



Institut des Sciences
Vétérinaires- Blida

Université Saad
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

**Enquête épidémiologique sur les avortements chez les ruminants à
la fièvre Q**

Présenté par

Ait hammou Mohamed Said

Mahfoud Abdennour

Mechtoub Nabil

Devant le jury :

Président(e) :	Pr BERBER Ali	MCB	ISV Blida 1
Examineur :	Dr KHELIFI Nadjat	MCB	ISV Blida 1
Promoteur :	Dr MEKADEMI Karima	MCB	ISV Blida 1

Année : 2019/2020

Remerciement

Avant toute chose, nous tenons à remercier **ALLAH** le tout puissant, pour nous avoir donné la santé, la patience, le courage et la volonté de continuer nos études, et effectuer ce modeste travail.

Nous exprimons nos plus vifs remerciements à **Dr MEKADEMI Karima** en tant qu'encadreur de ce mémoire, il nous a guidé dans la conduite de ce travail et nous a aidé à trouver des solutions pour avancer, nous tenons à le remercier également pour sa patience et sa disponibilité tout au long de ce mémoire.

Nous adressons également notre sincère reconnaissance à la directrice de l'institut de médecine vétérinaire de Blida professeur **KEBOURE Djamila** Pour tous les efforts qu'elle fasse pour bien guider cette école, vraiment un chapeau pour vous.

Nous remercions les membres de jury d'avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

Nos remerciements s'étendent également à tous nos enseignants qui ont contribué à notre formation durant les cinq années des études. Leurs conseils riches d'enseignements et leurs encouragements, nous leur adresse nos sentiments respectueusement reconnaissant pour tout le savoir qu'ils nous ont prodigué.

Vifs remerciement

Nous remercions nos amis et camarades de notre promotion 2020 pour ces cinq années passées ensemble.

Merci à ceux et celles qui nous ont aidé d'une façon ou d'une autre, de près ou de loin dans notre travail, nous les remercions du fond du cœur.

Dédicace

Avec l'aide de **Dieu** le tout puissant clément et miséricordieux, j'ai pu accomplir ce travail que je dédie :

A mes très chers, respectueux et magnifiques parents qui m'ont protégés et soutenus depuis mon premier cri de vie et m'aider pour réaliser mon rêve.

La plus chère à mon cœur à **ma mère**, pour tous les sacrifices qu'elle me contente, toute la confiance qu'elle m'accorde et tout l'amour dont elle m'entoure, que Dieu la protège et la garde en bon santé

A mon **cher père**, pour son soutien immense qu'il n'a cessé de m'apporter ainsi que les conseils qu'il m'a prodigué sans lesquels j'avoue je ne serai pas ce que je suis aujourd'hui, je souhaite qu'il est fier de moi et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie, que Dieu le garde.

Je tiens à les remercier profondément pour leur amour et leurs sacrifices.

Que ce mémoire soit l'occasion d'exprimer nos sincères remerciements à **Dr. Yahimi Dr. Bendahmane Houari, Dr. Boukhriz Samir** qui a eu l'amabilité de répondre à nos questions et de fournir les explications nécessaires.

A mes amis et mes collègues de l'étude « **amin galia, nfayla, zako, oussama, rabba, aniss, abderrahmane, wahab, hamza, biyou, zemouri, omar, ilyes, saleh, mohssen, hamada, aymen, abdou, sofyane, soheib, hichem, imed, delort.....** »

A toutes personnes qui m'ont encouragé ou aidé durant le long dèmes d'étude.

