/ou avortons) | AB | +++ | +++ |
| | ▪ Précautions et mesures d'hygiène relatives aux pratiques obstétricales | A | ++ | ++++ |
| | ▪ Gestion des effluents : limitation de la production d'aérosols Selon les cas : précautions lors du stockage, compostage éventuel, épandage par temps calme, enfouissement du fumier après épandage (labour),..... | AB | ++++ | ++ |
| 2 Important | ▪ Isolement des femelles malades | AB | +++ | ++ |
| | ▪ Nettoyage et désinfection des locaux | A | ++ | +++ |
| | ▪ Gestion du transport des animaux (par camions, nocturne...) | B | + | ++++ |
| 3 Complémentaire | ▪ Gestion des vecteurs animaux autres que ruminants | A | + | ++ |
| | ▪ Séparation, regroupement des cheptels | AB | +++ | + |
| | ▪ Précautions lors de la vente d'animaux, lors de la participation à des concours ou expositions | B | + | ++++ |
| | ▪ Précautions concernant le matériel agricole et les véhicules | B | + | ++ |
| | ▪ Réforme | A | + | + |

Limitation de la dissémination des *Coxiella* : A : au sein des cheptels infectés B : autour des cheptels infectés

5.2. Prophylaxie médicale

5.2.1. Antibiothérapie de prévention

Dans un premier temps, il est utile de rappeler que *Coxiella burnetii* se multiplie dans le phagolysosome des cellules, ce qui constitue une forme de résistance aux mécanismes des antibiotiques qu'il est possible d'utiliser dans la lutte contre la bactérie [33]. Les antibiotiques utilisés doivent donc avoir la capacité de pénétrer dans les cellules, et de conserver leur activité malgré le pH acide des lysosomes [162].

In vivo, *Coxiella burnetii* est sensible aux tétracyclines, macrolides, fluoroquinolones et oxazolidinones. En médecine vétérinaire, pour des raisons économiques, seule l'oxytétracycline (antibiotique bactériostatique) est utilisée et seulement une ou deux injections sont réalisées avant la mise-bas, au tarissement [35].

5.2.1.1. Efficacité des tétracyclines

Lorsqu'elle est administrée, à la dose de 20 mg/kg, une ou deux fois au tarissement, l'oxytétracycline ne prévient pas la survenue des avortements [137] ; [163]. L'antibiothérapie ne prévient pas non plus l'excrétion de *Coxiella burnetii* [126] ; [137] ; [163] ; [164]. En effet, le jour de la mise-bas, *Coxiella burnetii* a été retrouvée dans le mucus vaginal de brebis traitées [126] ; [137]. De plus, chez les ovins, le pourcentage de brebis excrétrices et la durée d'excrétion ne diffèrent pas entre les animaux traités et non traités [163]. Au final, dans le rapport de l'EFSA (2010), le recours à l'antibiothérapie n'est pas recommandé, cette mesure étant jugée comme globalement inefficace [114].

5.2.2. Vaccination

La vaccination des ruminants est une des principales mesures de maîtrise de la fièvre Q [165]. De nombreux vaccins ont été développés. Des vaccins contiennent

la bactérie entière inactivée au formol [166]. D'autres contiennent des sous-unités de la bactérie [167].

Chlamyvac FQ® et COXEVAC® sont des vaccins contenant la bactérie entière inactivée de la souche Nine Mile. La différence majeure entre les deux vaccins est la phase de la bactérie qu'ils contiennent. Le vaccin divalent Chlamyvac FQ®, contient la bactérie en phase II. Il est destiné aux ovins et aux caprins. Son indication est la prévention des avortements dus à *Coxiella burnetii*. Le vaccin COXEVAC®, contient la bactérie en phase I. C'est un vaccin destiné aux bovins et aux caprins. Ses indications sont la prévention de l'excrétion pour les deux espèces et la réduction du nombre d'avortements dans l'espèce caprine [168].

5.2.2.1. Efficacité de la vaccination

La vaccination ne prévient pas l'infection de façon absolue : des animaux sensibles et vaccinés peuvent devenir excréteurs [169] ; [170]. Cependant, la vaccination pourrait avoir un effet protecteur vis-à-vis des avortements et des mortinatalités [171], ainsi qu'une réduction du niveau d'infection des fluides utérins [172].

Les vaccins contenant la bactérie en phase I sont plus efficaces que les vaccins contenant la bactérie en phase II [114] ; [173] ; [174]. Les bactéries en phase II ne résistent pas aux défenses de l'animal, elles sont donc rapidement éliminées [175]. La formation d'anticorps est faible et irrégulière et leur persistance est limitée [55]. Une étude a récemment comparé la protection offerte par les deux vaccins. Deux mois avant la mise à la reproduction, 17 chèvres ont été vaccinées avec le vaccin phase I, 16 avec le vaccin phase II et 14 n'ont pas été vaccinées. A 84 jours de gestation, les chèvres ont été infectées par *C. burnetii*. Le vaccin phase I a permis de réduire de façon importante les avortements et l'excrétion de la bactérie dans le lait, les sécrétions vaginales et les fèces, tandis que le lot vacciné par le vaccin phase II n'a pas montré de différence avec le lot témoin [173].

Par ailleurs, la vaccination n'est efficace que sur des animaux non infectés, étant la plupart du temps des jeunes [169] ; [173] ; [176]. De Cremoux et *al.* (2012)

suggèrent ainsi de ne vacciner que les chevrettes de renouvellement lors d'avortements en série. Les femelles doivent être vaccinées préférentiellement avant la mise à la reproduction [171]. La vaccination pendant les derniers mois de gestation est déconseillée. En effet, c'est à ce moment-là que les avortements dus à *C. burnetii* se produisent [2].

La vaccination doit être poursuivie plusieurs années : la bactérie était retrouvée dans l'environnement 4 ans après le début de la vaccination [177]. Les meilleurs résultats, en terme d'efficacité, étaient observés pour une vaccination de 10 ans [178].

5.3. Approche de lutte

La mise en place de mesures prophylactiques efficaces est difficile puisque des lacunes de connaissances subsistent sur l'épidémiologie de la fièvre Q. De plus, du fait de la persistance de la bactérie dans l'environnement et de la multiplicité des réservoirs, des recontaminations seraient possibles. Dès lors, plusieurs mesures de contrôle doivent être combinées. La vaccination associée aux mesures d'hygiène lors de la mise-bas sont probablement les mesures les plus efficaces et les plus pertinentes [114].

L'éradication est inenvisageable dans les élevages atteints de fièvre Q clinique. Le plan de maîtrise vise plutôt à : gérer l'épisode abortif, réduire l'excrétion dans le troupeau, et contrôler la dissémination des bactéries autour des exploitations [9].

CHAPITRE 6

ENQUETE PAR QUESTIONNAIRE SUR LES PRATIQUES A RISQUE VIS-A-VIS DE LA FIEVRE Q DANS L'ELEVAGE OVIN

6.1. Problématique

En Algérie, le cheptel ovin occupe une place prépondérante dans le bétail. Il se chiffre à plus de 25 millions de têtes, dont 14 millions de femelles [179]. Les élevages ovins ont pour principal objectif l'obtention d'un nombre maximal d'agneaux. Dès lors, l'avortement constitue sans doute un préjudice lourd pour eux.

Les causes infectieuses des avortements chez les petits ruminants sont nombreuses. En plus de l'aspect économique lié aux pertes de production (perte du produit, infertilité et frais vétérinaires), certaines d'entre elles ont un impact zoonotique, entre autres la Coxiellose [16].

La fièvre Q (Coxiellose) est une zoonose signalée dans le monde entier causée par *Coxiella burnetii*, une bactérie intracellulaire stricte [180]. Le caractère endémique et la gravité que peut prendre cette maladie (endocardites, avortements) font d'elle un véritable problème de santé publique [11]. La plupart des espèces animales peuvent être infectées par *C. burnetii*. Cependant, les ruminants, chez lesquels le tableau clinique majeur est l'avortement, sont considérés comme le réservoir principal [9]. Particulièrement, les ovins semblent jouer un rôle important dans la transmission de la fièvre Q à l'Homme par voie respiratoire [2].

Bien que la fièvre Q soit connue depuis longtemps par les scientifiques, elle demeure une affection préoccupante et extrêmement difficile à maîtriser dans les élevages. Le diagnostic ne peut être basé sur la clinique, peu parlante, évoquant tout aussi bien la Brucellose, Chlamydiose, Salmonellose, Border disease ou bien Toxoplasmose, pour ne citer que les plus répandues [9]. Ainsi, La détection

précoce, faisant impérativement appel aux techniques de laboratoire, est indispensable pour mettre en place les mesures prophylactiques adaptées.

Cet agent infectieux fait l'objet de recherches croissantes chez les petits ruminants, du fait de son implication avérée dans des foyers humains [13]. Au Maroc et en Tunisie, les enquêtes transversales réalisées sur la question, dans les années 1990 – 2000, montraient la présence de cet agent bactérien chez les petits ruminants [16] ; [181-183]. Il en est de même en Mauritanie [14] et au Tchad [15].

En Algérie, la maladie a fait officiellement son apparition dans les années 60, chez des fonctionnaires d'abattoir [184]. Depuis, la fièvre Q est peu renseignée. Il existe quelques données sur sa prévalence dans l'espèce bovine [17-19], mais très peu d'études semble avoir concerné l'espèce ovine [20] ; [21]. Parmi les résultats obtenus, des anticorps anti-*Coxiella* ont été détectés dans 70% des troupeaux avec une prévalence individuelle de l'ordre de 18% [20]. Cependant, il est à signaler que ces enquêtes n'ont considéré que les ovins de la région de ksar Boukhari (wilaya de Médéa).

La situation épidémiologique devrait être semblable dans les régions voisines, de par la similitude des biotopes ainsi que les conditions d'élevage, qui sont le plus souvent en mode extensif. Mais, est-ce bien le cas ?

D'autre part, selon Dahmani et *al.* (2011), le taux de prévalence des avortements chez les ovins est de 59% en troupeau, et 03% au niveau des animaux [185], ce qui correspond à des pertes non négligeables, sans oublier le risque zoonotique. On se demande, parmi ces avortements, quelle serait l'importance de la fièvre Q qui est peu, voire pas du tout, prise en compte par les praticiens sur le terrain en Algérie ? [186]. La réponse à ces questions pourrait permettre de caractériser l'épidémiologie de la fièvre Q en Algérie.

La présente étude se propose la recherche des anticorps anti *Coxiella burnetii* au sein des troupeaux ovins ayant connu des avortements dans la région centre de l'Algérie, en vue de mettre en évidence l'infection et confirmer la circulation ample du germe. Nous voulons aussi, par le biais de ce travail :

- Décrire les pratiques à risque vis-à-vis de *Coxiella burnetii* dans les élevages ovins, à travers un questionnaire ;
- Estimer la séroprévalence de *Coxiella burnetii* chez les brebis et les troupeaux étudiés;
- Rechercher une association significative des résultats de la sérologie avec l'avortement.

6.2. Cadre de l'enquête

Certaines pratiques d'élevage sont considérées à risque vis-à-vis des maladies abortives, et particulièrement la fièvre Q. Dans cette optique, une réflexion s'est engagée dont l'objectif est de décrire ces pratiques dans l'élevage ovin, et leur association éventuelle avec les avortements.

Pour ce fait, nous avons conduit une enquête par questionnaire auprès des éleveurs, entre le dernier trimestre de l'année 2013 et le deuxième de l'année 2014. Pour mener à bien notre enquête, nous avons avantageusement opté pour une collaboration avec une autre équipe de recherche ayant l'opportunité de parcourir le territoire steppique, dans le cadre de « la caractérisation des races ovines de l'Algérie ». Un réseau de vétérinaires et de techniciens s'est monté pour prendre contact avec un maximum d'éleveurs dans la région, et assurer le bon déroulement des protocoles.

Nous avons envisagé, avec cette équipe, de sonder, au minimum, 99 élevages répartis dans 06 wilayas du Centre de l'Algérie (cf. tableau 6.1). Malheureusement, un dysfonctionnement du réseau s'est opposé à l'achèvement du protocole et nous a empêchés d'atteindre le nombre d'élevages envisagé.

Les ovins en Algérie se concentrent essentiellement dans le territoire steppique, soit plus de 80% de l'effectif national. Le climat de la steppe se caractérise par une faible pluviométrie (100 à 450 mm par an) et de fortes amplitudes thermiques. La pluviométrie est non seulement faible mais irrégulière. Une saison estivale sèche et chaude alterne avec une saison hivernale pluvieuse et fraîche voire froide [187].

Tableau 6.1 : nombre d'élevages envisagés et élevages atteints par wilaya.

| Wilayas | Nombre d'élevages envisagés | Nombre d'élevages atteints |
|--------------|-----------------------------|----------------------------|
| Biskra | 13 | 12 |
| Msila | 13 | 02 |
| Djelfa | 20 | 06 |
| Laghouat | 13 | 12 |
| Bayadh | 20 | 00 |
| Tiaret | 20 | 00 |
| Total | 99 | 32 |



Figure 6.1 : représentation géographique des wilayas impliquées dans l'enquête [188].

6.3. Méthodes

6.3.1. Questionnaire

Un questionnaire anonyme a été élaboré à l'attention des éleveurs d'ovins en vue de décrire les différentes pratiques d'élevage qui pourraient influencer le risque d'introduction ou de diffusion de *Coxiella burnetii*.

Notre questionnaire se compose de 12 questions dont la plupart sont fermées. Nous avons interrogé les éleveurs sur : la cohabitation, la transhumance, le pâturage en commun, l'isolement des femelles avortant ou agnelant, la gestion des placentas et la mise en quarantaine des animaux introduits. A l'occasion, nous avons recensé les avortements observés dans les élevages enquêtés au cours de la saison de reproduction 2012-2013 (cf. appendice B). A l'intérieur de chaque partie du questionnaire, nous regardons la fréquence des pratiques effectuées dans les élevages, puis nous vérifions l'existence d'un éventuel lien entre l'avortement et ces pratiques.

Nous avons procédé par entretien « face à face » pour l'obtention des réponses. Chaque éleveur a donc rempli un questionnaire à l'aide d'un enquêteur préformé. Cette modalité permet d'avoir des réponses de qualité [189].

6.3.2. Analyse statistique

L'ensemble des données a été traité sous Excel® 2010. La concordance entre les différentes variables a été évaluée par la réalisation du test statistique Chi² de Pearson à l'aide du logiciel STATISTICA (StatSoft®), version 6.

6.4. Résultats

6.4.1. Nombre de questionnaires récupérés par wilaya

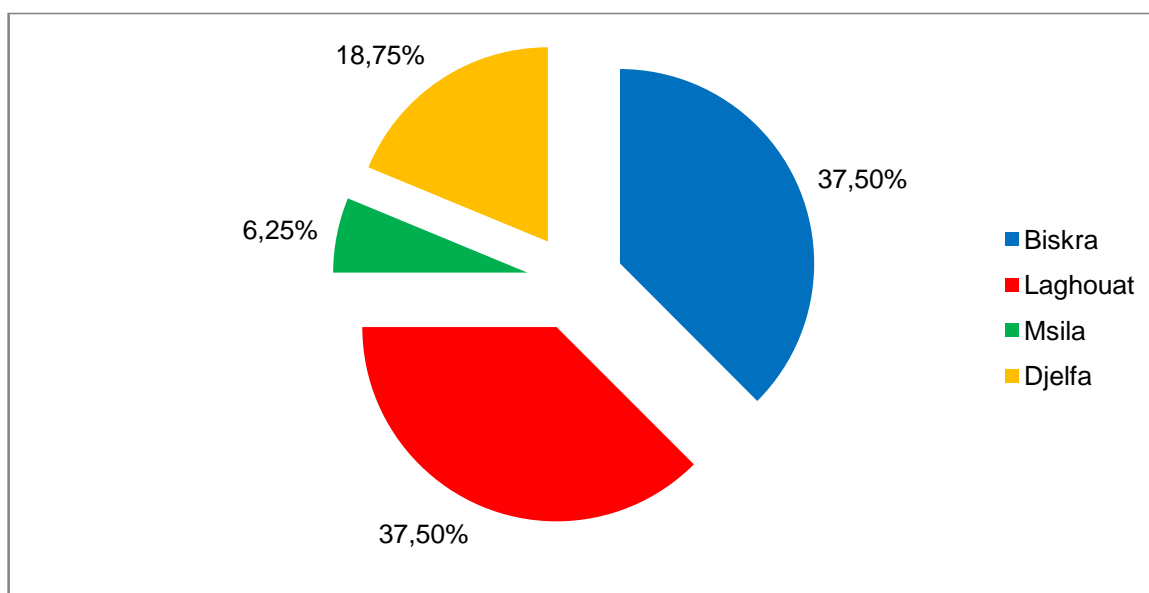


Figure 6.2 : répartition des réponses selon les wilayas.

Seulement 32 questionnaires ont été remplis sur les 99 envisagés. La plupart ont été récoltés dans les wilayas de Biskra et Laghouat (75 p. 100 dans les deux wilayas), alors que la participation de la wilaya de Msila était très faible avec uniquement 02 questionnaires.

L'analyse de la répartition géographique des résultats ne serait pas réalisable à cause du manque de données dans la wilaya de Msila.

6.4.2. Taux d'avortements enregistrés dans les élevages enquêtés

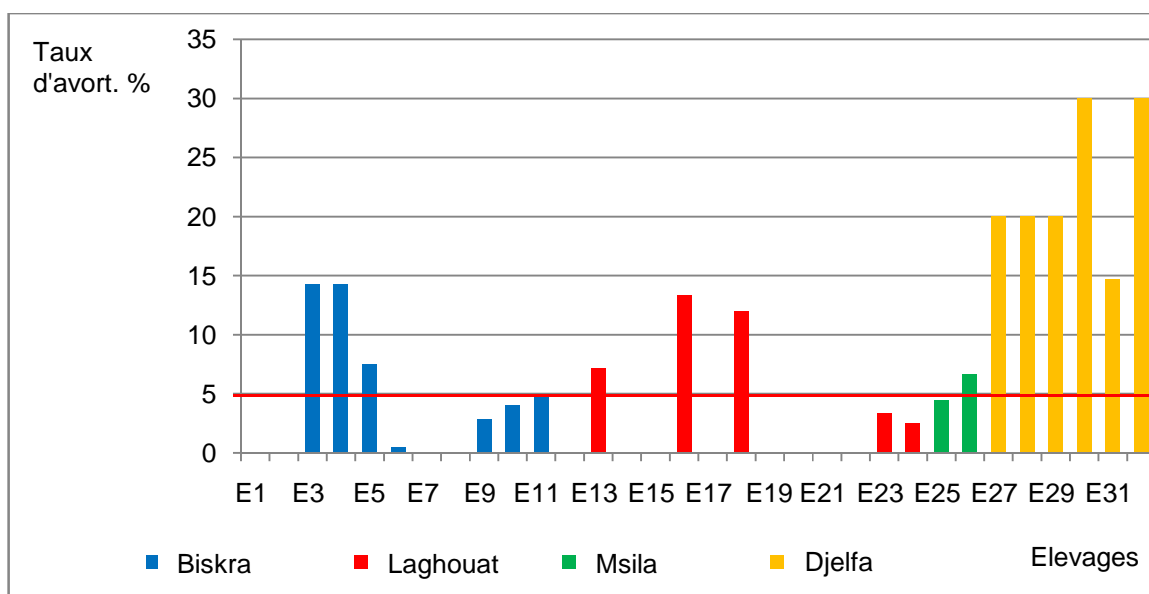


Figure 6.3 : variation du taux d'avortements en fonction des élevages.

Le taux d'avortements a largement varié parmi les élevages concernés par l'enquête. Les taux les plus élevés (20 et 30 p. 100) ont été observés à Djelfa. En contrepartie, la majorité des élevages de Biskra (05/12) et Laghouat (07/12) n'ont déclaré aucun avortement au cours de la période de l'étude. Le taux moyen d'avortements est estimé à 07,5 p. 100.

Par ailleurs, plus de 40 p. 100 (13/32) des élevages enquêtés ont présenté des taux d'avortements importants (> 5 p. 100), entre autres les 06 élevages de la wilaya de Djelfa.