Sommaire

Page

Remerciements	
Dédicaces	
Résumé en français	
Résumé en anglais	
Résumé en arabe	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	1
<u>Etude bibliographique :</u>	
Chapitre 01 : Aperçu sur la fièvre Q chez les ruminants	
1. historique	2
2. Epidémiologie et répartition dans le monde.....	3
3. Agent causal.....	5
4. Modalité de transmission chez les animaux.....	10
Chapitre 02 : Etude de la modalité et techniques de diagnostic de la fièvre Q	
1. Symptôme et lésions	
1.1. Infection naturelle.....	14
1.2. Troubles de reproduction.....	14
1.3. Autres symptômes.....	15
2. lésions	
2.1. Lésions placentaire.....	15
2.2. Lésions de l'avorton.....	15
3. diagnostic	
3.1. Bactériologique.....	16
3.2. Immunohistochimie.....	17
3.3. Polymérase Chain réaction (PCR).....	17
3.4. Fixation du complément.....	18
3.5. Elisa (enzyme linked immunosorbent Assay).....	19

Chapitre 03 : Moyens de lutte et prophylaxie de la fièvre Q chez les ruminants

1. Traitement.....	20
2. Prophylaxie sanitaire.....	21
3. Prophylaxie médical.....	22
4. Conclusion.....	23

Références bibliographiques

Résumé

Nos travaux ont porté sur la fièvre Q dont le principal réservoir est le ruminant ; *Coxiella burnetii* en est l'agent de la fièvre Q, ou "fièvre des requêtes", une zoonose décrite pour la première fois en Australie en 1937. Depuis cette première description, les connaissances sur cet agent pathogène et les infections qui lui sont associées ont augmenté de manière spectaculaire. Nous passons ici en revue tous les progrès réalisés au cours des 20 dernières années sur ce sujet. Cette maladie est peu étudiée en Algérie ; et le manque de données sur la fréquence et la distribution de la maladie est observée. Avec une étude détaillée de l'agent causal *C. burnetii* qui est classiquement un intracellulaire strict, Bactérie à Gram négatif. Cependant, une étape importante dans la caractérisation de ce pathogène a été réalisée par l'établissement de sa culture axénique. *C. burnetii* infecte un large éventail des animaux, des arthropodes aux humains. Les déterminants génétiques de la virulence sont désormais mieux connues, grâce à la détermination des séquences du génome de plusieurs souches de cette espèce et des analyses génomiques comparatives. La fièvre Q est présente dans le monde entier, mais les caractéristiques épidémiologiques de cette maladie varient en fonction de la zone géographique considérée, y compris les situations où elle est endémique ou hyper endémique, et l'apparition des épidémies. Ces dernières années, une percée majeure dans la compréhension de l'histoire naturelle de l'infection humaine par *C. burnetii* a été la rupture de l'ancienne dichotomie entre la fièvre Q "aiguë" et "chronique". La présentation clinique de l'infection à *C. burnetii* dépend à la fois de la virulence de la souche infectante de *C. burnetii* et des facteurs de risque spécifiques à le patient infecté. De plus, il ne peut y avoir de contagion persistante sans une concentration de l'infection. Ce changement de paradigme devrait permettre un meilleur diagnostic et une meilleure gestion des infections primaires et les complications à long terme chez les patients atteints d'une infection à *C. burnetii*. D'autre part, la vaccination semble être le meilleur moyen de combattre la fièvre Q. Une phase I Le vaccin inactivé, dont l'efficacité préventive a été démontrée expérimentalement, est autorisé en France depuis 2004. Plusieurs équipes de recherche et organisations professionnelles sont qui évalue actuellement les avantages de ce vaccin dans les troupeaux.

MOTS CLÉS : *Coxiella burnetii*, diagnostic, fièvre Q, traitement, épidémiologie, génomique

Abstract

Our work focused on Q fever whose main reservoir is ruminant; *Coxiella burnetii* is the agent of Q fever, or “query fever,” a zoonosis first de-scribed in Australia in 1937. Since this first description, knowledge about this pathogen and its associated infections has increased dramatically. We review here all the progress made over the last 20 years on this topic. This disease is little studied in Algeria; and lack of data about the frequency and distribution of the disease is observed. With a detailed study of the causal agent *C. burnetii* which is classically a strict intracellular, Gram-negative bacterium. However, a major step in the characterization of this patho-gen was achieved by the establishment of its axenic culture. *C. burnetii* infects a wide range of animals, from arthropods to humans. The genetic determinants of virulence are now better known, thanks to the achievement of determining the genome sequences of several strains of this species and comparative genomic analyses. Q fever can be found worldwide, but the epidemiological features of this disease vary according to the geo-graphic area considered, including situations where it is endemic or hyperendemic, and the occurrence of large epidemic outbreaks. In recent years, a major breakthrough in the understanding of the natural history of human infection with *C. burnetii* was the breaking of the old dichotomy between “acute” and “chronic” Q fever. The clinical pre-sentation of *C. burnetii* infection depends on both the virulence of the infecting *C. bur-netii* strain and specific risks factors in the infected patient. Moreover, no persistent in-fection can exist without a focus of infection. This paradigm change should allow better diagnosis and management of primary infection and long-term complications in patients with *C. burnetii* infection. On the other hand; Vaccination appears to be the best way to combat Q fever. A phase I inactivated vaccine, whose preventive efficacy has been experimentally demonstrated, is authorised in France since 2004. Several research teams and professional organisations are currently evaluating the benefit of this vaccine in herds.

KEYWORDS: *Coxiella burnetii*, diagnosis, Q fever, treatment, epidemiology, genomics

ملخص

ركز عملنا على حمى الكيو التي يعتبر المجترات خزنها الرئيسي ، أو "حمى Q هو عامل حمى *Coxiella burnetii* . الاستعلام" ، وهو مرض حيواني المنشأ تم وصفه لأول مرة في أستراليا في عام 1937. منذ هذا الوصف الأول ، زادت المعرفة حول هذا العامل الممرض والالتهابات المرتبطة به بشكل كبير. نستعرض هنا كل التقدم الذي تم إحرازه على مدار العشرين عامًا الماضية في هذا الموضوع. لم يدرس هذا المرض إلا قليلاً في الجزائر. لوحظ نقص البيانات حول تواتر وتوزيع المرض. وهي بكتيريا صارمة داخل الخلايا سالبة الجرام. ومع ذلك ، تم تحقيق *C. burnetii* مع دراسة مفصلة للعامل المسبب مجموعة واسعة *C. burnetii* خطوة رئيسية في توصيف هذا الجين الممرض من خلال إنشاء ثقافته المحبوسة. يصيب من الحيوانات ، من المفصليات إلى البشر. أصبحت المحددات الجينية للفوعة الآن معروفة بشكل أفضل ، وذلك بفضل إنجاز تحديد تسلسل الجينوم للعديد من سلالات هذا النوع والتحليلات الجينومية المقارنة. يمكن العثور على حمى كيو في جميع أنحاء العالم ، ولكن السمات الوبائية لهذا المرض تختلف وفقاً للمنطقة الجغرافية التي تم النظر فيها ، بما في ذلك الحالات التي يكون فيها المرض متوطناً أو مفرط التوطن ، وحدثت فاشيات وبائية كبيرة. في السنوات الأخيرة ، كان الاختراق الحادة" و "Q يتمثل في كسر الانقسام القديم بين حمى *C. burnetii* الكبير في فهم التاريخ الطبيعي لعدوى الإنسان بفيروس المصابة وعوامل *C. bur-netii* على كل من ضراوة سلالة *C. burnetii* "المزمنة". يعتمد الإرسال السريري المسبق لعدوى الخطر المحددة في المريض المصاب. علاوة على ذلك ، لا يمكن أن توجد إصابة مستمرة دون تركيز العدوى. يجب أن يسمح هذا التغيير في النموذج بتشخيص وإدارة أفضل للعدوى الأولية والمضاعفات طويلة الأمد في المرضى المصابين من ناحية أخرى؛ يبدو أن التطعيم هو أفضل طريقة لمكافحة حمى كيو. لقاح معطل في المرحلة *C. burnetii* بعدوى الأولى ، أثبتت فعاليته الوقائية تجريبياً ، مصرح به في فرنسا منذ عام 2004. تقوم العديد من فرق البحث والمنظمات المهنية حالياً بتقييم فائدة هذا اللقاح في القطعان

الكلمات الرئيسية : كوكسيلا بورنيتي ، التشخيص ، حمى كيو ، العلاج ، علم الأوبئة ، الجينومات