6.4.3. Pratiques à risque dans les élevages enquêtés

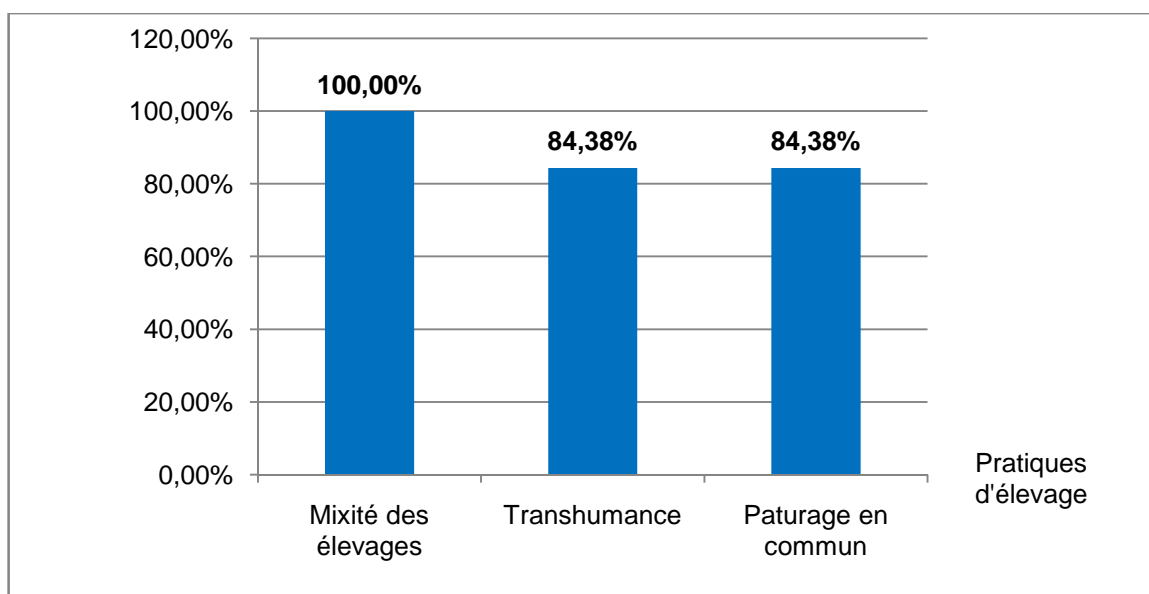


Figure 6.4 : pratiques à risque dans les élevages enquêtés.

Tous les élevages impliqués dans l'étude sont mixtes. Les ovins sont associés aux caprins (100 p. 100) et à moindre degré aux bovins (03 p. 100).

La transhumance est une pratique très répandue dans nos élevages. Quarante-huit pour cent sont des transhumants ou se situent dans une région de transhumance. En outre, le pâturage en commun est largement pratiqué. Sur les 32 éleveurs interrogés, 27 (84 p. 100) adoptent cette pratique.

6.4.4. Application des mesures d'hygiène dans les élevages enquêtés

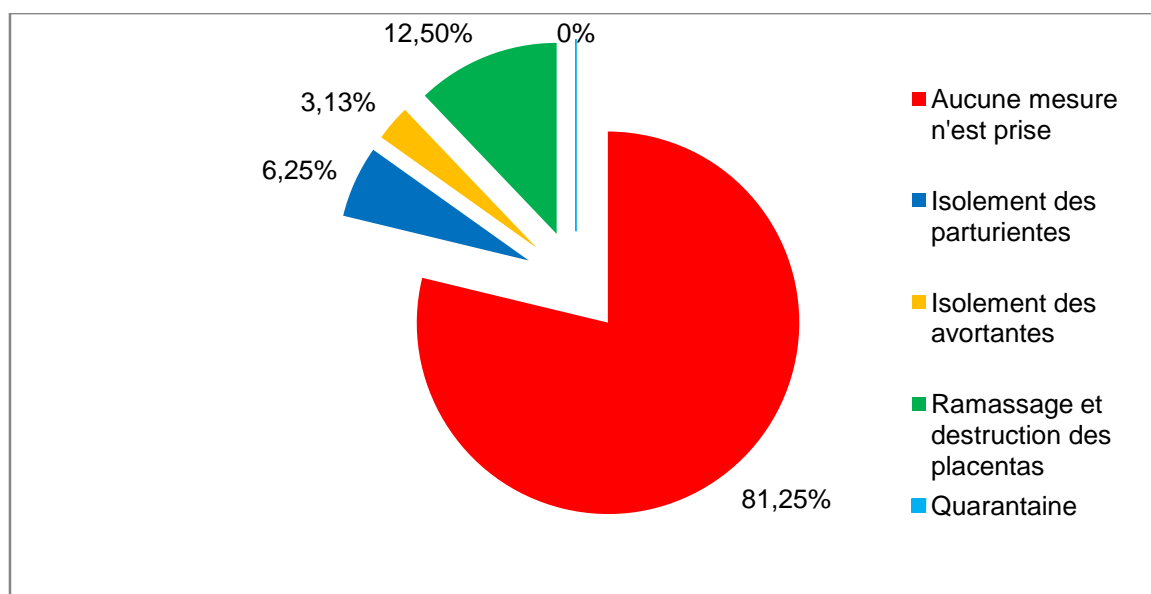


Figure 6.5 : application des mesures d'hygiène dans les élevages enquêtés.

Au vu des résultats représentés dans la figure ci-dessus nous comprenons immédiatement que les mesures à mettre en place pour juguler la propagation des maladies abortives sont négligées dans les élevages étudiés. En effet, aucune mesure n'est appliquée dans 81 p. 100 des élevages, même en cas d'avortement. Les brebis agnelant ou avortant sont mélangées avec le reste du troupeau (plus de 90 p. 100), et les placentas ne sont pas ramassés (87 p. 100). De plus, les éleveurs ne procèdent jamais à la mise en quarantaine lors de l'introduction des animaux dans leurs cheptels (100 p. 100).

Le respect des règles d'hygiène semble influencer le taux d'avortement. Une forte concordance a été observée entre l'application des mesures élémentaires d'hygiène et la survenue des avortements dans les élevages enquêtés ($p < 0,05$).

Tableau 6.2 : comparaison statistique entre le respect des règles d'hygiène et l'incidence des avortements.

| Synthèse : Effectifs Théoriques Chi² de Pearson : 3,86813, dl=1, p=,049214 | | | |
|--|------------------------------|----------|----------|
| Avortement | Respect des règles d'hygiène | | Totaux |
| | Oui | Non | |
| Présence | 3,937500 | 17,06250 | 21,00000 |
| Absence | 2,062500 | 8,93750 | 11,00000 |
| Tous les groupes | 6,000000 | 26,00000 | 32,00000 |

6.5. Discussion

6.5.1. Etude des avortements

La définition de l'avortement constitue un préalable indispensable à son étude.

Chez la brebis, on le définit par l'interruption de la gestation entre la fin de la période embryonnaire (34^{ème} jour de gestation) et le 130^{ème} jour de gestation, suivie ou non de l'expulsion d'un produit non viable. Les agents responsables d'avortements peuvent être de nature biologique tels que les bactéries, les virus, les champignons et les parasites, ou non biologiques comme les facteurs nutritionnel, chimique, physique, génétique ou iatrogène [190].

L'avortement est un syndrome ancien et persistant en élevage ovin. Selon nos résultats, près de 66 p. 100 des élevages ont connu des avortements durant la période concernée par l'enquête, cependant certains ont été plus touchés que d'autres. Chez la brebis, un taux d'avortement inférieur à 5 p. 100 est considéré comme normal [191]. Ainsi, les avortements posent problème à plus de 40 p. 100 des élevages enquêtés, où les taux avaient dépassé le seuil normal. Ces résultats correspondent sans doute à des pertes considérables en plus du risque infectieux éventuel.

Selon Nicolas (1976), 95 p. 100 des avortements touchant plus de 3 p. 100 des effectifs sont d'origine infectieuse [192]. Autrement dit, les avortements seraient d'autant plus fréquents que lorsqu'ils sont causés par un agent infectieux. De ce fait, nous pourrions « théoriquement » attribuer une origine infectieuse aux avortements observés, ne serait-ce que dans 40 p. 100 des élevages. Les causes

infectieuses seraient les plus incriminées parce que contagieuses et douées d'un grand pouvoir d'expansion.

La fièvre Q est l'une des causes infectieuses de l'avortement chez la brebis [75]; [120]. Sa contribution dans l'apparition des avortements observés est une éventualité à ne pas écarter, sachant que son existence a déjà été prouvée en Algérie [20] ; [21].

Par ailleurs, l'importance des avortements peut être sous-estimée dans cette étude. Généralement, les éleveurs se rendent compte de l'avortement à la vue de l'avorton et/ou des enveloppes fœtales. Des cas d'avortement auraient probablement échappé à la vigilance des éleveurs. Les éleveurs passent très souvent à côté des avortements précoces étant donné la nature extensive de l'élevage ovin, et le développement tardif des fœtus dans cette espèce [193].

Le taux d'avortements a beaucoup varié parmi les élevages étudiés, l'écart étant parfois très grand (30 vs 00 p. 100). Nous ne saurions déterminer l'origine de cette fluctuation, car plusieurs facteurs semblent intervenir dans l'apparition de l'avortement (syndrome multifactoriel). Elle pourrait être due aux différences dans le microbisme, l'alimentation, le patrimoine génétique, le climat, ou la conduite de l'élevage, ou serait probablement la résultante de toutes ces différences réunies. A noter que les valeurs les plus élevées ont été retrouvées dans les élevages qui pratiquent le pâturage en commun et se situent dans une région de transhumance.

L'enquête s'appuie totalement sur les réponses au questionnaire. Cependant, les questionnaires ont été remplis sur les dires des éleveurs. Les éleveurs n'ayant pas la culture de noter, leurs réponses étaient donc purement de mémoire. En conséquence, la valeur des réponses recueillies demeure relative du fait de l'absence de registres.

Le taux d'avortements obtenu dans cette enquête n'est pas extrapolable sur l'ensemble de la population cible pour biais de sélection (échantillon non représentatif). Quand même, la détermination de ce taux ne fait pas vraiment partie de nos objectifs. L'étude des avortements constitue plutôt un élément complémentaire et comparatif pour notre travail concernant la fièvre Q.

6.5.2. Pratiques d'élevage et risque de transmission des maladies abortives

Tous les élevages étudiés sont mixtes. Cela rejoint les résultats du recensement agricole national qui a établi que les élevages mixtes à prédominance ovine sont prépondérants en Algérie [21].

Par ailleurs, la promiscuité des espèces constitue un facteur de risque d'avortement, sachant que la plupart des agents abortifs sont communs aux ruminants [180] ; [183] ; [194]. Selon Khammassi-Khabou et *al.* (2009), le risque d'avortement chez la brebis est multiplié par quatre en cas de présence de bovins dans le même élevage [183]. Les espèces qui partagent un même milieu de vie sont susceptibles de partager aussi les mêmes agents infectieux, en particulier si elles sont proches sur le plan phylogénétique [195].

La transhumance et le pâturage en commun sont des pratiques très répandues dans nos élevages (84 p. 100). Elles engendrent un brassage des troupeaux et favorisent les échanges microbiens et l'exposition des animaux sains aux agents pathogènes.

Ce qui caractérise le plus l'élevage algérien, c'est la transhumance continue des troupeaux, à la recherche de pâturages plus riches. Le climat de l'Algérie est tel qu'il rend presque obligatoire la transhumance des troupeaux. Les longues périodes de sécheresse sur les hauts-plateaux et dans le Sahara engendrent l'appauvrissement rapide de la végétation et les pâturages, dès le milieu de l'été, ne sont plus en mesure de nourrir les animaux. Il est donc indispensable que les troupeaux soient conduits dans des régions plus fortunées, délaissant leurs pâturages desséchés. Si bien qu'on assiste à une migration continue, d'un point à l'autre de l'Algérie, des troupeaux. En automne, ils rejoindront leur point de départ pour retrouver les pâturages reconstitués [187]. Ce mouvement cyclique et ample concerne les animaux aussi bien que les germes qu'ils portent lorsqu'ils sont infectés. Ça sous-entend une propagation massive des germes, et une modification continue de la répartition dans l'espace des maladies infectieuses.

Dans ces transhumances, les animaux ne sont généralement pas abrités. La stabulation libre est une pratique à risque vis-à-vis des germes à transmission aérogène ente autres *Coxiella burnetii* [11] ; [57] ; [92].

En outre, les troupeaux transhumants vont se mettre à l'herbe avec d'autres troupeaux, sédentaires ou transhumants, dont le statut sanitaire n'est pas toujours sûr.

Les pâturages constituent des lieux privilégiés d'interactions entre les élevages. La contamination d'un troupeau sain pâturant dans le même parcours qu'un troupeau infecté semble inévitable. Le risque de transmission est d'autant plus fort que les animaux présents sur le pâturage ont une probabilité élevée d'excréter des germes abortifs, ce qui est le cas des femelles en âge de reproduction et des contextes de mise-bas, d'avortement et éventuellement de chaleurs ; ou lors de la survie des agents pathogènes sous une forme virulente dans le milieu extérieur (qui serait de l'ordre de quelques mois pour *Coxiella*) [195]. Certains agents pathogènes peuvent être transmis par le biais des matières infectées (placenta, avorton, urines, fèces) et par les tiques telle que la fièvre Q. Les animaux peuvent donc se contaminer même s'ils ne rentrent pas en contact direct avec un congénère malade. Le pâturage peut être contaminé après passage d'un animal infecté.

Ces pratiques, bien qu'elles n'aient pas été incriminées statistiquement dans notre étude, jouent un rôle dans l'introduction et la propagation de la fièvre Q [11]; [57] ; [92] à défaut des autres causes infectieuses.

Il convient donc d'obtenir des informations objectives sur le statut sanitaire des troupeaux qui fréquentent les pâturages et d'évaluer les risques de transmission d'agents pathogènes entre ces troupeaux. L'alternative serait l'introduction de l'aliment concentré pour compenser le déficit fourrager.

La part estimée des avortements infectieux varie entre 50 et 70 p. 100 [196] d'où l'intérêt des mesures d'hygiène dans le contrôle des avortements. Les précautions sanitaires et l'hygiène ont toujours été et restent les mesures les plus efficaces pour prévenir les maladies abortives, y compris la fièvre Q [9].

Toutefois, aucune mesure n'est appliquée dans 81 p. 100 des élevages enquêtés, même à l'encontre d'avortement. Les brebis agnelant ou avortant sont mélangées avec le reste du troupeau (plus de 90 p. 100), et les placentas ne sont pas ramassés (87 p. 100). Plus le reste du troupeau peut être en contact avec un

placenta non ramassé, plus *a priori* le risque de contamination est élevé. A titre d'exemple, un placenta de brebis infectée par *Coxiella burnetii* peut contenir jusqu'à 10^9 bactéries par gramme [56] ; [81]. La bactérie peut y être retrouvée aussi bien lors d'un avortement que d'une mise-bas normale [84].

L'application des mesures d'hygiène a été directement liée au taux d'avortements ($p < 0,05$). Elle pourrait par conséquent réduire le risque de propagation des germes abortifs et diminuer le taux d'avortements chez la brebis.

CHAPITRE 7

ETUDE SEROLOGIQUE DE LA FIEVRE Q DANS LES ELEVAGES AYANT CONNU DES AVORTEMENTS

7.1. Matériel et méthodes

7.1.1. Région d'étude

L'enquête sérologique a concerné six communes réparties dans quatre départements, à savoir : Khemis Miliana (département de Ain Defla), Boughezoul (Médéa), Ksar Boukhari (Médéa), Birine (Djelfa), Ain Oussara (Djelfa), et Tolga (Biskra). L'ensemble des communes occupe une position géographique centrale et présente un climat semi-aride à aride. Sur les plateaux et dans les vallées intérieures, l'hiver est froid et pluvieux, mais l'été est chaud et sec. La pluviométrie reste variable et atteint 500 à 600 mm/an. Dans la partie Sud, le climat est plus aride avec une pluviométrie moindre. Les vents dominants dans la région sont d'origine désertique (sirocco), chaude et sèche. Ils sont intenses et fréquents. La zone se caractérise par une activité agropastorale où l'élevage ovin occupe une place prépondérante. Cet élevage reste conduit d'une façon extensive dominée par la transhumance. La région dispose de grandes réserves hydriques tant souterraines que superficielles [197] ; [198].

7.1.2. Population étudiée

Au total, 102 brebis âgées de 2 à 6 ans ont servi à notre étude. Parmi elles, 70 ont manifesté des avortements alors que les autres ont mis bas normalement.

Les sujets ayant fait l'objet de cette étude correspondent à 15 élevages dont la taille moyenne est de 100 têtes ovines. Sur les 15 troupeaux considérés, huit sont mixtes (ovins/caprins).

Tableau 7.1 : descriptif synthétique des caractéristiques de la population d'étude.

| Unité épidémiologique | | Avortement | Médéa | Ain Defla | Djelfa | Biskra | Total |
|-----------------------|--------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Brebis | Primipares | 33 | 09 | 02 | 06 | 22 | 39 |
| | Multipares | 37 | 38 | 06 | 17 | 02 | 63 |
| | Total | 70 | 47 | 08 | 23 | 24 | 102 |
| Elevages | Ovins | 07 | 04 | 00 | 03 | 00 | 07 |
| | Mixtes | 08 | 04 | 02 | 00 | 02 | 08 |
| | Total | 15 | 08 | 02 | 03 | 02 | 15 |



Figure 7.1 : représentation géographique de la région d'étude [188].

7.1.3. Méthodes

7.1.3.1. Sélection des animaux prélevés

Le choix de la région étudiée est justifié par le nombre important des troupeaux ovins. Nous nous sommes intéressés aux élevages sédentaires pour avoir une image fidèle de la situation épidémiologique dans la région. Nous avons visé particulièrement les élevages présentant des avortements de par la nature

abortive du germe en question. Les sujets prélevés sont essentiellement les femelles mises à la reproduction pour leur rôle épidémiologique majeur. Ainsi, sont exclus les femelles non pubères et réformées aussi bien que les mâles. Les élevages d'engraissement sont donc écartés de l'étude.

Chez les brebis, l'infection à *Coxiella burnetii* est généralement asymptomatique, mais peut mener aux avortements [2]. En effet, l'avortement est un signe fréquent et visible de la fièvre Q. De ce fait, le taux d'infection à *C. burnetii* est souvent approché par l'incidence des avortements chez les ruminants.

Nous avons sollicité nos collègues praticiens, dont la clientèle correspond aux éleveurs de petits ruminants installés dans la région Centre, pour qu'ils nous fournissent les prélèvements de femelles avortant rencontrées au cours de leur exercice, durant la période allant du 22 octobre 2011 au 25 octobre 2013. Nous avons adopté cette méthode pour augmenter nos chances d'obtenir les prélèvements sanguins.

Pour atteindre les sujets asymptomatiques, nous avons envisagé de prélever systématiquement dans chaque élevage une femelle ayant mis bas normalement pour chaque avortante, soit un ratio de 1:1. Nous avons récolté nos prélèvements sans aucune distinction de race ou du nombre de portées (primipares et multipares confondues).

En l'absence d'une base de sondage, nous nous sommes basés sur la survenue des avortements pour déterminer l'échantillon. Dès lors, le respect du ratio prédéfini a été entravé par la difficulté de retrouver des mises-bas récentes le jour de notre visite à l'élevage.

7.1.3.2. Prélèvement

Le sang est récupéré de la veine jugulaire dans des tubes secs, sous vide (Vacutainer) préalablement marqués, à raison de 3 à 4 ml. On a accompagné chaque tube d'une fiche de prélèvement portant les renseignements nécessaires et pertinents sur le sujet prélevé.

Les prélèvements sont maintenus à + 4°C jusqu'à acheminement au laboratoire de recherche de l'Institut Vétérinaire de Blida. A ce niveau-là, les sérums sont séparés, après centrifugation des tubes à 3000 tours pendant 10 minutes, puis transvasés dans des tubes à congélation (Eppendorf) et stockés à - 20°C jusqu'au moment de l'analyse. Les sérums ont été analysés en novembre 2013.

7.1.3.3. Analyse sérologique

7.1.3.3.1. Principe de l'ELISA indirecte

Il s'agit d'une technique immuno-enzymatique destinée à la détection spécifique des anticorps anti-*Coxiella burnetii*. Les cupules de la microplaque sont sensibilisées avec un antigène de paroi de *C. burnetii*. Les sérums à tester sont distribués dans les cupules et vont se fixer aux antigènes liés au support solide. Le matériel non lié est éliminé par un lavage après une période d'incubation appropriée. Le conjugué (anticorps couplés à la peroxydase) additionné interagit avec les anticorps spécifiques liés à l'antigène (complexe immun). Après incubation, le conjugué n'ayant pas interagi est éliminé par lavage. Le substrat d'enzyme est ajouté pour révéler la réaction immunitaire. Le taux de conversion du substrat est proportionnel à la quantité d'anticorps liés. La réaction colorimétrique est arrêtée, puis mesurée par spectrophotométrie. Les résultats sont exprimés en pourcentage de densité optique (%DO) par rapport à la valeur corrigée du témoin positif du kit.

Cupule revêtue de
l'Ag de *Coxiella*

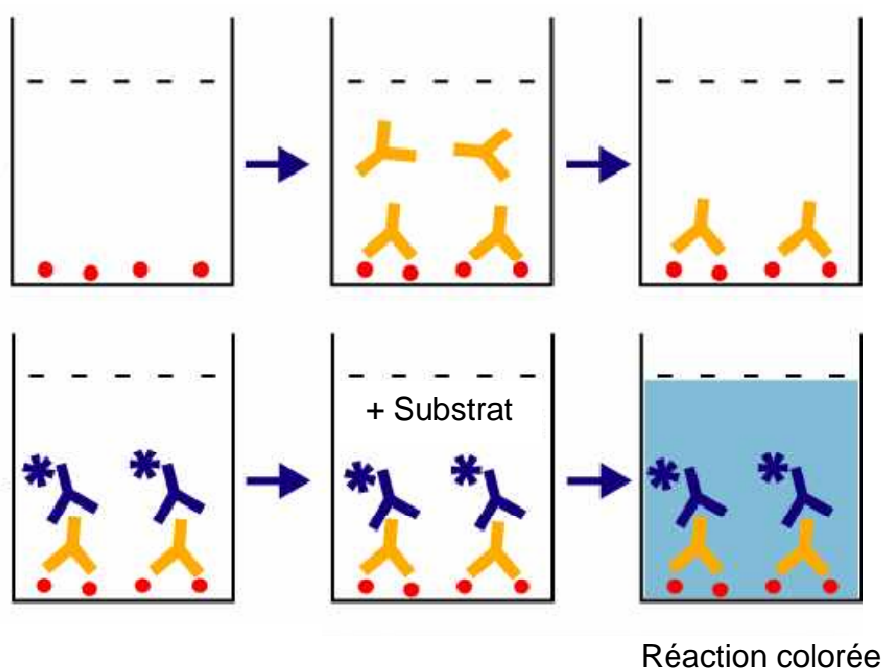


Figure 7.2 : principe de la technique ELISA [199].

7.1.3.3.2. Caractéristiques du test utilisé

Nous avons utilisé un kit ELISA CoxLS-001 (LSIVET). Les valeurs de sensibilité et spécificité de ce test sont estimées à 88 % et 98,8 % respectivement. Cela implique l'obtention de résultats fiables, avec un minimum de faux positifs et faux négatifs. D'après Horigan et *al.* (2011), ce kit est plus performant que les autres kits ELISA destinés à la détection des anticorps anti-*Coxiella* [200].

7.1.3.3.3. Protocole opératoire

Pour des raisons techniques et logistiques, l'intégralité des prélèvements a été explorée au laboratoire de l'ANSES (Agence Nationale Sécurité Sanitaire), Unité Pathologie des ruminants à Sophia Antipolis, France. La réalisation du test sérologique s'est effectuée suivant des procédures d'assurance qualité, garantie

par un organisme indépendant (COFRAC) qui reconnaît ce laboratoire comme apte à la pratique de ces examens.

Conformément aux recommandations du fabricant, le protocole est réalisé suivant ces étapes :

7.1.3.3.3.1. Dilution et dépôt des sérums

Avant d'entamer la technique, les réactifs sont portés à température ambiante avec les échantillons à analyser.

Les sérums à tester sont dilués à $1/400^{\text{ème}}$ en 2 temps :

- D'abord, dans une plaque de pré-dilution, on dilue à $1/20^{\text{ème}}$ les échantillons et les sérums témoins au tampon de dilution. On agite doucement et on les laisse se stabiliser à température ambiante pendant 5 minutes.

- Ensuite, on transfère dans la microplaque sensibilisée les échantillons et les témoins pré-dilués, et on procède à une deuxième dilution à $1/20^{\text{ème}}$. Pour cela, on dépose 5 μl de sérums pré-dilués (échantillons et témoins) dans chaque cupule auxquels on rajoute 95 μl de tampon de dilution. On agite doucement la plaque.

On recouvre la plaque à l'aide d'un adhésif et on l'incube pendant 1 heure à 37°C .

7.1.3.3.3.2. Lavage

Après l'incubation, la plaque est vidée et lavée à 3 reprises par une solution de lavage préalablement diluée à $1/10^{\text{ème}}$ dans de l'eau distillée. Les lavages sont réalisés sous un volume de 300 μl par cupule. Après le $3^{\text{ème}}$ lavage, on pose la plaque sur du papier absorbant pour éliminer toute trace de liquide.

7.1.3.3.3.3. Dépôt du conjugué

Le conjugué pré-diluer à $1/100^{\text{ème}}$ est distribué dans la plaque à raison de 100 μl par cupule. La plaque est de nouveau recouverte de l'adhésif et mise 1 heure à 37°C pour incubation.

7.1.3.3.3.4. Lavage

Les étapes de lavage précédentes sont répétées.

7.1.3.3.3.5. Révélation

On dépose 100 μl de la solution substrat dans chaque cupule. La plaque est ensuite incubée à 21°C et à l'obscurité pendant 10 minutes, au bout desquelles on rajoute 100 μl par cupule de solution d'arrêt.

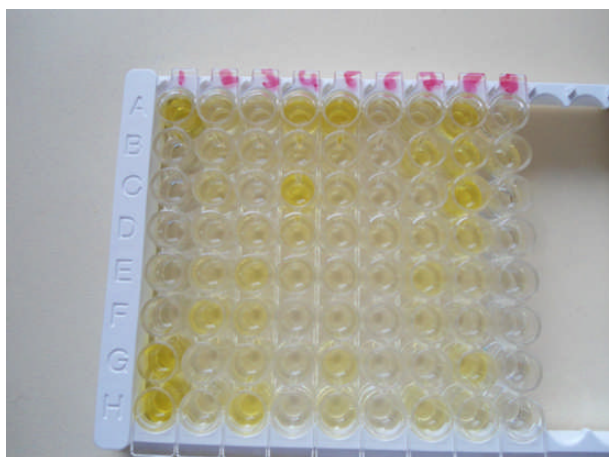


Figure 7.3 : plaque ELISA en cours d'analyse (ph. perso.).

7.1.3.3.3.6. Lecture

La plaque est délicatement essuyée, puis introduite dans un lecteur ELISA relié à un ordinateur. La lecture se fait à 450 nm, dans les 30 minutes suivant l'addition de la solution d'arrêt.

7.1.3.3.3.7. Interprétation

Chaque sérum présente une densité optique proportionnelle à sa coloration. Les valeurs des échantillons et du témoin positif du coffret sont corrigées en soustrayant la valeur du témoin négatif. Les résultats sont exprimés en pourcentage de densité optique (DO) par rapport à la valeur corrigée du témoin positif. Le titre en anticorps est ainsi calculé :

$$\text{Titre} = \frac{\text{DO échantillon} - \text{DO témoin négatif}}{\text{DO témoin positif} - \text{DO témoin négatif}} \times 100$$

Un sérum est considéré positif lorsque sa densité optique dépasse les 40%.

Tableau 7.2 : échelle de positivité du kit utilisé.

| Sérum | Interprétation |
|------------------|----------------|
| Titre ≤ 40 | Négatif |
| 40 <Titre ≤ 100 | Positif+ |
| 100 <Titre ≤ 200 | Positif++ |
| 200 <Titre ≤ 300 | Positif +++ |
| Titre > 300 | Positif++++ |

7.1.3.4. Analyse statistique

L'ensemble des données a été traité sous Excel® 2010. La concordance entre les différentes variables a été évaluée par la réalisation du test statistique Chi² de Pearson à l'aide du logiciel STATISTICA (StatSoft®), version 6.

7.2. Résultats

Les résultats de la sérologie constituent des données qualitatives binaires (positif vs négatif) concernant à la fois les brebis et les élevages. Une description des résultats obtenus à l'échelle individuelle sera menée dans un premier temps, suivie par la répartition des cas positifs parmi l'ensemble des élevages. Nous étudierons en parallèle les éventuels liens que pourraient exister entre les résultats à l'ELISA et les autres variables.

7.2.1. Prévalence animale et prévalence-troupeau

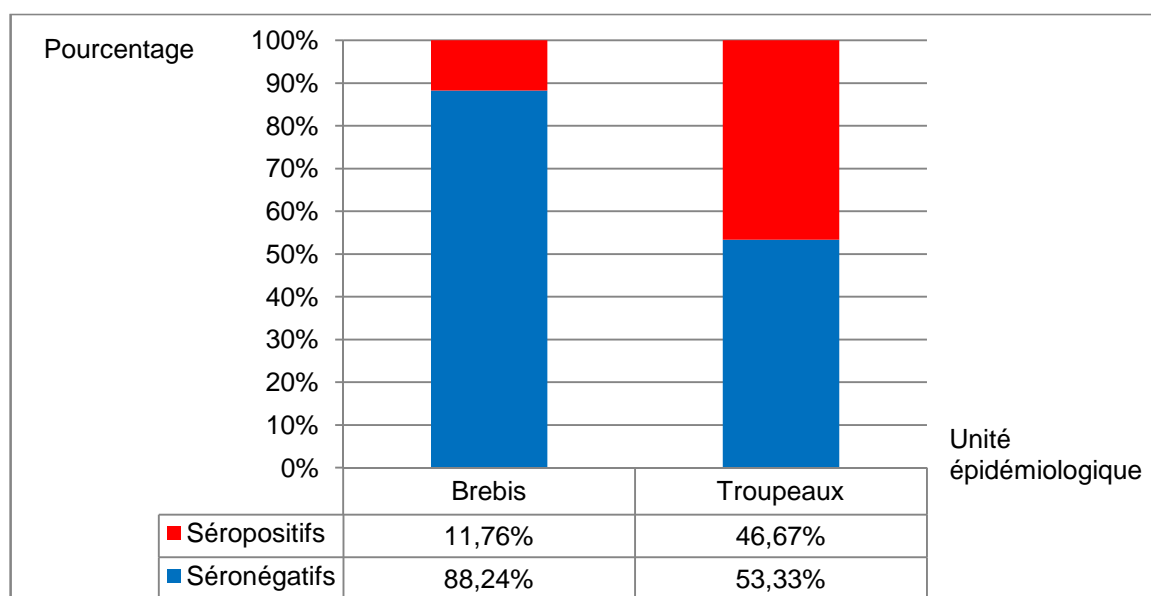


Figure 7.4 : résultats de la sérologie en pourcentages.

Sur les 102 sérums analysés par la méthode ELISA indirecte, 12 se sont révélés positifs aux anticorps de *Coxiella burnetii*, soit une prévalence individuelle apparente de 11,7 p. 100.

Par ailleurs, 46,6 p. 100 des cheptels visités (07/15) ont présenté au moins un animal séropositif. Il en ressort une séoprévalence-troupeau importante de la fièvre Q.

7.2.2. Variation du nombre de brebis positives en fonction du déroulement de la gestation

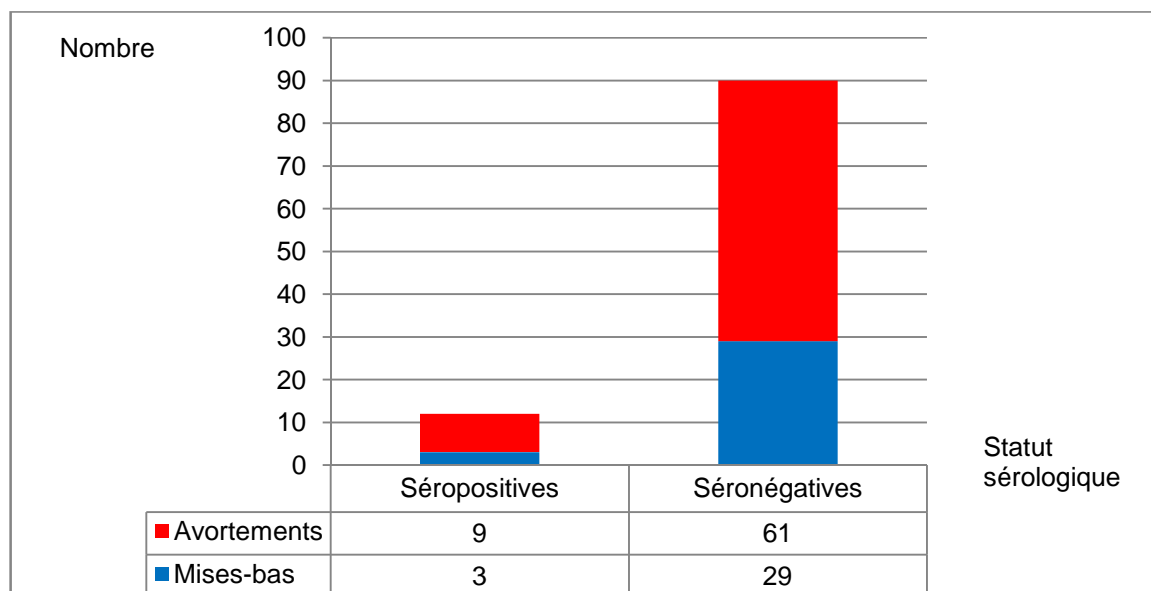


Figure 7.5 : variation du nombre de brebis positives en fonction du déroulement de la gestation.

Dans notre étude, les critères de recrutement des élevages précédemment décrits nous conduisent à une prévalence-troupeau de l'avortement de 100 p. 100. Par conséquent, seules sont étudiées les séroprévalences animales par rapport au taux d'avortement.

Des résultats positifs sont obtenus parmi les brebis avortant aussi bien que les brebis ayant mis bas normalement. Cependant, 75 p. 100 des brebis détectées positives ont manifesté l'avortement. D'autre part, tous les avortements ne sont pas associés à un profil sérologique positif. Sur 70 cas d'avortement observés, des anticorps anti-fièvre Q ont été mis en évidence dans 09 cas, ce qui correspond à 12,8 p. 100.

L'analyse statistique portée sur ces données confirme l'absence de relation significative entre l'infection à *C. burnetii* et la survenue de l'avortement chez les brebis testées (cf. tableau 7.3).

Tableau 7.3 : comparaison statistique entre le statut sérologique des brebis et le déroulement de la gestation.

| Synthèse : Effectifs Théoriques χ^2 de Pearson : ,256518, dl=1, p=,612524 | | | |
|--|--------------------|----------|----------|
| Déroulement de la gestation | Statut sérologique | | Totaux |
| | Positif | Négatif | |
| Avortement | 8,23529 | 61,76471 | 70,0000 |
| Mise-bas | 3,76471 | 28,23529 | 32,0000 |
| Tous les groupes | 12,00000 | 90,00000 | 102,0000 |

7.2.3. Répartition des brebis séropositives selon le rang de portée

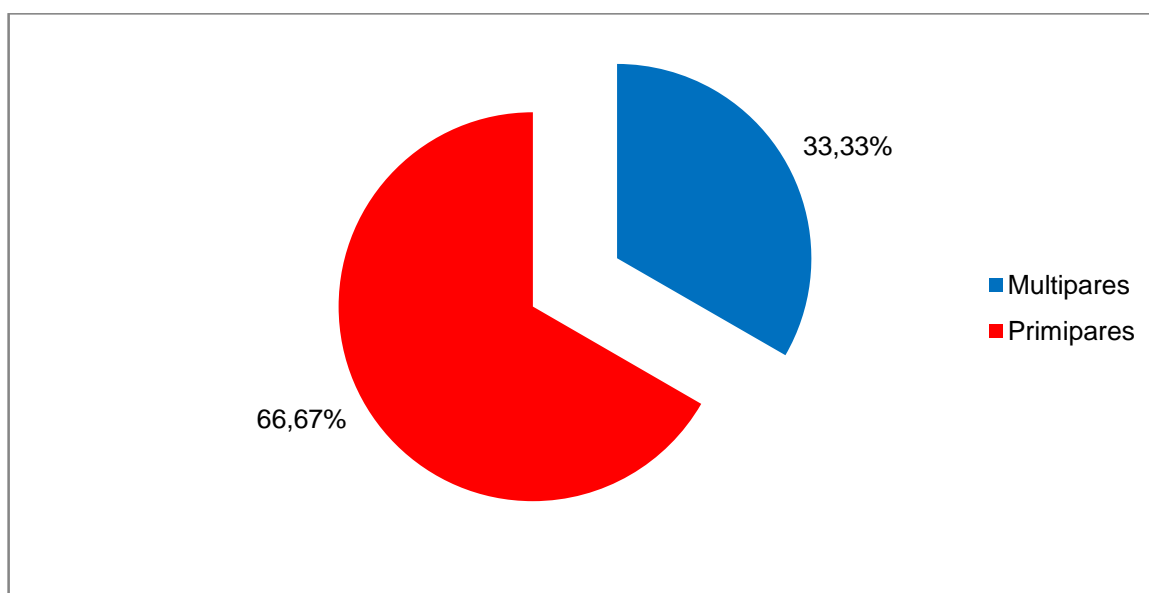


Figure 7.6 : répartition des brebis séropositives selon le rang de portée.

Le rang de portée des brebis prélevées a pu être récupéré. Ceci a permis de différencier les primipares des multipares, et ainsi d'obtenir des séroprévalences concernant ses deux sous-classes.

Le taux d'infection le plus élevé a été observé chez les femelles primipares, soit 66,6 p. 100.

Par ailleurs, le rang de portée s'est avéré statistiquement associé à la prévalence comme le montre le tableau ci-dessous.

Tableau 7.4 : comparaison statistique entre le statut sérologique des brebis et le rang de portée.

| Synthèse : Effectifs Théoriques χ^2 de Pearson : 4,65511, dl=1, p=,030964 | | | |
|--|--------------------|----------|----------|
| Rang de portée | Statut sérologique | | Totaux |
| | Positif | Négatif | |
| Primipare | 4,58824 | 34,41176 | 39,0000 |
| Multipare | 7,41176 | 55,58824 | 63,0000 |
| Tous les groupes | 12,00000 | 90,00000 | 102,0000 |

7.2.4. Répartition des séroprévalences animales selon les classes d'âge

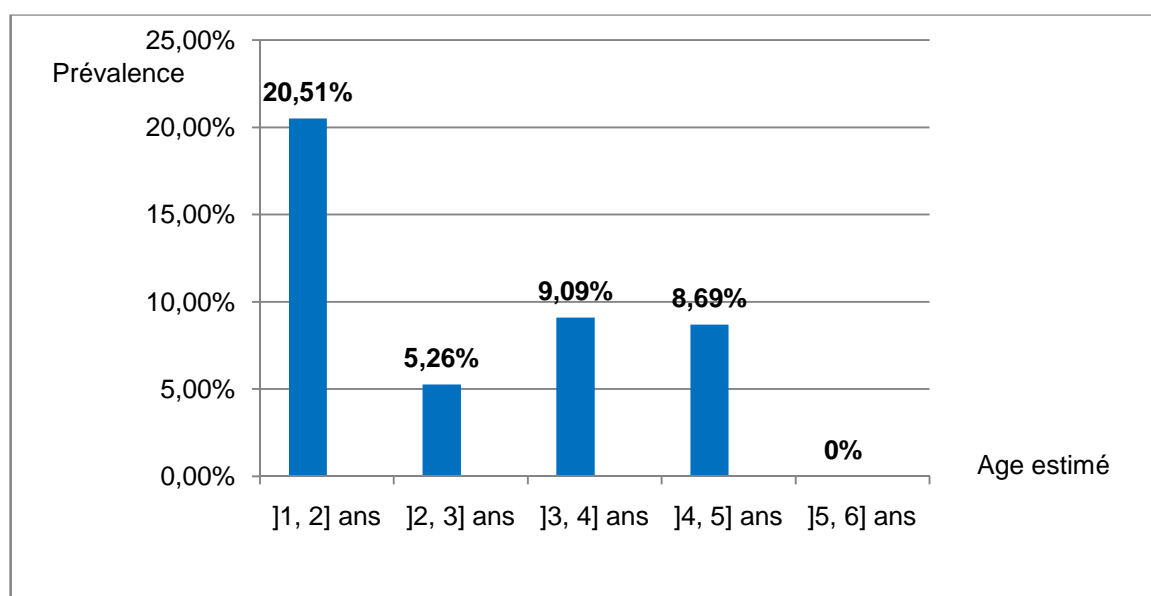


Figure 7.7 : répartition des séroprévalences animales selon les classes d'âge.

Nous nous sommes basés sur le rang de portée des brebis pour une estimation approximative de leurs âges. Ainsi, nous avons pu calculer les séroprévalences de *C. burnetii* parmi les différentes classes d'âge.

La prévalence la plus élevée a été enregistrée chez les animaux dont l'âge est inférieur ou égale à 2 ans avec 08 cas positifs sur 39 testés (20,5 p. 100). Parmi les animaux âgés de 6 ans, aucun ne s'est révélé positif. En outre, la prévalence a été beaucoup moins importante chez les animaux âgés de plus de 2 ans avec

uniquement 04 cas positifs sur 63 testés. Elle tend donc à diminuer avec l'âge d'une manière générale. Néanmoins, la séroprévalence semble statistiquement indépendante de la classe d'âge (cf. tableau 7.5).