Listes des figures

	Page
Figure 1 : <i>Coxiella burnetii</i> Geotyping	4
Figure 2 : Arbre phylogénétique montrant la relation entre <i>Coxiella burnetii</i> et les autres espèces issues des Proteobacteria, selon le séquençage de l'ARNr 16S (d'après Maurin et Raoult, 1999) (88)	5
Figure 3 : Cycle de multiplication intracellulaire de <i>Coxiella burnetii</i> (39).....	7
Figure 4 : <i>Coxiella burnetii</i> vue au microscope électronique à transmission : une paroi de type Gram négatif. Grossissement x75 000 (5)	8
Figure 5 : variantes cellulaires de <i>Coxiella burnetii</i> en microscope électronique (13).....	8
Figure 6 : P388D1 cellules de type macrophage infectées de façon chronique par la souche <i>C. burnetii</i> Nine Mile strain. Des cellules contenant de grandes vacuoles pleines de bactéries sont visibles sur le Gimenez stain (flèche). Grossissement, 3400	10

Liste des tableaux

	Page
Tableau 1 : caractéristiques des deux formes morphologiques de <i>Coxiella burnetii</i>	7
Tableau 2 : Résultats obtenus par FC en fonction des dilutions (d'après Dordain Bouesnard, 2001) (37).....	19

Liste des abréviations

- **ARNr** : acide ribonucléique ribosomal
- **Elisa** : enzyme linked immunosorbent assay
- **ADN** : acide désoxyribonucléique
- **SCV** : small cell variant
- **LCV** : large cell variant
- **SDN** : small dense cell
- **UV** : ultra violet
- **µm** : micromètre
- **mB** : mégabase

INTRODCTION

La fièvre Q et son agent causal, *Coxiella burnetii*, ont été décrits et identifiés depuis plus d'un demi-siècle.

Si cette maladie reste mal connue et suscite, chez les éleveurs d'animaux de rente, un intérêt limité dans la mesure où son impact économique est faible ; elle n'en demeure pas moins inscrite sur la liste B de l'Office International des Epizooties.

Par ailleurs, les récents évènements bio terroristes ont amené les Etats à prendre Conscience de la réalité du risque biologique provoqué intentionnel. Aussi, afin d'établir les Mesures de protection et de prévention, la liste des agents biologiques pathogènes, dont la Diffusion serait à craindre, a été dressée : *Coxiella burnetii* en fait partie.

La fièvre Q, maladie pratiquement inconnue du grand public, constituerait ainsi une Menace non seulement dans le cadre d'une infection strictement naturelle mais aussi dans le cadre d'une diffusion intentionnelle.

Quelle est, en termes de gravité et de risque, la nature réelle de cette double menace ? Que Doit-on réellement redouter d'une épidémie de fièvre Q ? Quels arguments pousseraient un Terroriste à choisir *Coxiella burnetii* plutôt que *Bacillus anthracis* ?

Afin d'apporter des éléments de réponse à ces questions, nous avons étudié cette zoonose sous ces deux angles de façon à élaborer le modèle expérimental animal le plus pertinent possible permettant de reproduire au mieux les effets biologiques d'une diffusion, intentionnelle ou non, de *Coxiella burnetii*.

Ainsi, du 12 mai au 18 juillet 2003, nous avons exposé, dans un caisson étanche, plusieurs lots de souris à quatre aérosols infectieux contenant deux souches de *Coxiella burnetii* à deux concentrations différentes ; puis, nous avons prélevé différents organes et tissus (sang, poumon, cœur, foie, rate, cerveau) avant de procéder à leur analyse sérologique, anatomopathologique et immuno histo chimique, que nous avons complétée par une détection de l'agent pathogène par *Polymérase Chain Reaction*.

Chapitre1 : Aperçu sur la fièvre Q chez les ruminants

Historique :

La fièvre Q tient son nom de l'anglais, " Query fever " ou "fièvre à élucider", en raison des incertitudes concernant son étiologie et son épidémiologie, lors de sa mise en évidence. Elle fut décrite pour la première fois en 1935, par E.H. Derrick, sur des employés d'abattoir de la ville de Brisbane, en Australie, et on retrouva la même maladie chez des ouvriers agricoles du Queensland.