Tableau 7.5 : comparaison statistique entre le statut sérologique des brebis et les classes d'âge.

| Synthèse : Effectifs Théoriques χ^2 de Pearson : 5,26668, dl=4, p=,261020 | | | |
|--|--------------------|----------|----------|
| Age | Statut sérologique | | Totaux |
| | Positif | Négatif | |
|] 1, 2] ans | 4,58824 | 34,41176 | 39,0000 |
|] 2, 3] ans | 2,23529 | 16,76471 | 19,0000 |
|] 3, 4] ans | 1,29412 | 9,70588 | 11,0000 |
|] 4, 5] ans | 2,70588 | 20,29412 | 23,0000 |
|] 5, 6] ans | 1,17647 | 8,82353 | 10,0000 |
| Tous les groupes | 12,00000 | 90,00000 | 102,0000 |

7.2.5. Variation des séroprévalences animales en fonction des mois de l'année

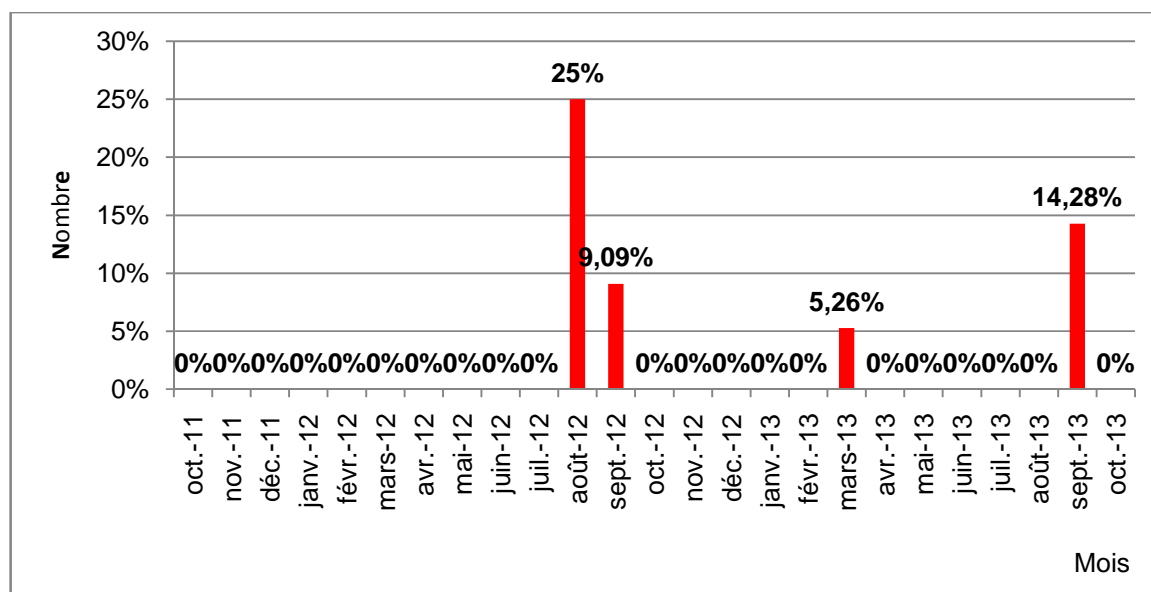


Figure 7.8 : variation des séroprévalences animales en fonction des mois de l'année.

Tous les cas positifs ont correspondu à la saison d'automne ou celle du printemps. Les prévalences les plus élevées ont été enregistrées pendant le mois de septembre et le mois d'août.

D'après le tableau 7.6, la séroprévalence n'apparaît pas directement liée à la saison.

Tableau 7.6 : comparaison statistique entre le statut sérologique des brebis et les saisons de l'année.

| Synthèse : Effectifs Théoriques Chi² de Pearson : 5,44379, dl=3, p=,142047 | | | |
|--|--------------------|----------|----------|
| Saison | Statut sérologique | | Totaux |
| | Positif | Négatif | |
| Automne | 6,23529 | 46,76471 | 53,0000 |
| Hiver | 0,94118 | 7,05882 | 8,0000 |
| Printemps | 2,47059 | 18,52941 | 21,0000 |
| Eté | 2,35294 | 17,64706 | 20,0000 |
| Tous les groupes | 12,00000 | 90,00000 | 102,0000 |

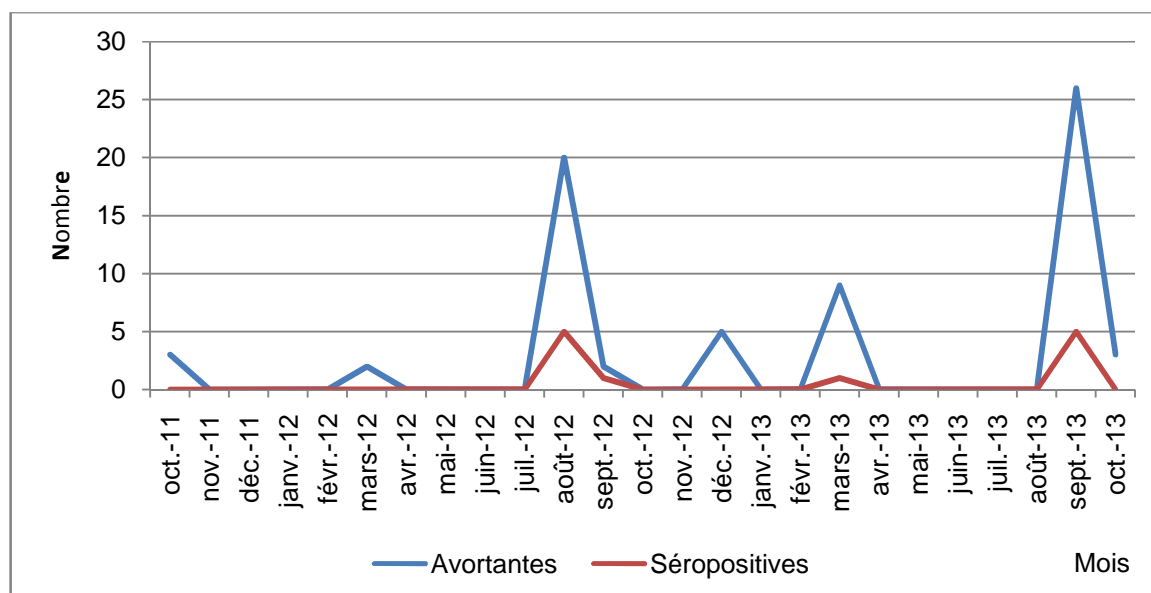


Figure 7.9 : ensemble de cas positifs et avortements enregistrés lors de l'étude, répartis selon les mois de l'année.

Par ailleurs, il s'avère que la distribution des cas positifs est analogue à celle des avortements décrits durant la période de l'étude. La survenue des avortements coïncide avec les pics de séroprévalence. Les deux courbes sont plus ou moins superposables comme le montre la figure 7.9.

7.2.6. Répartition des résultats de la sérologie selon les wilayas

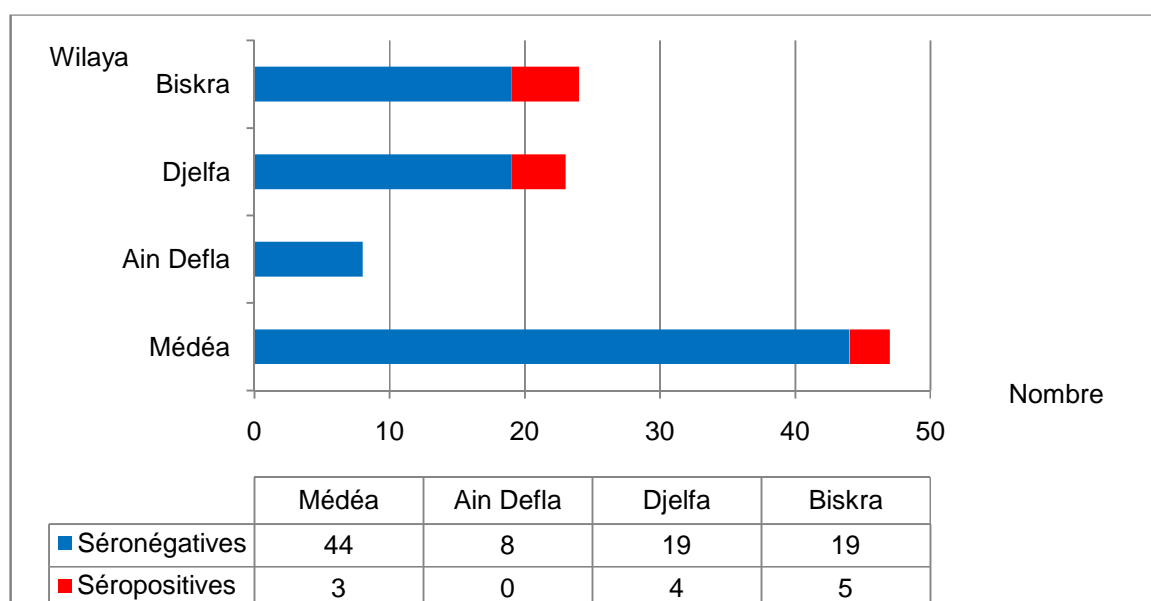


Figure 7.10 : répartition des résultats de la sérologie selon les wilayas.

Il est à noter que les élevages de Médéa ont été notre principale source de prélèvements (47/102), loin devant les autres wilayas. Cela présume que la répartition géographique de notre échantillon n'a pas été suffisamment homogène.

Le nombre d'animaux positifs a varié en fonction du site d'étude et a été le plus important à Biskra (05 brebis séropositives). A Ain Defla, par contre, aucun cas n'a été mis en évidence.

En outre, aucune concordance n'est observée entre le nombre de brebis séropositives et leur localisation (*cf.* tableau 7.7). Ainsi, l'infection ne semble pas présenter une distribution géographique particulière.

Tableau 7.7 : comparaison statistique entre le statut sérologique des brebis et leur localisation.

| Synthèse : Effectifs Théoriques χ^2 de Pearson : 4,98085, dl=3, p=,173212 | | | |
|--|--------------------|----------|----------|
| Wilaya | Statut sérologique | | Totaux |
| | Positif | Négatif | |
| Médéa | 5,52941 | 41,47059 | 47,0000 |
| Ain Defla | 0,94118 | 7,05882 | 8,0000 |
| Djelfa | 2,70588 | 20,29412 | 23,0000 |
| Biskra | 2,82353 | 21,17647 | 24,0000 |
| Tous les groupes | 12,00000 | 90,00000 | 102,0000 |

7.2.7. Variation des séroprévalences animales en fonction des délais de prélèvement

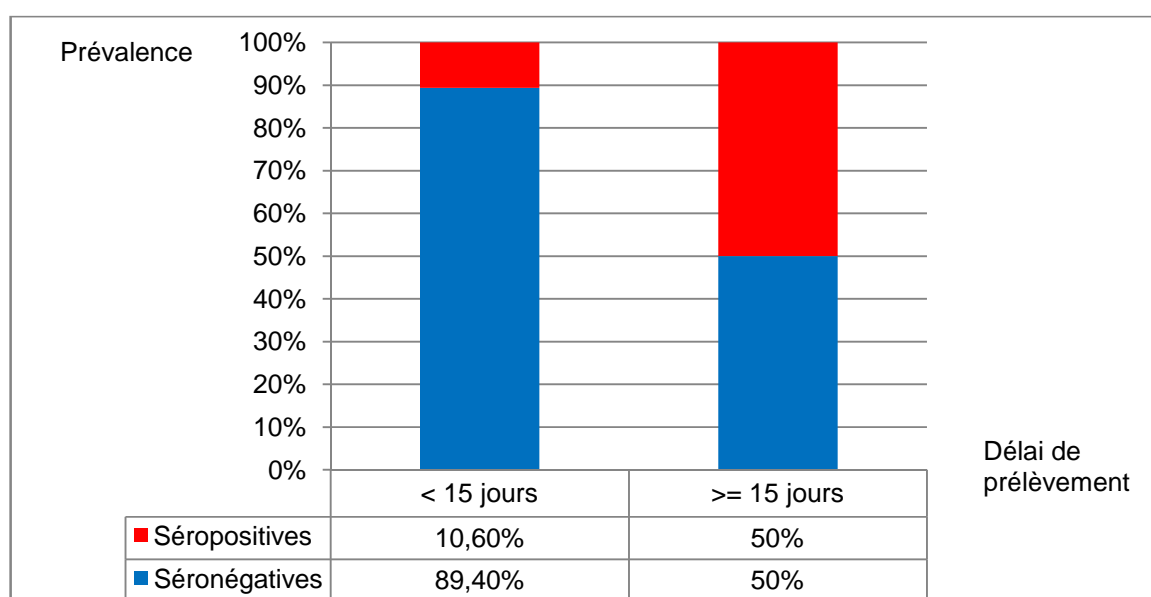


Figure 7.11 : variation des séroprévalences animales en fonction des délais de prélèvement.

Les circonstances de l'expérimentation ont fait que la prise de sang a eu lieu à des moments différents par rapport à l'avortement chez les brebis avortant. Les délais ont varié de zéro à vingt-deux jours post-avortement, mais la plupart des brebis ont été prélevées à une semaine de l'avortement (52/70).

La prévalence de *Coxiella* chez les brebis ayant été prélevée entre j0 et j14 post-avortement a été nettement inférieure à celle des brebis ayant atteint ou dépassé j15, avec 10,6 p. 100 *versus* 50 p. 100.

Effectivement, le statut sérologique des brebis avortant n'est pas indépendant du délai de prélèvement (test statistique valide).

Tableau 7.8 : comparaison statistique entre le statut sérologique des brebis avortant et le délai de prélèvement.

| Synthèse : Effectifs Théoriques Chi² de Pearson : 5,22382, dl=1, p=,022282 | | | |
|--|--------------------|----------|----------|
| Délai de prélèvement | Statut sérologique | | Totaux |
| | Positif | Négatif | |
| < 15 jours | 8,485714 | 57,51429 | 66,00000 |
| >= 15 jours | 0,514286 | 3,48571 | 4,00000 |
| Tous les groupes | 9,000000 | 61,00000 | 70,00000 |

7.2.8. Prévalence intra-troupeau

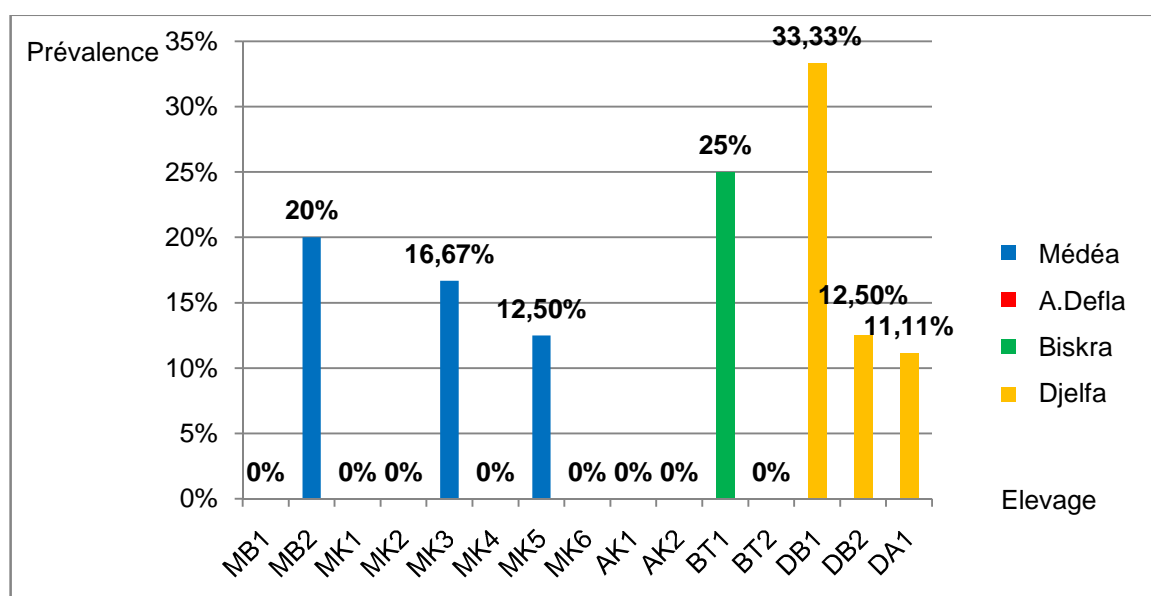


Figure 7.12 : répartition des séroprévalences animales parmi les élevages.

La séroprévalence animale a beaucoup varié d'un troupeau à l'autre. Elle allait de 00 p. 100 dans la majorité des élevages de Médéa ainsi que ceux de Ain Defla, à 33,3 p. 100 dans un des élevages de Djelfa (DB1) avec une moyenne de 08,7 p. 100 (prévalence intra-troupeau). Tous les élevages visités ont connu au moins un épisode abortif, et 40 p. 100 ont signalé des antécédents à l'avortement. En outre, sur les 15 élevages, 07 sont à population ovine alors que les autres sont mixtes (ovins et caprins).

Le nombre d'animaux prélevés par élevage a également été variable (*cf.* tableau 7.9). Cela était normalement dû à la différence dans le nombre des avortements observés dans chaque élevage, qui ont motivé le prélèvement.

Tableau 7.9 : nombres de brebis prélevées et brebis séropositives par élevage.

| Elevages | Nombre de brebis prélevées | Nombre de brebis séropositives |
|----------|----------------------------|--------------------------------|
| MB1 | 08 | 00 |
| MB2 | 05 | 01 |
| MK1 | 05 | 00 |
| MK2 | 06 | 00 |
| MK3 | 06 | 01 |
| MK4 | 04 | 00 |
| MK5 | 08 | 01 |
| MK6 | 05 | 00 |
| AK1 | 04 | 00 |
| AK2 | 04 | 00 |
| BT1 | 20 | 05 |
| BT2 | 04 | 00 |
| DB1 | 06 | 02 |
| DB2 | 08 | 01 |
| DA1 | 09 | 01 |

L'étude statistique portée sur la taille des élevages (*cf.* tableau 7.10) ne semble pas démontrer que l'infection à *C. burnetii* soit exclusivement présente dans les élevages à grand effectif.

Tableau 7.10 : comparaison statistique entre le statut de l'élevage et sa taille.

| Synthèse : Effectifs Théoriques Chi² de Pearson : 1,43973, dl=2, p=,486820 | | | |
|--|---------------------|----------|----------|
| Taille de l'élevage | Statut de l'élevage | | Totaux |
| | Positif | Négatif | |
| [50, 100[| 3,733333 | 4,266667 | 8,00000 |
| [100, 150[| 2,800000 | 3,200000 | 6,00000 |
| [250, 300] | 0,466667 | 0,533333 | 1,00000 |
| Tous les groupes | 7,000000 | 8,000000 | 15,00000 |

De plus, nous observons que la présence de caprins au niveau des élevages étudiés ne semble pas directement liée à un nombre important de séropositifs. Il en est de même pour les antécédents d'avortement (cf. tableaux 7.11 et 7.12).

Tableau 7.11: comparaison statistique entre le statut de l'élevage et les antécédents d'avortement.

| Synthèse : Effectifs Théoriques Chi² de Pearson : ,044643, dl=1, p=,832663 | | | |
|--|---------------------|----------|----------|
| Antécédents d'avortement | Statut de l'élevage | | Totaux |
| | Positif | Négatif | |
| Présence | 2,800000 | 3,200000 | 6,00000 |
| Absence | 4,200000 | 4,800000 | 9,00000 |
| Tous les groupes | 7,000000 | 8,000000 | 15,00000 |

Tableau 7.12 : comparaison statistique entre le statut de l'élevage et la présence des caprins.

| Synthèse : Effectifs Théoriques Chi² de Pearson : 3,23342, dl=1, p=,072153 | | | |
|--|---------------------|----------|----------|
| Type d'élevage | Statut de l'élevage | | Totaux |
| | Positif | Négatif | |
| Mixte | 3,733333 | 4,266667 | 8,00000 |
| Ovin | 3,266667 | 3,733333 | 7,00000 |
| Tous les groupes | 7,000000 | 8,000000 | 15,00000 |

Cependant, le nombre de brebis séropositives est fortement corrélé à celui des brebis prélevées dans chaque élevage. Autrement dit, la séroprévalence est proportionnelle au nombre de sujets dépistés dans notre étude ($r \sim 1$, cf. figure 7.13).

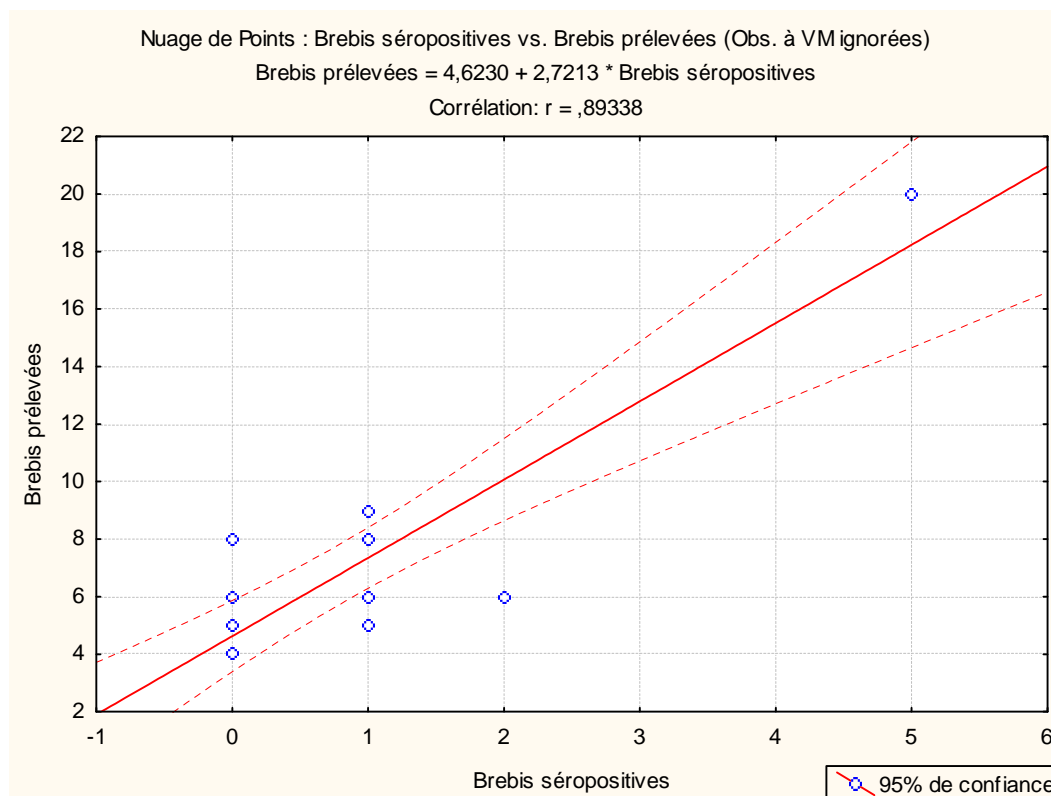


Figure 7.13: évolution de la séroprévalence en fonction du nombre de brebis prélevées.

7.3. Discussion

Cette partie avait pour but de mettre en évidence l'infection à *Coxiella burnetii* au sein des élevages ovins de la région Centre. Pour ce faire, nous avons opté pour la technique ELISA indirecte. Généralement, les tests sérologiques ne permettent qu'un diagnostic de troupeau : ils détectent les troupeaux infectés sans qu'ils puissent pour autant identifier individuellement les animaux infectés ou excréteurs au sein du troupeau. Seule la PCR permet d'identifier facilement les

troupeaux et les animaux qui excrètent [2]. Ainsi, les résultats obtenus doivent être interprétés délicatement.

7.3.1. Comparaison des résultats aux données de la littérature

La séroprévalence de *C. burnetii* chez les ovins a été étudiée dans plusieurs pays. Cependant nous nous bornerons à une comparaison sommaire pour des raisons qui seront élucidées à la fin de cette partie.

Nos résultats ont indiqué une séroprévalence-troupeau supérieure à celle observée au centre du Portugal (37,5 p. 100) [63], en Allemagne (28 p. 100) [201], aux Pays bas (14,5 p. 100) [64], et en Irlande (8,4 p. 100) [65]. En contrepartie, des valeurs beaucoup plus élevées ont été enregistrées en Espagne (74 p. 100) [66], en Turquie (83 p. 100) [202] en France (89 p. 100) [203] et en Iran (100 p. 100) [69].

Les résultats de séroprévalence individuelle obtenus en Inde (9,3 p. 100) [68], au Portugal (8,6 p. 100) [63], et en Irlande (0,7 p. 100) [65] semblent plus faibles que nos résultats, alors qu'un taux similaire a été signalé en Espagne (11,8 p. 100) [66]. En revanche, un taux supérieur (17,2 p. 100) a été enregistré aux Pays Bas, en 2008, durant l'épidémie de la fièvre Q [204]. Des prévalences plus élevées ont également été retrouvées au Mali (16,9 p. 100) [67], en Iran (19,5 p. 100) [69], et en France (20 p. 100) [203].

Par ailleurs, les séroprévalences individuelles les plus élevées (35.7 et 43.8 p. 100) ont été rapportées en Espagne dans deux élevages ayant subi un épisode d'avortements à *C. burnetii* l'année d'avant. L'infection a été confirmée dans ces deux élevages par la détection de l'ADN bactérien chez les femelles ayant avorté, ce qui expliquerait ces valeurs exceptionnelles de séroprévalence [177].

En général, la situation de la fièvre Q paraît plus ou moins semblable dans la plupart des pays à l'exception de la Norvège et de l'Irlande où les prévalences ont été très faibles [65] ; [205]. Cependant, ces considérations sont à prendre avec beaucoup de prudence.

En effet, la comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature présente peu d'intérêt du fait de la grande variabilité des protocoles des études. Les différences observées dans les objectifs, populations étudiées, échantillonnages, et méthodes de détection pourraient se répercuter sur les résultats finaux ce qui nous pousse à relativiser toute comparaison [20] ; [62] ; [64] ; [201] (*cf.* appendice E).

De même, le problème se poserait pour les travaux menés en Algérie. Ces travaux ont révélé des taux nettement supérieurs notamment à l'échelle du troupeau : 70 p. 100 [20] et 75 p. 100 [21].

7.3.2. Interprétation des résultats de la sérologie en fonction des biais de l'enquête

L'ELISA présente un intérêt dans le « screening » des troupeaux. Elle peut indiquer la circulation de la bactérie dans le cheptel, sans qu'il y ait forcément de symptômes évocateurs de la maladie [96]. A elle seule, la sérologie n'a pas une valeur diagnostique dans le cas de la fièvre Q. Elle ne permet jamais d'identifier les avortements à *C. burnetii*. De la sorte, l'examen sérologique aurait dû être associée à une méthode de recherche directe de l'agent étiologique comme la PCR, qui est une technique très sensible [206], pour repérer les élevages cliniquement atteints et mettre en évidence les excréteurs. Cependant, ce point ne fait pas partie des objectifs de cette étude.

Par ailleurs, de nombreux germes peuvent déclencher l'avortement, parfois en association [196]. Ainsi, un résultat individuel de la PCR, même précis, peut n'avoir aucun rapport avec la cause qui fait avorter le reste du troupeau. Pour confirmer le caractère enzootique de l'infection, un résultat positif doit toujours être conforté par un examen sérologique [8].

Parmi les brebis que nous avons testées, douze (environ 12 p. 100) se sont révélés positives. Ça signifie que ces animaux ont été en contact avec le germe en question, et qu'ils en gardent toujours les traces. L'ELISA qui révèle les IgG permet de détecter les infections anciennes aussi bien que les récentes [96]. La réponse humorale persiste longtemps après l'infection même en absence de signe clinique [207] ; [208]. Elle se maintient au minimum 2 ans [126]. Par conséquent,

les troupeaux récemment infectés ne peuvent être différenciés des troupeaux dans lesquels l'infection existe déjà.

D'autre part, nos résultats issus d'un seul prélèvement ne permettent pas de tracer la cinétique des anticorps à l'intérieur des troupeaux. Il aurait fallu effectuer au moins deux prélèvements à trois semaines d'intervalle pour mettre en évidence la séroconversion [9]. Cependant, la détection des anticorps anti-*Coxiella* chez des sujets ayant entre un et deux ans d'âge laisse penser à une infection pas très ancienne.

Nous avons considéré positif tout élevage ayant fourni au moins un résultat positif en sérologie individuelle. Dès lors, 53 p. 100 des élevages retenus (08/15), semblent négatifs d'après nos résultats. Un troupeau entièrement séronégatif en ELISA devrait être indemne de fièvre Q [208]. Néanmoins, nous ne pouvons considérés indemnes les élevages que nous avons estimés négatifs. L'absence de brebis séropositives au niveau de ces élevages n'indique pas forcément l'absence de contamination.

D'une part, les résultats obtenus dans cette étude dérivent d'un échantillon conséquent de déclarations d'avortements observés chez la clientèle de nos vétérinaires dans la région concernée. Toutefois, ils ne peuvent représenter la réalité au sein de l'ensemble des élevages visités en l'absence du tirage au sort aléatoire. De plus, la taille de l'échantillon qui a correspondu en partie au nombre de ces déclarations était relativement faible (taux de sondage < 10%), or plus l'échantillon est grand plus le profil sérologique des élevages serait précis [189]. De ce fait, le risque d'avoir raté des brebis positives semble être important.

D'autre part, dans le cas d'infections récentes, les animaux n'ayant pas eu le temps de développer des anticorps anti *C. burnetii* ne sont donc pas mis en évidence. En effet, le moment du prélèvement sérologique est un moment clé. Chez la brebis, le pic d'anticorps est atteint 4 semaines après l'avortement ce qui expliquerait l'incapacité de l'ELISA à détecter efficacement les animaux récemment infectés [101] ; [126].

Par ailleurs, nous avons remarqué une adéquation entre nos résultats et cette réalité : la séroprévalence a été fortement liée au délai du prélèvement ($p < 0,05$).

7.3.3. Qualité des résultats obtenus

A l'analyse de ces données, nous jugeons que seul un résultat positif est significatif tant sur l'échelle individuelle que sur l'échelle du troupeau.

Les animaux vaccinés ne sont pas différenciables des animaux naturellement infectés, mais cela ne nous a pas posé problème dans la mesure où la vaccination contre la fièvre Q n'est pas pratiquée en Algérie.

Le kit qui a servi à notre étude (LSIVET) est fondé sur l'utilisation d'un antigène isolé de ruminants par opposition à l'antigène classique isolé à partir de tiques, ce qui assure une meilleure sensibilité au test [2]. Les tests PCR montrent jusqu'à présent une bonne concordance avec les résultats qu'il apporte [8]. Particulièrement avec ce kit très performant [200], une confiance élevée peut être accordée aux résultats positifs. Avec une VPP (valeur prédictive d'un résultat positif) de 0,90, la probabilité qu'un animal positif au test soit vraiment contaminé est très forte.

Devant les valeurs satisfaisantes du test utilisé (Se=88%, Sp~99%), nous ne pouvons attribuer le manque de spécificité de nos résultats qu'au choix restrictif des brebis testées imposé par la réalité du terrain Algérien.

7.3.4. Excrétion et risque de transmission de *C. burnetii*

Les femelles infectées excrètent une quantité importante de *Coxiella* dans les produits de parturition ou d'avortement, et en moindre quantité dans les fèces et les sécrétions vaginales [39].

Par ailleurs, la bactérie pourrait se localiser au niveau du placenta sans provoquer la synthèse d'anticorps systémiques chez les ovins [126]. Ainsi, dans un cheptel contaminé, certaines brebis pourraient excréter pendant longtemps en étant séronégatives et d'autres seraient positives mais n'excrèteraient pas la bactérie [2]. Par conséquent, l'ELISA ne permet pas d'estimer l'importance de l'excrétion bactérienne [96] pour caractériser le risque de transmission.

Cependant, l'association des profils séronégatif/PCR négatif et séropositif/PCR positif serait très fréquente d'après Rousset et *al.* (2011) et Guatteo et *al.* (2007) [9] ; [99]. En effet, l'ELISA revêt une valeur informative à l'échelle du groupe d'animaux [65]. De ce fait, l'excrétion de *C. burnetii* ne pourrait être exclue dans les élevages positifs de notre étude, dont le taux est proche de 47 p. 100.

L'idée selon laquelle l'infection sévit de façon enzootique est renforcée par le fait que les animaux demeuraient dans un environnement continuellement contaminé. En effet, la résistance de *C. burnetii*, sous une forme pseudo-sporulée, aux conditions du milieu extérieur augmente considérablement les risques d'exposition car la bactérie peut persister pendant de longues périodes et être disséminée [12] ; [39] ; [80]. D'un point de vue sanitaire, l'impact zoonotique pourrait être conséquent sur les personnes en contact avec ces animaux.

7.3.5. Situation épidémiologique dans les élevages étudiés

Les séroprévalences ont été mises en rapport avec plusieurs paramètres afin de caractériser l'infection dans nos élevages.

L'infection ne semble présenter aucune distribution géographique particulière. Cela est probablement dû à la nature ubiquitaire du germe et l'absence de foyers actifs de la fièvre Q dans la région. De plus, il s'avère que la taille du troupeau n'a aucune influence sur la dissémination de *C. burnetii*, contrairement à ce qui a été retrouvé par Anastacio et *al.* (2013) [63].

La répartition des cas selon les élevages ne semble pas démontrer que l'infection soit plus importante dans les élevages où les caprins présentent une certaine proximité. Ainsi, les caprins ne joueraient pas un rôle dominant dans la transmission des *Coxiella*.

La séroprévalence a été la plus élevée chez les primipares. Cela peut être associé au mode de sélection des brebis testées. Effectivement, ce sont généralement les jeunes femelles qui n'ont pas été en contact avec les germes abortifs et ne sont pas immunisées qui sont les plus touchées par les avortements [191].

Aucune activité saisonnière n'a pu être attribuée au germe. La répartition particulière dans le temps des cas positifs serait plutôt due à la saisonnalité des avortements et non pas à l'infection elle-même. Afin d'étudier la saisonnalité de la maladie, les animaux doivent être suivis le long de l'année couvrant les différentes saisons (étude longitudinale) [67].

Chez les femelles gestantes, une multiplication massive de *C. burnetii* peut avoir lieu pendant les dernières semaines de la gestation [128]. Ça expliquerait en partie le taux de séroprévalence révélé chez les femelles ayant mis bas normalement. En outre, la séroprévalence de *C. burnetii* ne semble pas associée aux avortements dans nos élevages. Dès lors il est peu probable que *Coxiella* soit une cause majeure des avortements ovins dans cette région [20] ; [21] ; [209]. Outre la fièvre Q, plusieurs maladies abortives subsistent en Algérie comme : la brucellose, la chlamydie [20], et la « border disease » (travaux non publiés). Elles pourraient être impliquées dans l'apparition des avortements.

Paradoxalement, lorsque l'infection est enzootique dans un troupeau, on n'y observe peu d'avortements [210]. Dans les cheptels retenus, le contact prolongé avec le germe a dû provoquer l'absence de lien significatif entre l'incidence des avortements et la séropositivité [66] ; [158] ; [211].

L'infection est présente à bas bruit dans les élevages enquêtés. Cependant, extrêmement résistantes dans l'environnement, les *Coxiella* s'y trouvant assurent le maintien de l'infection au sein des populations adultes [66] ; [158] ; [211]. Cela laisserait supposer qu'elles suivent un cycle enzootique stable résultant de la contamination continue de l'environnement [212]. S'il s'agissait de la forme active de la fièvre Q, la présence de *C. burnetii* dans les élevages aurait été associée à des taux plus importants de séroprévalence comme dans les troupeaux enquêtés par Astobiza et *al.* (2011a), et Berri et *al.* (2001) [74] ; [177].

Bien que l'infection à *C. burnetii* ne soit pas une préoccupation primaire en médecine vétérinaire, le risque zoonotique ne doit pas être sous-estimé.

CONCLUSION

L'étude nous a permis d'avoir une idée sur l'importance des avortements dans les élevages enquêtés. Les taux enregistrés ont dépassé le seuil normal dans plus de 40 p. 100 des élevages. La situation semble alarmante dans ces élevages, et mérite d'être suivie de près. Evidemment, les pertes économiques y seraient graves.

Les mesures d'hygiène recommandées pour la maîtrise des maladies abortives sont totalement négligées dans la majorité des élevages (81 p. 100). Pourtant, elles pourraient limiter en partie le risque de transmission de ces maladies et agir sur le taux d'avortement ($p < 0,05$).

La conduite de l'élevage favorise plus ou moins les contaminations et prédispose les femelles aux maladies abortives. La transhumance et le pâturage en commun, pratiques à risque, sont très répandues dans nos élevages (84 p. 100). La promiscuité des espèces, qui est généralement associée à un risque élevé d'avortement, règne dans tous les élevages (100 p. 100).

Dans sa seconde partie, l'étude a rendu compte de la prévalence sérologique de la fièvre Q dans les élevages ayant connu des avortements. Douze (12) pour cent des brebis testées se sont révélées positives. En effet, la détection des anticorps anti *Coxiella burnetii*, même à un taux modéré, ne peut que témoigner de sa propagation dans ces élevages.

Cependant, nos résultats ne concluent pas à un rôle majeur de *C. burnetii* dans les avortements chez la brebis. Aucune concordance n'a été observée entre le nombre de brebis séropositives et la survenue des avortements, d'autres agents abortifs pourraient être impliqués. Ainsi, dans la région étudiée, la fièvre Q représenterait un problème de santé publique plutôt qu'une préoccupation de médecine vétérinaire.

Par ailleurs, 53 p. 100 des élevages se sont avérés négatifs à la sérologie. Les résultats de l'étude conjointe laissent place au doute quant au statut des

troupeaux séronégatifs, surtout si nous prenons en considération les caractéristiques épidémiologiques de la fièvre Q.

En dépit des conditions défavorables du travail, nous estimons avoir suffisamment répondu à notre questionnement à propos de la fièvre Q.

RECOMMANDATIONS & PERSPECTIVES

A l'issue de notre étude nous recommandons vivement de :

Inciter les éleveurs à respecter les règles d'hygiène;

Les sensibiliser au risque zoonotique, et les former sur les modes de transmission de la fièvre Q ;

Les inciter à tenir des registres sur les avortements ;

Adopter une démarche différentielle et développer le recours aux examens complémentaires pour le diagnostic des avortements ;

Conduire d'autres enquêtes sur la fièvre Q dans différentes régions de l'Algérie.

Utiliser le kit « LSIVET » pour la recherche des anticorps anti *Coxiella burnetii* chez les ovins.

Par ailleurs, la recherche en matière de la fièvre Q devrait être poursuivie en Algérie. Nous trouvons intéressant de développer certains axes :

La mise en évidence de l'agent pathogène est fondamentale pour la suite des recherches. La réalisation de PCR sur avortons, placentas ou écoulements vaginaux de femelles avortant permettrait d'étayer les hypothèses de présence ou absence de la bactérie.

Dans le but d'optimiser la gestion des risques sur la santé publique, il convient d'étudier les modalités d'excrétion de *C. burnetii* à travers l'analyse des prélèvements de matières fécales, de lait, et des écoulements vaginaux, même en dehors des avortements.

En outre, il convient de rechercher *C. burnetii* dans les autres espèces, ainsi que dans l'environnement.

Il pourrait également être pertinent de typer les souches de *C. burnetii* isolées de sources différentes (animaux et Homme) et étudier leur variation génétique et sa signification.

APPENDICE A

MATERIEL ET REACTIFS DE LA SEROLOGIE

- Seringues jetables (5 ml)
- Tubes secs stériles sous vide (Vacutainers) 5 ml
- Marqueur indélébile
- Glacière
- Réfrigérateur (BOSCH)
- Portoir de tubes
- Centrifugeuse (LABOFUGE-200 HERAEUS)
- Pipette monocanal 100-1000 µl (EPPENDORF)
- Embouts en plastique à usage unique
- Tubes eppendorf 1,5 ml
- Congélateur - 20°C (LIEBHERR)
- Kit ELISA CoxLS-001 (LSIVET RUMINANT MILK / SERUM Q FEVER),
composé de :
 - Microplaque (13 barrettes de 8 cupules) tapissée d'un antigène purifié issu d'une souche ovine de *Coxiella burnetii*
 - Témoin négatif (250 µl)
 - Témoin positif (250 µl)
 - Conjugué anti *C. burnetii* HRP, 100 fois concentré (350 ml)
 - Solution de lavage, 10 fois concentrée (125 ml)
 - Tampon de dilution de l'échantillon (60 ml)
 - Tampon de dilution du conjugué (40 ml)
 - Solution substrat (24 ml)
 - Solution arrêt (24 ml)
- Pipette multi canaux 5-50 (LABSYSTEMS)
- Pipette multi canaux 30-300 (EPPENDORF)
- Adhésif spécial
- Etuve 37°C (JOUANN)
- Etuve 21°C (MEMMERT)

- Pipette multi canaux 100-1000 (LABSYSTEMS)
- Agitateur de microplaque (SCIENTIFIC INDUSTRIES)
- Lecteur de plaque (SAFAS)

APPENDICE B

**QUESTIONNAIRE A L'ATTENTION DES ELEVEURS D'OVINS POUR L'ETUDE
DES PRATIQUES A RISQUE VIS-A-VIS DE LA FIEVRE Q (2012/2013)**

| | |
|---------------------|-----------|
| Wilaya : | Commune : |
| Taille du cheptel : | |

| | |
|---------------------------------|----------------------------------|
| Cohabitation | |
| <input type="checkbox"/> Bovins | <input type="checkbox"/> Caprins |

| | |
|--|------------------------------------|
| Nombre de femelles mises à la reproduction : | |
| Nombre de femelles ayant avorté : | |
| Les avortements sont-ils ? | |
| <input type="checkbox"/> Isolés | <input type="checkbox"/> Regroupés |
| Nombre d'animaux introduits : | |

| | |
|--|------------------------------|
| Le cheptel est-il implanté dans une région de transhumance ? | |
| <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

| | |
|---|------------------------------|
| Le cheptel se met-il aux mêmes pâturages que les transhumants ? | |
| <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

| | |
|---|------------------------------|
| L'élevage se trouve-il à proximité d'un marché à bestiaux ? | |
| <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

| |
|--|
| Les règles d'hygiène générale sont-elles respectées au sein de l'élevage ? |
| <input type="checkbox"/> Isolement des parturientes |
| <input type="checkbox"/> Isolement des femelles ayant avorté |
| <input type="checkbox"/> Ramassage et destruction ou enfouissement des placentas |
| <input type="checkbox"/> Mise en quarantaine des animaux nouveaux |