En 1937, F.M. Burnet et M. Freeman isolent l'agent responsable sur le sang des malades, et l'inoculent au cobaye.

En 1938, G .E Davis et H.R Cox isolent une rickettsie à partir de la tique *Dermacentor*, dans le Montana, près de Nine Mile Creek, ayant provoqué de fortes fièvres parmi le personnel du laboratoire, et R.E Dyer met en évidence la similitude avec l'agent causal de la fièvre Q.

En 1939, Derrick lui donne le nom de *Rickettsia burnetii*, mais, en raison des différences cliniques, épidémiologiques et bactériologiques de cette bactérie avec les Rickettsies, le genre *Coxiella* est créé en 1948 par Philip, avec, pour unique représentant, *Coxiella burnetii*. Au cours de la seconde guerre mondiale, des endémies pseudo-grippales se développent chez les soldats dans

les Balkans, le sud de l'Italie, la Corse, l'Ukraine et la Crimée. En France, elle est rencontrée chez des ouvriers d'abattoirs à Strasbourg, en 1948.

SYNONYME OU RENVOI:

La fièvre Q connaît de nombreux synonymes, qui tiennent à sa localisation géographique pour la plupart, ou à ses caractéristiques pour d'autres. Fièvre Q, fièvre de Query, auparavant appelée *Rickettsia burnetii*, maladie de derrick et burnet, grippe balkanique, Fièvre de l'Olympe, Fièvre des 7 jours...

1. Epidémiologie et répartition dans le monde :

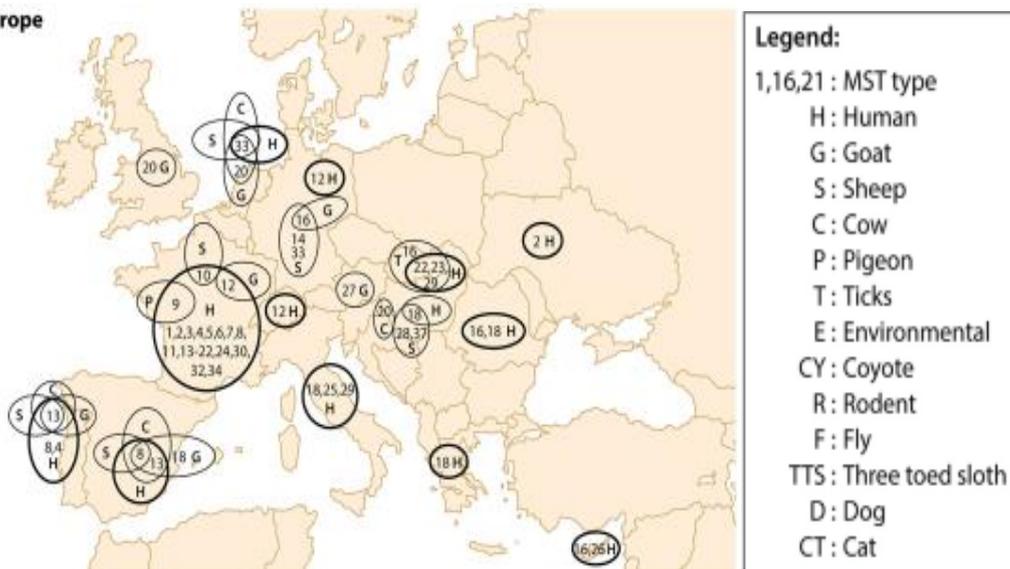
2. 1. Répartition géographique:

La fièvre Q a été décrite pour la première fois en 1935, à l'occasion d'une écloison chez les travailleurs d'un abattoir à Brisbane (Australie) (1).