APPENDICE C
RESULTATS DU QUESTIONNAIRE

| N° | Wilaya | B. mises à la reproduction | B. ayant avorté | TA% | Animaux introduits | Région de transhumance | Pâturage en commun | Proximité aux marchés |
|-----|----------|----------------------------|-----------------|---------|--------------------|------------------------|--------------------|-----------------------|
| E1 | Biskra | Nd | 2 | Nd * | 0 | x | x | |
| E2 | Biskra | 100 | 0 | 0 | 0 | x | x | |
| E3 | Biskra | 70 | 10 | 14,29 | 0 | x | x | |
| E4 | Biskra | 140 | 20 | 14,29 * | 0 | x | x | |
| E5 | Biskra | 200 | 15 | 7,5 | 0 | x | x | |
| E6 | Biskra | 200 | 1 | 0,5 | 0 | x | x | |
| E7 | Biskra | Nd | 0 | 0 | 0 | x | x | x |
| E8 | Biskra | 180 | 0 | 0 | 0 | x | x | |
| E9 | Biskra | 104 | 3 | 2,88 * | 0 | x | x | |
| E10 | Biskra | 300 | 12 | 4 | 11 | x | x | |
| E11 | Biskra | 200 | 10 | 5 | 0 | x | x | |
| E12 | Biskra | 150 | 0 | 0 | 0 | x | x | |
| E13 | Laghouat | 140 | 10 | 7,14 * | 0 | | | |
| E14 | Laghouat | 45 | 0 | 0 | 4 | | | |
| E15 | Laghouat | 30 | 0 | 0 | 0 | | | |
| E16 | Laghouat | 15 | 2 | 13,33 | 0 | | | |
| E17 | Laghouat | 150 | 0 | 0 | 25 | x | x | |
| E18 | Laghouat | 250 | 30 | 12 * | 0 | x | x | |
| E19 | Laghouat | 170 | 0 | 0 | 0 | x | x | |
| E20 | Laghouat | 60 | 0 | 0 | 20 | | | |
| E21 | Laghouat | 20 | 0 | 0 | 0 | x | x | |

| | | | | | | | | |
|-----|----------|-----|----|--------|---|---|---|--|
| E22 | Laghouat | 180 | 0 | 0 | 0 | x | x | |
| E23 | Laghouat | 60 | 2 | 3,33 | 0 | x | x | |
| E24 | Laghouat | 80 | 2 | 2,5 | 5 | x | x | |
| E25 | Msila | 180 | 8 | 4,44 * | 0 | x | x | |
| E26 | Msila | 150 | 10 | 6,67 | 0 | x | x | |
| E27 | Djelfa | 250 | 50 | 20 | 0 | x | x | |
| E28 | Djelfa | 250 | 50 | 20 | 0 | x | x | |
| E29 | Djelfa | 200 | 40 | 20 | 0 | x | x | |
| E30 | Djelfa | 50 | 15 | 30 | 0 | x | x | |
| E31 | Djelfa | 170 | 25 | 14,71 | 0 | x | x | |
| E32 | Djelfa | 60 | 18 | 30 | 0 | x | x | |

B. : Brebis

TA : Taux d'avortement

Nd : Non disponible

* : Au moins une mesure d'hygiène est appliquée

APPENDICE D

RECAPITULATIF DES RESULTATS OBTENUS PAR ELISA INDIRECTE

| Département | Taille du trp. | A.A. | Cohab. | Date du prlv. | N° du prlv. | Age | Commémoratif | ELISA indirecte | |
|------------------------|----------------|------|--------|---------------|-------------|-------|-------------------|-----------------|-----------|
| | | | | | | | | DO (%) | Résultat |
| Médéa Boughezzoul | 100 | Non | Oui | 19/09/12 | M1 | 2 ans | Avort. depuis 6j. | 9,9 | NEGATIF |
| | | | | 19/09/12 | M2 | 2 ans | Avort. depuis 4j. | 1 | NEGATIF |
| | | | | 19/09/12 | M3 | 6 ans | Mb. depuis 2j. | 1,1 | NEGATIF |
| | | | | 19/09/12 | M4 | 6 ans | Mb. depuis 0j. | -2,7 | NEGATIF |
| | | | | 19/09/12 | M5 | 3 ans | Mb. depuis 4j. | 15,4 | NEGATIF |
| | | | | 20/09/12 | M6 | 3 ans | Mb. depuis 2j. | 2,3 | NEGATIF |
| | | | | 20/09/12 | M7 | 5 ans | Mb. depuis 5j. | 14,3 | NEGATIF |
| | | | | 20/09/12 | M8 | 5 ans | Mb. depuis 2j. | -7,8 | NEGATIF |
| Médéa Boughezzoul | 70 | Non | Non | 20/09/12 | M9 | 3 ans | Mb. depuis 3j. | 19,5 | NEGATIF |
| | | | | 20/09/12 | M10 | 3 ans | Mb. depuis 1j. | 17,6 | NEGATIF |
| | | | | 20/09/12 | M11 | 2 ans | Mb. depuis 4j. | 46,2 | POSITIF+ |
| | | | | 12/03/13 | M12 | 6 ans | Mb. depuis 7j. | 11,7 | NEGATIF |
| | | | | 12/03/13 | M13 | 5 ans | Avort. depuis 7j. | 19,9 | NEGATIF |
| Médéa Ksar Boukhari | 60 | Non | Oui | 10/03/13 | M14 | 2 ans | Avort. depuis 3j. | 3,6 | NEGATIF |
| | | | | 10/03/13 | M15 | 2 ans | Mb. depuis 8j. | 20,5 | NEGATIF |
| | | | | 10/03/13 | M16 | 5 ans | Avort. depuis 5j. | 12,3 | NEGATIF |
| | | | | 10/03/13 | M17 | 6 ans | Mb. depuis 7j. | -3,4 | NEGATIF |
| | | | | 10/03/13 | M18 | 6 ans | Avort. depuis 7j. | 11,7 | NEGATIF |
| Médéa Ksar Boukhari | 50 | Oui | Non | 11/03/13 | M19 | 5 ans | Avort. depuis 1j. | -1,9 | NEGATIF |
| | | | | 11/03/13 | M20 | 4 ans | Avort. depuis 6j. | -2,8 | NEGATIF |
| | | | | 11/03/13 | M21 | 6 ans | Mb. depuis 8j. | -2,5 | NEGATIF |
| | | | | 11/03/13 | M22 | 6 ans | Mb. depuis 6j. | 25,6 | NEGATIF |
| | | | | 11/03/13 | M23 | 5 ans | Mb. depuis 5j. | 5,4 | NEGATIF |
| | | | | 11/03/13 | M24 | 5 ans | Avort. depuis 8j. | 3,1 | NEGATIF |
| Médéa Ksar Boukhari | 100 | Oui | Oui | 12/03/13 | M25 | 2 ans | Mb. depuis 4j. | 68 | POSITIF + |
| | | | | 12/03/13 | M26 | 3 ans | Mb. depuis 7j. | 5,1 | NEGATIF |
| | | | | 12/03/13 | M27 | 3 ans | Avort. depuis 5j. | 2,2 | NEGATIF |
| | | | | 12/03/13 | M28 | 4 ans | Mb. depuis 8j. | -3,2 | NEGATIF |
| | | | | 12/03/13 | M29 | 4 ans | Mb. depuis 1j. | 0,8 | NEGATIF |
| | | | | 12/03/13 | M30 | 6 ans | Avort. depuis 2j. | 14,3 | NEGATIF |
| Médéa Ksar Boukhari | 60 | Non | Oui | 10/09/13 | M31 | 2 ans | Avort. depuis 3j. | 7,1 | NEGATIF |
| | | | | 10/09/13 | M32 | 5 ans | Mb. depuis 1j. | 20,3 | NEGATIF |
| | | | | 10/09/13 | M33 | 5 ans | Avort. depuis 5j. | 12,9 | NEGATIF |
| | | | | 10/09/13 | M34 | 5 ans | Mb. depuis 3j. | 26,2 | NEGATIF |
| Médéa Ksar Boukhari | 90 | Non | Non | 12/09/13 | M35 | 4 ans | Avort. depuis 4j. | 98,1 | POSITIF+ |
| | | | | 12/09/13 | M36 | 4 ans | Avort. depuis 8j. | 16,6 | NEGATIF |
| | | | | 12/09/13 | M37 | 3 ans | Avort. depuis 5j. | 22 | NEGATIF |
| | | | | 12/09/13 | M38 | 3 ans | Avort. depuis 5j. | 1 | NEGATIF |
| | | | | 12/09/13 | M39 | 2 ans | Avort. depuis 2j. | -0,7 | NEGATIF |
| | | | | 12/09/13 | M40 | 5 ans | Mb. depuis 1j. | 10,1 | NEGATIF |
| | | | | 12/09/13 | M41 | 5 ans | Mb. depuis 2j. | 17,2 | NEGATIF |
| | | | | 12/09/13 | M42 | 3 ans | Avort. depuis 2j. | 0,6 | NEGATIF |
| Médéa Ksar Boukhari | 40 | Non | Non | 22/10/11 | M43 | 2 ans | Avort. depuis 6j. | 26 | NEGATIF |
| | | | | 22/10/11 | M44 | 4 ans | Avort. depuis 2j. | 18,8 | NEGATIF |
| | | | | 22/10/11 | M45 | 4 ans | Avort. depuis 7j. | 9,9 | NEGATIF |
| | | | | 10/03/12 | M46 | 5 ans | Avort. depuis 7j. | 23,3 | NEGATIF |
| | | | | 22/03/12 | M47 | 6 ans | Avort. depuis 7j. | 5,9 | NEGATIF |

| | | | | | | | | | |
|-------------------------|-----|-------|----------------|----------|---------|-------|--------------------|-------|-----------|
| Ain Defla K. Miliana | 80 | Oui | Oui | 24/12/12 | A1 | 2 ans | Avort. depuis 0j. | 17,7 | NEGATIF |
| | | | | 24/12/12 | A2 | 3 ans | Avort. depuis 1j. | -0,8 | NEGATIF |
| | | | | 24/12/12 | A3 | 2 ans | Mb. depuis 2j. | 1,5 | NEGATIF |
| | | | | 30/12/12 | A4 | 5 ans | Mb. depuis 4j. | 3,3 | NEGATIF |
| Ain Defla K. Miliana | 120 | Oui | Oui | 26/12/12 | A5 | 5 ans | Avort. depuis 2j. | -0,8 | NEGATIF |
| | | | | 26/12/12 | A6 | 6 ans | Avort. depuis 2j. | 1,5 | NEGATIF |
| | | | | 26/12/12 | A7 | 4 ans | Avort. depuis 5j. | 25,3 | NEGATIF |
| | | | | 05/01/13 | A8 | 3 ans | Mb. depuis 2j. | 37 | NEGATIF |
| Biskra Tolga | 300 | Oui | Oui | 27/08/12 | B1 | 2 ans | Avort. depuis 7j. | 397,2 | POS++++ |
| | | | | 27/08/12 | B2 | 2 ans | Avort. depuis 20j. | 34,6 | NEGATIF |
| | | | | 27/08/12 | B3 | 2 ans | Avort. depuis 20j. | 72,2 | POSITIF+ |
| | | | | 27/08/12 | B4 | 2 ans | Avort. depuis 22j. | 118,6 | POSITIF++ |
| | | | | 27/08/12 | B5 | 2 ans | Avort. depuis 4j. | 42,8 | POSITIF+ |
| | | | | 27/08/12 | B6 | 2 ans | Avort. depuis 14j. | -10,4 | NEGATIF |
| | | | | 27/08/12 | B7 | 2 ans | Avort. depuis 10j. | -11 | NEGATIF |
| | | | | 27/08/12 | B8 | 2 ans | Avort. depuis 15j. | -10,9 | NEGATIF |
| | | | | 27/08/12 | B9 | 2 ans | Avort. depuis 14j. | -10,7 | NEGATIF |
| | | | | 27/08/12 | B10 | 2 ans | Avort. depuis 7j. | -10,1 | NEGATIF |
| | | | | 27/08/12 | B11 | 2 ans | Avort. depuis 5j. | -10,8 | NEGATIF |
| | | | | 27/08/12 | B12 | 2 ans | Avort. depuis 14j. | -11,2 | NEGATIF |
| | | | | 27/08/12 | B13 | 2 ans | Avort. depuis 4j. | -10,9 | NEGATIF |
| | | | | 27/08/12 | B14 | 2 ans | Avort. depuis 12j. | 3,5 | NEGATIF |
| | | | | 27/08/12 | B15 | 2 ans | Avort. depuis 6j. | 35,5 | NEGATIF |
| | | | | 27/08/12 | B16 | 2 ans | Avort. depuis 3j. | 18,4 | NEGATIF |
| | | | | 27/08/12 | B17 | 2 ans | Avort. depuis 8j. | 61,6 | POSITIF + |
| | | | | 27/08/12 | B18 | 2 ans | Avort. depuis 1j. | 1,9 | NEGATIF |
| | | | | 27/08/12 | B19 | 2 ans | Avort. depuis 0j. | -0,7 | NEGATIF |
| | | | | 27/08/12 | B20 | 2 ans | Avort. depuis 1j. | -4,8 | NEGATIF |
| Biskra Tolga | 110 | Non | Oui | 25/10/13 | B21 | 2 ans | Avort. depuis 2j. | 18,1 | NEGATIF |
| | | | | 25/10/13 | B22 | 2 ans | Avort. depuis 4j. | 19,2 | NEGATIF |
| | | | | 25/10/13 | B23 | 3 ans | Avort. depuis 4j. | 7,7 | NEGATIF |
| | | | | 25/10/13 | B24 | 3 ans | Mb. depuis 5j. | 3,6 | NEGATIF |
| Djelfa Birine | 90 | Oui | Non | 05/09/13 | D1 | 3 ans | Avort. depuis 8j. | 36 | NEGATIF |
| | | | | 05/09/13 | D2 | 3 ans | Avort. depuis 1j. | 107,7 | POSITIF++ |
| | | | | 05/09/13 | D3 | 3 ans | Avort. depuis 1j. | 6,1 | NEGATIF |
| | | | | 05/09/13 | D4 | 3 ans | Avort. depuis 8j. | 23,2 | NEGATIF |
| | | | | 05/09/13 | D5 | 2 ans | Avort. depuis 8j. | 45,2 | POSITIF+ |
| | | | | 05/09/13 | D6 | 2 ans | Avort. depuis 4j. | 39,8 | NEGATIF |
| Djelfa Birine | 100 | Non | Non | 06/09/13 | D7 | 2 ans | Avort. depuis 8j. | 24,4 | NEGATIF |
| | | | | 06/09/13 | D8 | 3 ans | Avort. depuis 7j. | 1,9 | NEGATIF |
| | | | | 06/09/13 | D9 | 3 ans | Avort. depuis 5j. | 31,1 | NEGATIF |
| | | | | 06/09/13 | D10 | 2 ans | Avort. depuis 7j. | 2,6 | NEGATIF |
| | | | | 06/09/13 | D11 | 2 ans | Mb. depuis 7j. | 15,1 | NEGATIF |
| | | | | 06/09/13 | D12 | 5 ans | Mb. depuis 4j. | 61,6 | POSITIF+ |
| | | | | 06/09/13 | D13 | 4 ans | Mb. depuis 4j. | 19,4 | NEGATIF |
| 06/09/13 | D14 | 2 ans | Mb. depuis 4j. | 8,2 | NEGATIF | | | | |
| Djelfa Ain Oussara | 100 | Non | Non | 12/09/13 | D15 | 5 ans | Mb. depuis 4j. | 11,9 | NEGATIF |
| | | | | 12/09/13 | D16 | 5 ans | Avort. depuis 5j. | 5 | NEGATIF |
| | | | | 12/09/13 | D17 | 5 ans | Avort. depuis 5j. | 1,2 | NEGATIF |
| | | | | 12/09/13 | D18 | 5 ans | Avort. depuis 4j. | 48,6 | POSITIF+ |
| | | | | 12/09/13 | D19 | 5 ans | Avort. depuis 7j. | -3,4 | NEGATIF |
| | | | | 12/09/13 | D20 | 5 ans | Avort. depuis 5j. | 1,1 | NEGATIF |
| | | | | 12/09/13 | D21 | 5 ans | Avort. depuis 5j. | 9,5 | NEGATIF |
| | | | | 12/09/13 | D22 | 4 ans | Avort. depuis 8j. | 33,8 | NEGATIF |
| | | | | 12/09/13 | D23 | 4 ans | Avort. depuis 8j. | 14,4 | NEGATIF |

- **A.A.** : antécédents d'avortement
- **Avort.** : avortement
- **DO** : densité optique
- **Cohab.** : cohabitation avec les caprins

- **j.** : jour
- **Mb.** : mise-bas
- **Prlv.** : prélèvement
- **trp.** : troupeau

APPENDICE E

RECAPITULATIF DES ENQUETES DE SEROPREVALENCE CONDUITES CHEZ LES OVINS PAR ELISA INDIRECTE

| Auteurs | Année | Objectifs | Population | Echantillonnage | Kit | Prévalence% | |
|--|-------|--|------------|---|---------|--------------|------|
| | | | | | | Ind | Trp |
| Anastacio et al. Portugal | 2013 | Séroprévalence individuelle et séroprévalence-troupeau | Ov, Cp | Tirage au sort aléatoire | LSI | 8.6 | 37.5 |
| Hilbert et al. Allemagne | 2012 | Prévalence et séroprévalence des troupeaux cliniquement sains | Ov | Tirage au sort aléatoire | CHECKIT | - | 28 |
| Asadi et al. Iran | 2012 | Détermination des facteurs de risque de la fièvre Q | Ov, Cp | Elevages à 10% d'avortements Individus tirés au sort | CHECKIT | 19.5 | 100 |
| Astobiza et al. Espagne | 2011 | Evaluation de l'effet de la vaccination sur la prévalence, l'excrétion et l'avortement | Ov | Sondage exhaustif de deux élevages ayant connus des avortements | LSI | 35.7 43.8 | - |
| Van den Brom et al. Pays bas | 2013 | Séroprévalence de <i>C. burnetii</i> | Ov, Cp | Tirage au sort aléatoire | LSI | 2.4 | 14.5 |
| Ryan et al. Ireland | 2011 | Prévalence chez les petits ruminants | Ov, Cp | Tirage au sort aléatoire | LSI | 0.7 | 8.4 |

| | | | | | | | |
|------------------------------------|------|--|------------|---|-----------|------|----|
| Vaidya et al. Inde | 2010 | Prévalence de l'infection chez les animaux aux troubles de reproduction | Ov, Cp, Bv | Sujets cliniquement atteints | Pourquier | 9.3 | - |
| Kampen et al. Norvège | 2012 | Prévalence de l'infection à <i>C. burnetii</i> | Ov, Cp, Bv | Tirage au sort aléatoire | CHEKIT | 0 | 0 |
| Georgiev et al. France | 2013 | Review | Review | Review | Review | 20 | 89 |
| Ruiz-Fons et al. Espagne | 2010 | Situation épidémiologique chez les ruminants domestiques | Ov, Cp, Bv | Tirage au sort aléatoire des femelles | LSI | 11.8 | 74 |
| Sidibe et al. Mali | 2013 | Prévalence sérologique Principaux facteurs de risque Valeur financière des pertes liées à l'avortement | Ov, Cp | Animaux ayant présenté des pertes en reproduction | Idvet | 16,9 | - |
| Rahal et al. Algérie | 2011 | Séroprévalences de <i>Coxiella Chlamydia</i> et <i>Brucella</i> | Ov, Cp | Echantillonnage raisonné | LSI | 18 | 70 |
| Yahiaoui et al. Algérie | 2013 | Importance des avortements Séroprévalence de <i>C. burnetii</i> | Ov | Tirage au sort aléatoire | - | - | 75 |

APPENDICE F**LISTE DES ABREVIATIONS**

| | |
|--------------------|---|
| ADN | : Acide désoxyribonucléique |
| AFSSA | : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments |
| Ag | : Antigène |
| ANSES | : Agence Nationale de la Sécurité Sanitaire |
| ARN | : Acide ribonucléique |
| <i>C. burnetii</i> | : <i>Coxiella burnetii</i> |
| COFRAC | : Comité Français d'accréditation |
| 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 |
| Mb | : Mégabase |
| 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 |
| Se | : Sensibilité |

Sp : Spécificité
SPF : Specific Pathogen Free
TNF : Tumor Necrosis Factor
VPP : Valeur prédictive positive
vs : *Versus*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rodolakis, A. et Dufour, B. "Fièvre Q : Évaluation du risque pour la santé publique et outils de gestion en élevage", Bulletin Épidémiologique, 21, (2006), 4-6.
2. Rodolakis, A. "Chlamydirose et Fièvre Q, similitudes et différences entre ces deux zoonoses", Renc. Rech. Ruminants, 13, (2006), 395-402.
3. Fontaine, M., Giauffret, A., Russo, P. et Durand, M. "Importance des troupeaux ovins dans l'épidémiologie de la fièvre Q", Méd. Mal. Infect., 5, (1975), 445-449.
4. Quignard, H., Geral, M.F., Pellerin, J.L., Milon, A. et Lautier, R. "La fièvre Q chez les petits ruminants. Enquête épidémiologique dans la région de Midi-Pyrénées", Rev. Méd. Vét., 133, (1982), 413-422.
5. Akakpo, A.J., Teou, K.L., Kponmssi, T. et Zeller, H.G. "Epidémiologie des affections abortives des ruminants au Togo. Enquête sérologique sur la brucellose, la chlamydirose, la fièvre Q et la fièvre de la vallée du Rift", Biotechnologies du diagnostic et de la prévention des maladies animales, Aupelf-Uref, Paris, France, (1994), 125-137.
6. Matthews, J. "Diseases of goats", 2nd Ed., Blackwell Science, Paris, (1999), 22-36.
7. Russo, P., Malo, N. and Thevenot, C. "La fièvre Q dans le département de Vienne. Cinétique des anticorps et avortement", Recl. Méd. Vét., 157, (1981), 585-589.
8. Marhuenda, C.E. "Etude des avortements d'origine infectieuse (Fièvre Q, Chlamydirose, Toxoplasmose) chez les petits ruminants en vue d'établir un protocole diagnostique dans le département des Deux Sèvres", Thèse en

Médecine Vétérinaire, Université de Nantes, (2006), 116 p.

9. 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.
10. Raoult, D., Marrie, T.J. and Mege, J. "Natural history and pathophysiology of Q fever", *The Lancet infectious diseases*, 5 (4), (2005), 219-226.
11. 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.
12. Maurin, M. and Raoult, D. "Q fever", *Clin. Microbiol. Rev.*, 12 (4), (1999), 518-553.
13. Wallenstein, A., Moore, P., Webster, H., Johnson, C., Van der burgt, G., Pritchard, G., Ellis, J. and Oliver, I. "Q fever outbreak in Cheltenham, United Kingdom", *Euro. Surveill.*, 25, (2010), 15 p.
14. Chartier, C. et Chartier F. "Enquête séro-épidémiologique sur les avortements infectieux des petits ruminants en Mauritanie", *Rev. Elev. Méd. Vét. Pays Trop.*, 41, (1988), 23-34.
15. Schelling, E., Diguimbaye, C., Daoud, S., Nicolet, J. et Zinsstag, J. "Séroprévalence des maladies zoonotiques chez les pasteurs nomades et leurs animaux dans le Chari-Baguirmi au Tchad", *Med. Trop.*, 64, (2004), 474-477.
16. Rekiki, A., Thabti, F., Dlissi, I., Russo, P., Sanchis, R., Pepin, M. et Hammami, A. "Enquête sérologique sur les principales causes d'avortements infectieux chez les petits ruminants en Tunisie", *Revue Méd. Vét.*, 156 (7), (2005), 395-401.
17. Bouaziz, O. et Tainturier, D. "Enquête sérologique des maladies abortives chez la vache", IVèmes JIMV, (28 & 29 avril 2009), Constantine.
18. Dechicha, A. "Séroprévalence des agents abortifs dans les élevages bovins

- laitiers de la wilaya de Blida”, Mémoire de Magister en Sciences Vétérinaires, Université de Blida, (2003).
19. Dechicha, A., Gharbi, S., Kebbal, S., Chatagnon, G., Tainturier, D., Ouzrout, R. and Guetarni D. “Serological survey of etiological agents associated with abortion in two Algerian dairy cattle breeding farms”, J. Veterinary Med. Anim. Health, 2, (2010), 1-5.
 20. Rahal, K., Bennadji, A., Dahmani, A., Dechicha, A., Khaled, H., Merdja, S., Lounes, N., Rousset, E., Sidi-Boumedine, K., Thiery, R., Laroucau, K., Garin-Bastuji, B. et Bouyoucef, A. “Séroprévalence apparente de la Brucellose, Chlamydirose et fièvre Q chez les ovins de la région de Ksar Boukhari”, Recl. Journées Vétérinaires Blida, 4, (2011), 1-16.
 21. Yahiaoui, W.I., Afri-Bouzebda, F., Bouzebda, Z. et Dahmani, A. “Sondage sérologique de la fièvre Q chez les ovins par la méthode ELISA et prévalence des avortements dans la région de Ksar El Boukhari (Algérie)”, Tropicultura, 32 (1), (2013), 22-27.
 22. Derrick, E. “Q fever, new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation”, Med. J. Aust., 2, (1937), 281-299.
 23. Burnet, F.M. and Freeman, M. “Experimental studies on the virus of "Q" fever”, The Medical Journal of Australia, 2, (1937), 299-302.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Maugard-Anthore, A. “La fièvre Q chez les Bovins, réalité de l'infection humaine”, Thèse en Médecine Vétérinaire, Université de Nantes, (1990).
 27. Weisburg, W.G., Dobson, M.E., Samuel, J.E., Dasch, G.A., Mallavia, L.P.,

- Baca, O., Mandelco, L., Sechrest, J.E., Weiss, E., and Woese, C.R. "Phylogenetic diversity of the *Rickettsiae*", *The Journal of Bacteriology*, 171 (8), (1989), 4202-4206.
28. Krieg, N.R. and Holt, J.G. "Bergey's manual of systematic bacteriology", vol 1, Baltimore, The Williams and Wilkins CO, (1984), 701-704.
29. Philip, C. "Comments on the name of the Q fever organism", *Public Health Rep.*, 63, (1948), 58-59.
30. Madell, G.L., Bennett, J.E. and Dolin, R. "Principles and practice in infectious diseases", Churchill Livingstone, Elsevier, Philadelphia, (2005), 2284-2287.
31. Raoult, D. and Brouqui, P. "Rickettsiae and Rickettsial diseases at the turn of the third millinium", Elsevier, Marseille, (1999), 52-66.
32. Capot, P. "Contribution à l'épidémiologie de la fièvre Q en Guyane", Thèse en Médecine Vétérinaire, Université de Lyon, (2002).
33. Tujulin, E. "Host interaction of the intracellular bacterium *Coxiella burnetii*. Internalisation, induction of bacterial proteins and host response upon infection", Thèse Doctorat, Swedish University of Agricultural Sciences, (2000), 134 p.
34. Euzéby, J.P. "Dictionnaire de Bactériologie Vétérinaire", <http://www.bacdico.net>.
35. 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.
36. McCaul, T.F. and Williams, J.C. "Developmental cycle of *Coxiella burnetii*. structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations", *J. Bacteriol.*, 147 (3), (1981), 1063-1076.
37. 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.
38. Kovacova, E. and Kazar, J. “Q Fever – still a query and underestimated infectious disease”, *Acta. Virologica*, 46 (4), (2002), 193-210.
 39. Arricau-Bouvery, N. and Rodolakis, A. “Is Q fever an emerging or re-emerging zoonosis ?”, *Veterinary research*, 36 (3), (2005), 327-349.
 40. Besseau, G.C. “Description et analyse de la prévalence de l’infection, de l’excrétion de *Coxiella burnetii* et des pratiques d’élevage en troupeaux bovins laitiers infectés”, Thèse en Médecine Vétérinaire, Université de Nantes, (2009), 117 p.
 41. 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.
 42. Amano, K.I. and Williams, J.C. “Chemical and immunological characterization of lipopolysaccharides from phase I and phase II *Coxiella burnetii*”, *J. Bacteriol.*, 160, (1984), 994-1002.
 43. Hackstadt, T. “The role of lipopolysaccharides in the virulence of *Coxiella burnetii*”, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 590, (1990), 27-32.
 44. Peacock, M.G., Philip, R.N., Williams, J.C., et al. “Serological evaluation of Q fever in humans: enhanced phase I titres of immunoglobulins G and A are diagnostic for Q fever endocarditis”, *Infect. Immun.*, 41, (1983), 1089-1098.
 45. 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.
 46. Vodkin, M.H. and Williams, J.C. “Overlapping deletion in two spontaneous phase variants of *Coxiella burnetii*”, *J. Gen. Microbiol.*, 132, (1986), 2587-

- 2594.
47. Seshadri, R., Paulsen, I.T., Eisen, J.A., et al. "Complete genome sequence of the Q-fever pathogen *Coxiella burnetii*", Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 100 (9), (2003), 5455-5460.
 48. Willems, H., Jäger, C. and Baljer, G. "Physical and genetic map of the obligate intracellular bacterium *Coxiella burnetii*", J. Bacteriol., 180, (1998), 3816-3822.
 49. Mallavia, L.P. "Genetics of *Rickettsiae*", Eur. J. Epidemiol., 7, (1991), 213-221.
 50. Valcova, D. and Kazar, J. "A new plasmid (QpDV) common to *Coxiella burnetii* isolates associated with acute and chronic Q fever", FEMS Microbiol. Lett., 125, (1995), 275-280.
 51. Hendrix, L.R., Samuel, J.E. and Mallavia, L.P. "Differentiation of *Coxiella burnetii* isolates by analysis of restriction-endonuclease-digested DNA separated by SDS-PAGE", J. Gen. Microbiol., 137, (1991), 269-276.
 52. Rodolakis, A. "Coxiellose bovine-fièvre Q. Actualités - études en cours et aspect zoonotique", Colloque européen francophone sur les rickettsioses-zoonoses et autres arbo-bactérioses zoonoses, France, (11-12 sept. 2003), 257 p.
 53. Woldehiwet, Z. and Ristic, M. "Rickettsial and Chlamydial diseases of domestic animals", Pergamon Press, Oxford, (1993), 131-151.
 54. 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.
 55. Coche, B. "La fièvre Q bovine en France. Aspects pratiques et importance de la sérologie", Point Vet., 12 (56), (1981), 95-100.
 56. Babudieri, B. "Q fever: a zoonosis", Adv. Vet. Sci., 5, (1959), 82-182.
 57. Rousset, E., Eon, L., Russo, P., et al. "La fièvre Q : épidémiologie d'une

- zoonose”, Bull. Group. Tech. Vét., 17, (2002), 9-15.
58. Scott, G.H. and Williams, J.C. “Susceptibility of *Coxiella burnetii* to chemical disinfectants”, Ann. N. Y. Acad. Sci., 590, (1990), 291-296.
 59. Gaumont, R. et Trap, D. “Les avortements non brucelliques des bovins”, Bull. GTV, 2B175, (1980), 89-91.
 60. Le minor, L. et Veron, M. “Bactériologie médicale”, 2ème édition, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, (1989), 1069-1071.
 61. Behymer, D. and Riemann, H.P. “*Coxiella burnetii* infection (Q fever)”, J. Am. Vet. Assoc., 194 (6), (1989), 164-767.
 62. 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.
 63. Anastacio, S., Tavares, N., Carolino, N., Sidi-Boumedine, K. and da Silva, G.J. “Serological evidence of exposure to *Coxiella burnetii* in sheep and goats in central Portugal”, Veterinary Microbiology, 167, (2013), 500-505.
 64. Van den Brom, R., Moll, L., Van Schaik, G. and Vellema, P. “Demography of Q fever seroprevalence in sheep and goats in The Netherlands in 2008”, Preventive Veterinary Medicine, 109, (2013), 76-82.
 65. Ryan, E., Kirby, M., Clegg, T. and Collins, D.M. “Seroprevalence of *Coxiella burnetii* antibodies in sheep and goats in the Republic of Ireland”, Veterinary Record, 169, (2011), 280b.
 66. Ruiz-Fons, F., Astobiza, I., Barandika, J.F., Hurtado, A., Atxaerandio, R., Juste, R.A. and Garcia-Perez, A.L. “Seroepidemiological study of Q fever in domestic ruminants in semi-extensive grazing systems”, BMC Vet. Res., 6, (2010), 3 p.
 67. Sidibe, S.S., Coulibaly, K.W., Dakouo, M., Tarnagda, Z., Sery, A., Niang, M., Traore, K., Nantoume, H., Diarra, S. et Seyni, H. “Fièvre Q chez les

- petits ruminants au Mali. Résultats d'une enquête sérologique", *Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux*, 66 (1), (2013), 11-18.
68. Vaidya, V.M., Malik, S.V.S., Bhilegaonkar, K.N., Rathore, R.S., Kaur, S. and Barbuddhe, S.B. "Prevalence of Q fever in domestic animals with reproductive disorders", *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 33 (4), (2010), 307-321.
 69. Asadi, J., Khalili, M., Kafi, M., Ansari-Lari, M. and Hosseini, S.M. "Risk factors of Q fever in sheep and goat flocks with history of abortion", *Comp. Clin. Pathol.*, (2012), 6 p.
 70. Ruiz-Fons, F., Rodríguez, Ó., Torina, A., Naranjo, V., Gortázar, C., and de la Fuente, J. "Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in wild and farmed ungulates", *Veterinary Microbiology*, 126 (1-3), (2008), 282-286.
 71. Guatteo, R., Seegers, H., Taurel, A.F., Joly, A. and Beaudeau, F. "Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in domestic ruminants: a critical review", *Veterinary microbiology*, 149 (1-2), (2010), 1-16.
 72. Centinkaya, B., Kalender, H., Ertas, H.B., Muz, A., Arslan, N., Ongor, H. and Gurcay, M. "Seroprevalence of Coxiellosis in cattle, sheep and people in the east of Turkey", *Vet. Rec.*, 146, (2000), 131-136.
 73. To, H., Htwe, K.K., Yamasaki, M., Zhang, G.Q., Ogawa, M., Yamaguchi, T., Fukushi, H. and Hirai, K. "Isolation of *Coxiella burnetii* from Dairy Cattle and Ticks, and Some Characteristics of the Isolates in Japan", *Microbiol. Immunol.*, 39, (1995), 663-671.
 74. Berri, M., Souriau, A., Crosby, M., Crochet, D., Lechopier, P. and Rodolakis, A. "Relationships between the shedding of *Coxiella burnetii*, clinical signs and serological responses of 34 sheep", *Vet. Rec.*, 148 (16), (2001), 502-505.
 75. 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.
76. Dordain-Bouesnard, C. “Revue bibliographique et contribution à l'étude épidémiologique de la fièvre Q en région Rhône-Alpes”, Thèse en Médecine Vétérinaire, Université de Lyon, (2001).
 77. Durand, M.P. et Durand, J.L. “Fièvre Q. Epidémiologie et prophylaxie humaine et animale”, *Bull. Mens. Soc. Vet. Prat. de France*, 77 (5), (1993), 269-297.
 78. Rodolakis, A. “Chlamydirose et fièvre Q: agents d'avortements et zoonoses?”, *Point Vét.*, 26, (1994), 845-850.
 79. Kruszewska, D. and Tylewska-Wierzbanowska, S. “Isolation of *Coxiella burnetii* from bull semen”, *Research in Veterinary Science*, 62 (3), (1997), 299-300.
 80. Woldehiwet, Z. “Q fever (Coxiellosis): epidemiology and pathogenesis”, *Research in Veterinary Science*, 77 (2), (2004), 93-100.
 81. Welsh, H.H., Lennette, E.H., Abinanti, F.R., et al. “Q fever in California. IV. Occurrence of *Coxiella burnetii* in the placenta of naturally infected sheep”, *Public Health Rep.*, 66, (1951), 1473-1477.
 82. Luoto, L. and Huebner, R.J. “Q fever studies in Southern California. IX. Isolation of Q fever organisms from parturient placentas of naturally infected dairy cows”, *Pub. Health Rep.*, 65, (1950), 541-544.
 83. Plommet, M., Capponi, M., Gestin, J., et al. “Fièvre Q expérimentale des bovins”, *Ann. Rech. Vet.*, 4, (1973), 325-346.
 84. Zeman, D.H., Kirkbride, C.A., Leslie-Steen, P. and Duimstra, J.R. “Ovine abortion due to *Coxiella burnetii* infection”, *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1 (2), (1989), 178-180.
 85. Marmion, B.P. and Watson, W.A. “Q fever and ovine abortion”, *J. Comp. Pathol.*, 71, (1961), 360-369.

86. Schulz, J., Runge, M., Schroder, C., Ganter, M. and Hartung, J. "Detection of *Coxiella burnetii* in the air of a sheep barn during shearing", Dtsch. Tierarztl Wochenschr, 112, (2005), 470-472.
87. Auguste, J. "Consultations in feline internal medicine", WB Saunders Company, Philadelphia, (1997), 611-629.
88. Kazar, J. and Kovacova, E. "Failure of Q fever phase I corpuscular vaccine to influence the persistence and reactivation of *Coxiella burnetii* infection in mouse and guinea pig tissues", Acta. Virol., 27 (5), (1983), 418-128.
89. Tissot-Dupont, H. et Raoult, D. "Epidémiologie de la fièvre Q", B.E.H., 5, (1993), 17-18.
90. OIE. "Q fever", OIE Terrestrial Manual Chapter 2.1.12., (2010), 1-13. (http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.01.12_Q-FEVER.pdf)
91. Astobiza, I., Barandika, J.F., Ruiz-Fons, F., Hurtado, A., Povedano, I., Juste, R.A. and 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), (2011b), 7405-7407.
92. Rousset, E., Russo, P., Pépin, M., et al. "La fièvre Q, une zoonose encore mystérieuse", Bull. Group. Tech. Vet., 7, (2000), 59-63.
93. Angelakis, E. and Raoult, D. "Q fever", Veterinary microbiology, 140 (3-4), (2010), 297-309.
94. Derrick, E. "Epidemiology of Q Fever: review", Med. J. Aust., 1, (1953), 245-253.
95. Alsaleh, A., Pellerin, J.L., Rodolakis, A., Larrat, M., Cochonneau, D., Bruyas, J.F. and 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.
96. 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.
 97. 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. and 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.
 98. Guatteo, R., Joly, A. and Beaudeau, F. "Shedding and serological patterns of dairy cows following abortions associated with *Coxiella burnetii* DNA detection", *Veterinary microbiology*, 155 (2-4), (2012), 430-433.
 99. Guatteo, R., Beaudeau, F., Joly, A. and Seegers, H. "*Coxiella burnetii* shedding by dairy cows", *Veterinary research*, 38 (6), (2007), 849-860.
 100. Rousset, E., Berri, M., Durand, B., Dufour, P., Prigent, M., Delcroix, T., Touratier, A. and 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), (2009a), 428-433.
 101. Arricau-Bouvery, N., Souriau, A., Lechopier, P. and Rodolakis, A. "Experimental *Coxiella burnetii* infection in pregnant goats: excretion routes", *Vet. Res.*, 34 (4), (2003), 423-433.
 102. Jones, R.M., Twomey, D.F., Hannon, S., Errington, J., Pritchard, G.C. and 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.
 103. Roest, H.J., Van Steenbergen, J., Wijkmans, C., Van Duijnhoven, Y., Stenvers, O., et al. "Q fever in 2008 in the Netherlands and the expectations of 2009", *Tijdschr Diergeneeskd*, 134, (2009), 300-303.