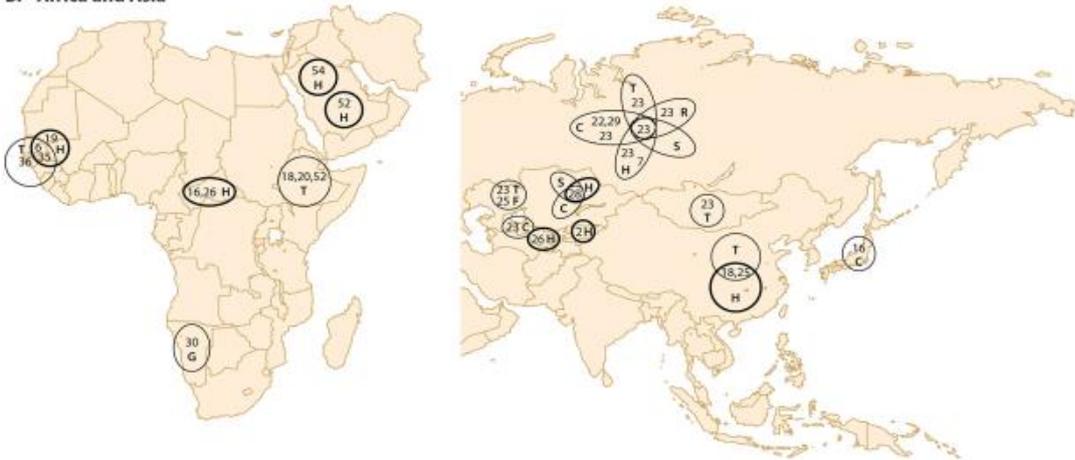
À l'heure actuelle, La fièvre Q a été décrite dans presque tous les pays, La Nouvelle-Zélande restant une exception.

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

A. Europe



B. Africa and Asia



C. America and Australia

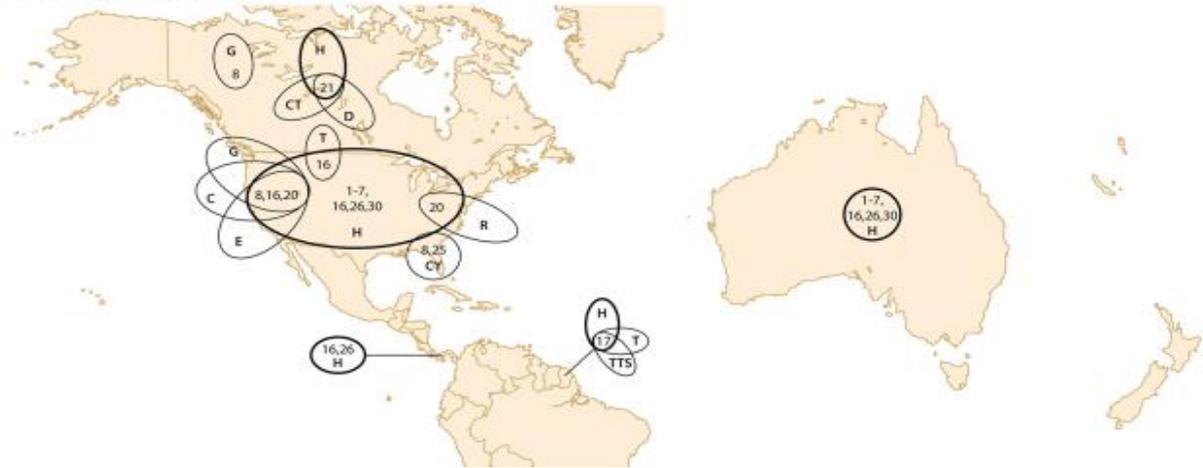


Figure : 1 *Coxiella burnetii* geotyping.

En France ; la plupart des études effectuées en France ont porté principalement sur les ovins et caprins, et ont montré de grandes variations selon les régions, et même selon les troupeaux.

2. Répartition saisonnier:

Dans les troupeaux, L'infection semble saisonnière et liée aux mises-bas (121). Elle est maximale au printemps et au début de l'été, notamment au cours de la période d'agnelage de printemps. (113)

Nb : Chez l'animal, la maladie est enzootique ; elle suit néanmoins le rythme saisonnier des mises bas.