104. Norlander, L. "Q fever epidemiology and pathogenesis", *Microbes and Infection*, 2 (4), (2000), 417-424.
105. 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.
106. Roman, M.J., Coriz, D. and Baca, O.G. "A proposed model to explain persistent infection of host cells with *Coxiella burnetii*", *J. Gen. Microbiol.*, 132, (1986), 1415-1422.
107. Fournier, P.E., Marrie, T.J., and Raoult, D. "Diagnosis of Q fever", *Journal of Clinical Microbiology*, 36 (7), (1998), 1823-1834.
108. Hall, W.C., White, J.D., Kishimoto, R.A., and Whitmire, R.E. "Aerosol Q fever infection of the nude mouse", *Veterinary Pathology*, 18 (5), (1981), 672-683.
109. Kaufmann, S.H. "Immunity to intracellular microbial pathogens", *Immunology Today*, 16 (7), (1995), 338-342.
110. Ortega-Mora, L.M. "Is Q fever a significant cause of reproductive failure in cattle?", *Vet. Rec.*, 170 (10), (2012), 257-258.
111. Bildfell, R.J., Thomson, G.W., Haines, D.M., McEwen, B.J. and Smart, N. "*Coxiella burnetii* infection is associated with placentitis in cases of bovine abortion", *J. Vet. Diagn. Invest.*, 12 (5), (2000), 419-425.
112. Hässig, M. and Lubsen, J. "Relationship between abortions and seroprevalences to selected infectious agents in dairy cows", *J. Vet. Med. B.*, 45 (7), (1998), 435-441.
113. Martinov, S.P., Neikov, P. and Popov, G.V. "Experimental Q fever in sheep", *Eur. J. Epidemiol.*, 5 (4), (1989), 428-431.
114. EFSA. "Scientific opinion on Q fever", *EFSA Journal*, 8 (5), (2010), 114 p. (<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/1595.pdf>)

115. Barlow, J., Rauch, B., Welcome, F., Kim, S.G., Dubovi, E. and Schukken, Y. "Association between *Coxiella burnetii* shedding in milk and subclinical mastitis in dairy cattle", *Veterinary research*, 39 (3), (2008), 23 p.
116. Krauss, H. "Clinical aspects and prevention of Q fever in animals", *European Journal of Epidemiology*, 5 (4), (1989), 454-455.
117. Tainturier, D. "Métrites en série chez la vache provoquées par la fièvre Q", *Rec. Méd. Vet.*, 163 (2), (1987), 195-198.
118. To, H., Htwe, K.K., Kako, N., Kim, H.J., Yamaguchi, T., Fukushi, H. and Hirai, K. "Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in dairy cattle with reproductive disorders", *The Journal of Veterinary Medical Science*, 60 (7), (1998), 859-861.
119. Cabassi, C.S., Taddei, S., Donofrio, G., Ghidini, F., Piancastelli, C., Flammini, C.F., and Cavarani, S. "Association between *Coxiella burnetii* seropositivity and abortion in dairy cattle of Northern Italy", *New Microbiology*, 29 (3), (2006), 211-214.
120. Parisi, A., Fracalvieri, R., Cafiero, M., Miccolupo, A., Padalino, I., Montagna, C., Capuano, F. and Sottili, R. "Diagnosis of *Coxiella burnetii*-related abortion in Italian domestic ruminants using single-tube nested PCR", *Veterinary microbiology*, 118 (1-2), (2006), 101-106.
121. Rady, M., Glavits, R., and Nagy, G. "Demonstration in Hungary of Q fever associated with abortions in cattle and sheep", *Acta. Veterinaria Hungarica*, 33 (3-4), (1985), 169-176.
122. Oporto, B., Barandika, J.F., Hurtado, A., Aduriz, G., Moreno, B. and Garcia-Perez, A.L. "Incidence of ovine abortion by *Coxiella burnetii* in northern Spain", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1078, (2006), 498-501.
123. Masala, G., Porcu, R., Daga, C., Denti, S., Canu, G., Patta, C. and Tola, S. "Detection of pathogens in ovine and caprine abortion samples from

- Sardinia, Italy, by PCR”, J. Vet. Diagn. Invest., 19 (1), (2007), 96-98.
124. Palmer, N.C., Kierstead, M., Key, D.W., Williams, J.C., Peacock, M.G. and Vellend, H. “Placentitis and abortion in goats and sheep in Ontario caused by *Coxiella burnetii*”, The Canadian veterinary journal, 24, (1983), 60-61.
 125. Moeller, R.B. “Causes of caprine abortion: diagnostic assessment of 211 cases (1991-1998)”, J. Vet. Diagn. Invest., 13 (3), (2001), 265-270.
 126. Berri, M., Souriau, A., Crosby, M. and Rodolakis, A. “Shedding of *Coxiella burnetii* in ewes in two pregnancies following an episode of *Coxiella* abortion in a sheep flock”, Veterinary microbiology, 85 (1), (2002), 55-60.
 127. Moore, J.D., Barr, B.C., Daft, B.M. and O'Connor, M.T. “Pathology and diagnosis of *Coxiella burnetii* infection in a goat herd”, Vet. Pathol., 28 (1), (1991), 81-84.
 128. Sanchez, J., Souriau, A., Buendia, A.J., Arricau-Bouvery, N., Martinez, C.M., Salinas, J., Rodolakis, A. and Navarro, J.A. “Experimental *Coxiella burnetii* infection in pregnant goats: a histopathological and immunohistochemical study”, J. Comp. Pathol., 135 (2-3), (2006), 108-115.
 129. Van Moll, P., Baumgartner, W., Eskens, U. and 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.
 130. Hansen, M.S., Rodolakis, A., Cochonneau, D., Agger, J.F., Christoffersen, A.B., Jensen, T.K. and Agerholm, J.S. “*Coxiella burnetii* associated placental lesions and infection level in parturient cows”, Vet. J., 190 (2), (2011), 135-139.
 131. Muskens, J., Wouda, W., Von Bannisseht-Wijsmuller, T. and Van Maanen, C. “Prevalence of *Coxiella burnetii* infections in aborted fetuses and stillborn calves”, Vet. Rec., 170 (10), (2012), 260 p.

132. Lopez-Gatius, F., Almeria, S. and 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.
133. Ordronneau, S. "Impact de la vaccination et de l'antibiothérapie sur l'incidence des troubles de la reproduction et sur la fertilité dans des troupeaux bovins laitiers infectés par *Coxiella burnetii*", Thèse en Médecine Vétérinaire, Université de Nantes, (2012), 114 p.
134. Roest, H.J. "*Coxiella burnetii* in pregnant goats", Thèse Doctorat, Utrecht University, The Netherlands, (2013), 200 p.
135. Fenollar, F., Fournier, P.E., Carrieri, P., et al. "Risks factors and prevention of Q fever endocarditis", Clin. Infect. Dis., 33 (3), (2001), 312-316.
136. Raoult, D., Fenollar, F. and Stein, A. "Q fever during pregnancy: diagnosis treatment, and follow-up", Arch. Intern. Med., 162 (6), (2002), 701-704.
137. Berri, M., Crochet, D., Santiago, S., and Rodolakis, A. "Spread of *Coxiella burnetii* infection in a flock of sheep after an episode of Q fever", Veterinary Research, 157 (23), (2005a), 737-740.
138. Guatteo, R., Joly, A. et Beaudeau, F. "Maladies abortives en élevage laitier. Fièvre Q: quels prélèvements, chez quelles vaches ?", Point Vet., 36 (260), (2005), 40-42.
139. Malosse, N. "La fièvre Q : risque zoonosique", Thèse en Médecine Vétérinaire, Université de Lyon, (2008), 118 p.
140. Ho, T., Htwe, K.K., Yamasaki, N., Zhang, G.Q., Ogawa, M., Yamaguchi, T., Kukushi, H. and Hirai, K. "Isolation of *Coxiella burnetii* from dairy cattle and ticks and some characteristics of the isolates in Japan", Microbiol. Immunol., 39, (1995), 663-671.
141. Raoult, D., Vestris, G. and Enea, M. "Isolation of 16 strains of *Coxiella burnetii* from patients by using a sensitive centrifugation cell culture system and establishment of the strains in HEL cells", J. Clin. Microbiol., 28,

- (1990), 2482-2484.
142. Sidi-Boumedine, K. et Rousset, E. "Epidémiologie moléculaire de la fièvre Q: une revue des méthodes de génotypage de *Coxiella burnetii* et des principales réalisations", Euro. Référence (Les cahiers de la Référence), 5, (2011), 30-38.
 143. Petit, V. "Fièvre Q (*Coxiella burnetii*) et élevage ovin allaitant dans le département des Bouches-du-Rhône: enquête épidémiologique", Thèse en Médecine Vétérinaire, Université de Lyon, (2003), 156 p.
 144. Sanchis, R. "Diagnostic direct des avortements infectieux des petits ruminants", Rev. Med. Vet., 133, (1982), 351-356.
 145. Olivier, H.R. "Les diagnostics microbiologiques (1ère partie)", Traité de biologie appliquée, Librairie Maloine, Paris, (1963), 753 p.
 146. Rodolakis, A. et Nettleton, P. "Manuel pratique de diagnostic de laboratoire des avortements infectieux des petits ruminants", l'Espace Vétérinaire, Casablanca, (1997), 103-114.
 147. OIE. "Q fever", Manual of diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals, Part II, Section II, Chap. II, 2.10, (2004), 1178 p.
 148. Berri, M., Laroucau, K. and Rodolakis, A. "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 (3-4), (2000), 285-293.
 149. Willems, H., Thiele, D., Frölich-Ritter, M. and Krauss, H. "Detection of *Coxiella burnetii* in cow's milk using the PCR", J. Vet. Med. B., 41, (1995), 580-587.
 150. Brennan, R.E. and Samuel, J.E. "Evaluation of *Coxiella burnetii* antibiotic susceptibilities by Real-Time PCR assay", J. Clin. Microbiol., 41, (2003), 1869-1874.
 151. Lorenz, H., Jager, C., Willems, H. and Balger, G. "PCR detection of

- Coxiella burnetii* from different clinical specimens, especially bovine milk, on the basis of DNA preparation with silica matrix”, Appl. Environmental Microbiol., 64, (1998), 4234-4237.
152. Stein, A. and Raoult, D. “Detection of *Coxiella burnetii* by DNA amplification using PCR”, J. Clin. Microbiol., 30, (1992a), 2462-2466.
 153. Stein, A. and Raoult, D. “A simple method for amplification DNA from paraffin-embedded tissues”, Nucleic Acids Res., 20, (1992b), 5237-5238.
 154. Guatteo, R., Beaudeau, F., Ledoux, D. and Seegers, H. “Diagnosis of Q fever in dairy herd”, Proceeding du Congrès mondial de Buiatrie (2004).
 155. Berri, M., Rousset, E., Hechard, C., Champion, J.L., Dufour, P., Russo, P., and Rodolakis, A. “Progression of Q fever and *Coxiella burnetii* shedding in milk after an outbreak of enzootic abortion in a goat herd”, Veterinary Research, 156 (17), (2005b), 548-549.
 156. Peter, O., Dupuis, G., Peacock, M.G., and Burgdorfer, W. “Comparison of enzyme linked immunosorbent assay and complement fixation and indirect fluorescent-antibody tests for detection of *Coxiella burnetii* antibody”, The Journal of Clinical Microbiology, 25 (6), (1987), 1063-1067.
 157. Tissot-Dupont, H., Thirion, X. and Raoult, D. “Q fever serology: cutoff determination for micro-immuno-fluorescence”, Clin. Diagn. Lab. Immunol., 1 (2), (1994), 189-196.
 158. Garcia-Perez, A.L., Astobiza, I., Barandika, J.F., Atxaerandio, R., Hurtado, A., and Juste, R.A. “Short communication: Investigation of *Coxiella burnetii* occurrence in dairy sheep flocks by bulk-tank milk analysis and antibody level determination”, Journal of Dairy Sciences, 92 (4), (2009), 1581-1584.
 159. Welsh, H.H., Lennette, E.H., Abinanti, F.R. and Winn, J.F. “Air-borne transmission of Q fever: the role of parturition in the generation of infective aerosols”, Annals of the New York Academy of Sciences, 70 (3), (1958), 528-540.

160. 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.
161. Arricau-Bouvery, N., Souriau, A., Moutoussamy, A., Ladenise, K. and Rodolakis, A. "Etude de l'excrétion de *Coxiella burnetii* dans un modèle expérimental caprin et décontamination des lisiers par la cyanamide calcique", *Renc. Rech. Ruminants*, 8, (2001), 153-156.
162. Raoult, D. et Brouqui, P. "Les rickettsioses", Monographie de l'encyclopédie médico-chirurgicale, Elsevier ed, Paris, (1998), 23-55.
163. Astobiza, I., Barandika, J.F., Hurtado, A., Juste, R.A. and García-Pérez, A.L. "Kinetics of *Coxiella burnetii* excretion in a commercial dairy sheep flock after treatment with oxytetracycline", *The Veterinary Journal*, 184 (2), (2010), 172-175.
164. Woernle, H., Limouzin, C., Muler, K. et Durand, M.P. "La fièvre Q bovine - effets de la vaccination et de l'antibiothérapie sur l'évolution clinique et l'excrétion de *Coxiella* dans le lait et les sécrétions utérines", *Bull. Acad. Vet.*, 58, (1985), 91-100.
165. Serbezov, V., Kazar, J., Novkirishki, V., Gatcheva, N., Kovacova, E., et al. "Q fever in Bulgaria and Slovakia", *Emerg. Infect. Dis.*, 5 (3), (1999), 388-394.
166. Marmion, B.P., Ormsbee, R.A., Kyrkou, M., Wright, J., Worswick, D.A., Izzo, A.A., Esterman, A., Feery, B. and Shapiro, R.A. "Vaccine prophylaxis of abattoir-associated Q fever: eight years' experience in Australian abattoirs", *Epidemiology and infection*, 104 (2), (1990), 275-287.
167. Williams, J.C., Peacock, M.G., Waag, D.M., Kent, G., England, M.J., Nelson, G. and Stephenson, E.H. "Vaccines against Coxiellosis and Q fever. Development of a chloroform: methanol residue subunit of phase I *Coxiella burnetii* for the immunization of animals", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 653, (1992), 88-111.

168. Med'Vet. "Le recueil des spécialités à usage vétérinaire", Med'Com, (2012), 250-361.
169. Guatteo, R., Seegers, H., Joly, A. and Beaudeau, F. "Prevention of *Coxiella burnetii* shedding in infected dairy herds using a phase I *C. burnetii* inactivated vaccine", *Vaccine*, 26 (34), (2008), 4320-4328.
170. Rousset, E., Durand, B., Champion, J.L., Prigent, M., Dufour, P., Forfait, C., Marois, M., Gasnier, T., Duquesne, V., Thiéry, R. and 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), (2009b), 188-189.
171. De Cremoux, R., Rousset, E., Touratier, A., Audusseau, G., Nicollet, P., Ribaud, D., David, V. and 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.
172. Hogerwerf, L., Van den Brom, R., Roest, H.I., Bouma, A., Vellema, P., Pieterse, M., Dercksen, D. and Nielen, M. "Reduction of *Coxiella burnetii* prevalence by vaccination of goats and sheep, The Netherlands", *Emerging infectious diseases*, 17 (3), (2011), 379-386.
173. Arricau-Bouvery, N., Souriau, A., Bodier, C., et al. "Effect of vaccination with phase I and phase II *Coxiella burnetii* vaccines in pregnant goats", *Vaccine*, 23 (35), (2005), 4392-4402.
174. Ormsbee, R.A., Bell, E.J., Lackman, D.B. and Tallent, G. "The Influence of phase on the protective potency of Q fever vaccine", *J. Immunol.*, 92, (1964), 404-412.
175. Rodolakis, A. "La fièvre Q passe souvent inaperçue", *Sem. Vét.*, 1012, (2001), 40 p.
176. Souriau, A., Arricau-Bouvery, N., Bodier, C. and Rodolakis, A. "Comparison

- of the efficacy of Q fever vaccines against *Coxiella burnetii* experimental challenge in pregnant goats”, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 990, (2003), 521-523.
177. Astobiza, I., Barandika, J.F., Ruiz-Fons, F., Hurtado, A., Povedano, I., Juste, R.A. and Garcia-Perez, A.L. “*Coxiella burnetii* shedding and environmental contamination at lambing in two highly naturally-infected dairy sheep flocks after vaccination”, *Res. Vet. Sci.*, 91 (3), (2011a), 58-63.
 178. Courcoul, A., Hogerwerf, L., Klinkenberg, D., Nielen, M., Vergu, E. and Beaudeau, F. “Modelling effectiveness of herd level vaccination against Q fever in dairy cattle”, *Veterinary research*, 42 (1), (2011), 68 p.
 179. Ministère de l'agriculture et du développement rural, statistiques nationales (2012).
 180. 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.
 181. Benkirane, A., Jabli, N. et Rodolakis, A. “Fréquence d'avortement et séroprévalence des principales maladies infectieuses abortives ovines dans la région de Rabat (Maroc)”, *Ann. Rech. Vét.*, 21, (1990), 267-273.
 182. Hamzy el idrissi, A., Manyari, A. et Benkirane, A. “Fréquence des avortements infectieux des ovins au Maroc (régions des Zaer et du Moyen Atlas)”, *Actes. Inst. Agron. Veto.*, 15 (4), (1995), 11-14.
 183. 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.
 184. Bernard, J.G., Bereni, J. et Hainaut, J. “Aspect actuel des Rickettsioses en

- Algérie”, Bull. Soc Pathol. Exot., 56, (1963), 669-677.
185. Dahmani, A., Rahal, K., Dechicha, A. et Kaidi R. “Prévalence des avortements chez la brebis dans la région de ksar Boukhari”, 4èmes Journées Vétérinaires de Blida, (2011), 48-51.
 186. Khaled, H., Bouyoucef, A. et Rahal, K. “La fièvre Q chez les ruminants : une maladie abortive qui n’est pas prise en considération par les vétérinaires praticiens de Médéa et Ain Defla”, Recueil des 4èmes Journées Vétérinaires de Blida, (28/29 novembre 2011), 23-26.
 187. Bencherif, S. “L’élevage pastoral et la céréaliculture dans la steppe algérienne. Évolution et possibilités de développement”, Thèse Doctorat, Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l’Environnement de Paris, (2011), 294 p.
 188. <http://www.carte-algerie.com/plan-29678-wilaya-de-biskra.html>. Consulté le 13/05/14.
 189. Toma, B., Dufour, B., Sanaa, M., Bénet, J.J., Shaw, A., Moutouet, F. et Louza, A. “Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures”, 2ème édition, (juin 2008).
 190. Arquié, M. “Investigation des causes abortives dans trois élevages ovins laitiers du bassin de Roquefort”, Thèse en Médecine Vétérinaire, Université de Toulouse, (2006), 122 p.
 191. Menzies, P.I. and Miller, R. “Abortion in sheep: diagnosis and control”, Yongquist RS ed., Current therapy in large animal theriogenology, WB Sanders, Philadelphia, (1999), 667-680.
 192. Nicolas, J.A. “Les avortements de la brebis et de la chèvre”, 57, (1976), 30-33.
 193. Robert, S.J. “Veterinary obstetrics and genital diseases”, 2nd Ed., Edwards Brothers edition, (1971).
 194. Maingourd, C., Nicollet, P. et Nicolas, C. “Contribution à l’aide au diagnostic

lors d'avortements chlamydiens chez les ruminants: diagnostic différentiel de *Chamydophila abortus*, *C. psittaci* et *C. pecorum* par une technique de nested-PCR”, In X. Mahler, Ed., Journée bovine nantaise, Nantes, (6 Octobre 2005).

195. Jourdain, E., Gibert, P., Gauthier, D., Fromont, E., Jullien, J.M., et Hars, J. “Sondage sur les maladies abortives chez les ongulés sauvages et domestiques en alpage. Enquête menée dans la RNCFS des Bauges”, faune sauvage, n° 268, (2005), 24-32.
196. Tainturier, D. “Les maladies abortives chez les petits ruminants”, Le point vétérinaire numéro spécial, Pathologies ovine et caprine, 33, (2002), 34-38.
197. <http://www.interieur.gov.dz/Dynamics/default.aspx?s=26>. Consulté le 10/05/14.
198. <http://www.andi.dz/PDF/monographies/Ain-defla.pdf>. Consulté le 13/05/14.
199. University of Arizona, Page consultée le 11 octobre 2007, Veterinary Science and Microbiology, [en ligne]. Adresse URL: <http://microvet.arizona.edu/Courses/MIC419/ToolBox/elisa.html>.
200. Horigan, M.W., Bell, M.M., Pollard, T.R., Sayers, A.R. and Pritchard, G.C. “Q fever diagnosis in domestic ruminants: comparison between complement fixation and commercial enzyme-linked immunosorbent assays”, Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 23 (5), (2011), 924-931.
201. Hilbert, A., Schmoock, G., Lenzko, H., Moog, U., Diller, R., Fröhlich, A., Hoffmann, L., Horner, S., Elschner, M., Tomaso, H., Henning, K., Neubauer, H. and Sprague, L.D. “Prevalence of *Coxiella burnetii* in clinically healthy German sheep flocks”, BMC Research Notes, 5, (2012), 152-158
202. Kennerman, E., Rousset, E., Golcu, E. and Dufour, P. “Seroprevalence of Q fever (Coxiellosis) in sheep from the southern Marmara region, Turkey”, Comp. Immunol. Microb., 33, (2010), 37-45.

203. Georgiev, M., Afonso, A., Neubauer, H., Needham, H., Thiéry, R., Rodolakis, A., Roest, H.J., Stärk, K.D., Stegeman, J.A., Vellema, P., Van der Hoek, W. and More, S.J. "Q fever in humans and farm animals in four European countries, 1982 to 2010", *Euro. Surveill.*, 18 (8), (2013), 13-25. (<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20407>)
204. Van den Brom, R., Van Engelen, E., Luttikholt, S., Moll, L., Van Maanen, K. and Vellema, P. "*Coxiella burnetii* in bulk tank milk samples from dairy goat and sheep farms in The Netherlands", *Vet. Rec.*, 170, (2012), 310.
205. Kampen, A.H., Hopp, P., Grøneng, G.M., Melkild, I., Urdahl, A.M., Karlsson, A.C. and Tharaldsen, J. "No indication of *Coxiella burnetii* infection in Norwegian farmed ruminants", *BMC Veterinary Research*, 8, (2012), 59- 64.
206. Jourdain, E. "Etude des maladies abortives non réglementées chez les ongulés sauvages et domestiques de la réserve nationale de chasse et de faune sauvage des Bauges", Thèse Doctorat, Université de Lyon, (2003), 161 p.
207. McQuiston, J.H., Childs, J.E. and Thompson, H.A. "Q fever", *JAVMA*, 221 (6), (2002), 796-799.
208. Rodolakis, A. "Diagnostic et prévention de la Fièvre Q en France", In Xavier Malher, Ed., Journée bovine nantaise, Nantes, (7 octobre 2004).
209. Ouertani, I., Sghairi-Jaoudi, H., Jaoudi, K., et Benzarti, M. "Causes infectieuses et parasitaires d'avortements chez les ovins: Enquête analytique dans la région de Feriana gouvernorat de Kasserine-Tunisie", 27ème Congrès Vétérinaire Maghrébin, Hammamet-Tunisie, 10 et 11 Avril 2010.
210. Grant, C.F., Ascher, M.S., Bernard, K.W., et *al.* "Q fever and experimental sheep", *Infect. Control.*, 6, (1985), 122.
211. Astobiza, I., Ruiz-Fons, F., Pinero, A., Barandika, J.F., Hurtado, A.

- and Garcia-Perez, A.L. "Estimation of *Coxiella burnetii* prevalence in dairy cattle in intensive systems by serological and molecular analyses of bulk-tank milk samples", *J. Dairy Sci.*, 95, (2012), 1632-1638.
212. 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.
213. Davoust, B., Raoult, D., Toulze, M. et Louboutin-Croc, J.P. "Fièvre Q ovine: sondage sérologique", *Revue Med. Vet.*, 7, (1986), 521-524.