3. Répartition selon l'âge et le sexe:

Le sexe ratio et l'âge des sujets infectés par *Coxiella burnetii* varie d'une zone à l'autre.

a. L'âge :

Les primipares seules expriment une forme clinique (ceci n'est pas vérifié mais, en général. les femelles n'avortent qu'une seule fois) de PILLS. Elles semblent plus réceptives a l'infection (55) Les jeunes Sont plus touchés par la forme grave de la maladie, celle-ci pouvant entrainer la mort (surtout chez les agneaux et les chevreaux) (55).

b.sexe :

Chez les animaux, la femelle extériorise la maladie et y est sensible principalement pendant la gestation (55).

1. Classification (taxonomie) :

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

Mais selon la nouvelle classification basée sur des études phylogénétiques portant sur l'analyse de la fraction 16S de l'ARN ribosomal (Maurin et Raoult, 1999) ont amené à une comparaison des séquences du gène codant cette fraction et ont ainsi permis d'exclure *Coxiella burnetii* de l'ordre Rickettsiales. On a alors rattaché la bactérie au groupe des proteobactéries (2) (3) donnant la classification suivante :

- **Phylum des proteobactéria**
- **classe des Gammaproteobacteria**
- **ordre des legionellae**
- **famille des coxiellaceae (comprenant les genres coxiella et Rickettsia)**
- **genre *Coxiella*(4)**

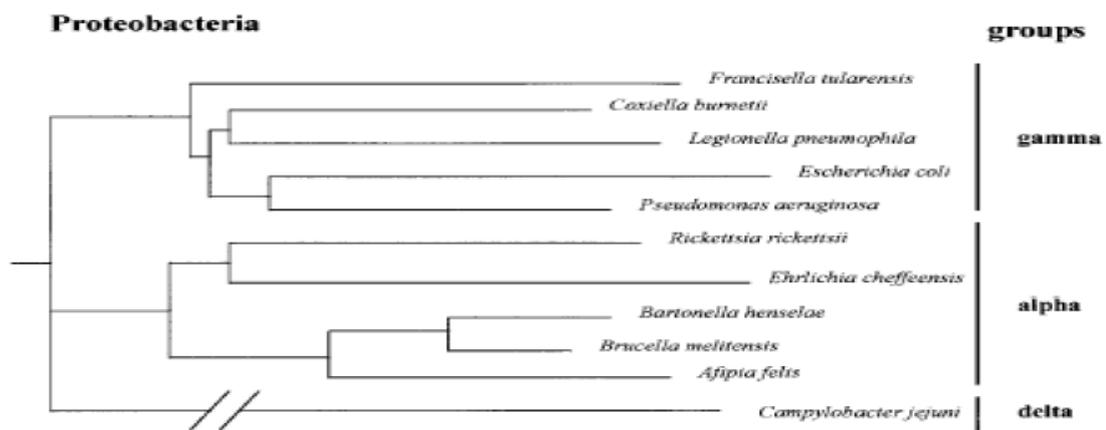


Figure 2 : Arbre phylogénétique montrant la relation entre *Coxiella burnetii* et les autres espèces issues des Proteobacteria, selon le séquençage de l'ARNr 16S (d'après Maurin et Raoult, 1999) (88)

1.2. caractéristiques du germe :

1.2.1. : caractéristique physico-chimique :

1.2.1 .1. : Morphologie : *Coxiella burnetii* est une bactérie dont l'enveloppe montre une structure caractéristique des bactéries à coloration à Gram négatif, mais qui apparaît difficile à colorer par la technique de Gram. (5)

L'agent pathogène de la fièvre Q peut s'observer au microscope optique et au microscope électronique :

A : microscope optique :

L'agent pathogène peut alors être observé sous objectif à immersion :

Coxiella burnetii est une bactérie aérobique stricte (33), immobile (134), intracellulaire stricte, de petite taille (0,2 à 0,4 µm de large sur 0,4 à 1 µm de long) (60). Son entrée dans les cellules hôtes se fait de façon passive (80) par phagocytose puis elle survit dans les phagolysosomes des macrophages où le pH est compris entre 4,7 et 5,2 (83, 117). Cette survie est possible car *Coxiella burnetii* est capable de bloquer le métabolisme oxydatif des macrophages et de synthétiser ses propres enzymes dégradant les substances oxydantes (134).

B : microscope électronique :

On observe des inclusions cytoplasmiques dans les leucocytes et les cellules épithéliales ainsi que des formes extracellulaires(47).

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

Morphologie	Small Cell Variant	Large Cell Variant
Multiplication	division asymétrique	division binaire
Taille	0,2-0,5 µm	> 1 µm
Résistance	Elevée	très faible
Métabolisme	très faible	Intense
Pouvoir infectieux	Oui	Oui

Tableau I: caractéristiques des deux formes morphologiques de *Coxiella burnetii*.

La forme SCV :

De petite taille (0.2_0.5 µm), métaboliquement inactive représente la forme extracellulaire de la bactérie.

La forme LCV :

De taille supérieure à 1µm, métaboliquement très active mais très fragile en dehors du milieu intracellulaire (90).

La forme SDC :

Une pseudo-spore formée dans le cytoplasme du LCV. Cette forme serait à l'origine de la persistance de la bactérie dans l'environnement(40).

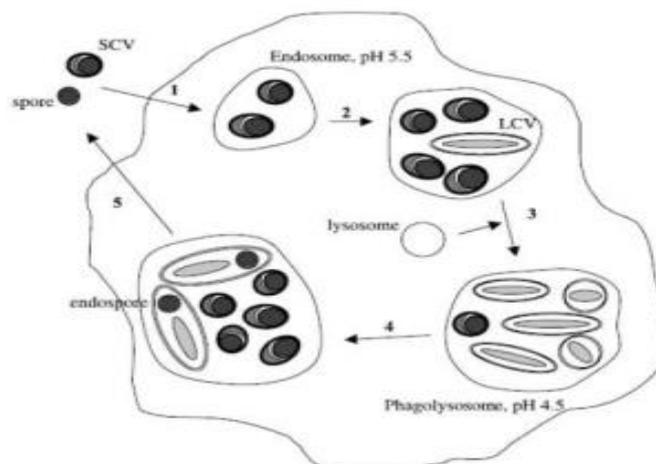


Figure3 : Cycle de multiplication intracellulaire de *Coxiella burnetii*(39)

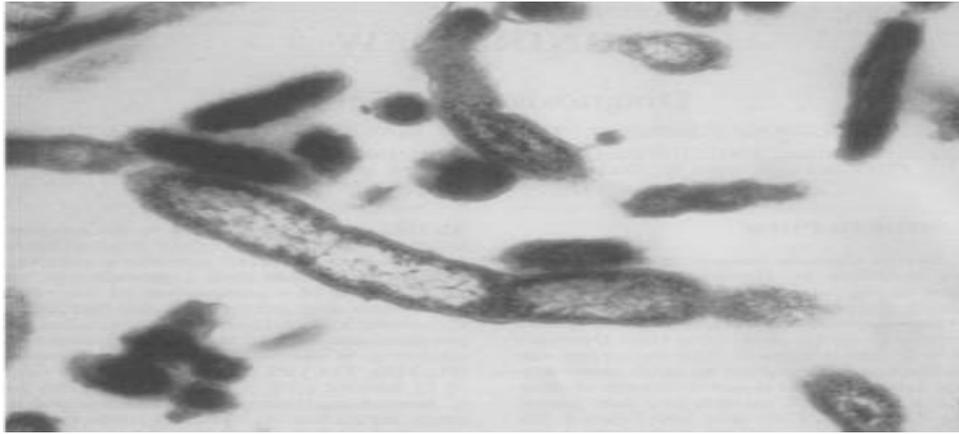


Figure 4 : *Coxiella burnetii* vue au microscope électronique à transmission : une paroi de type Gram négatif. Grossissement x75 000 (44).

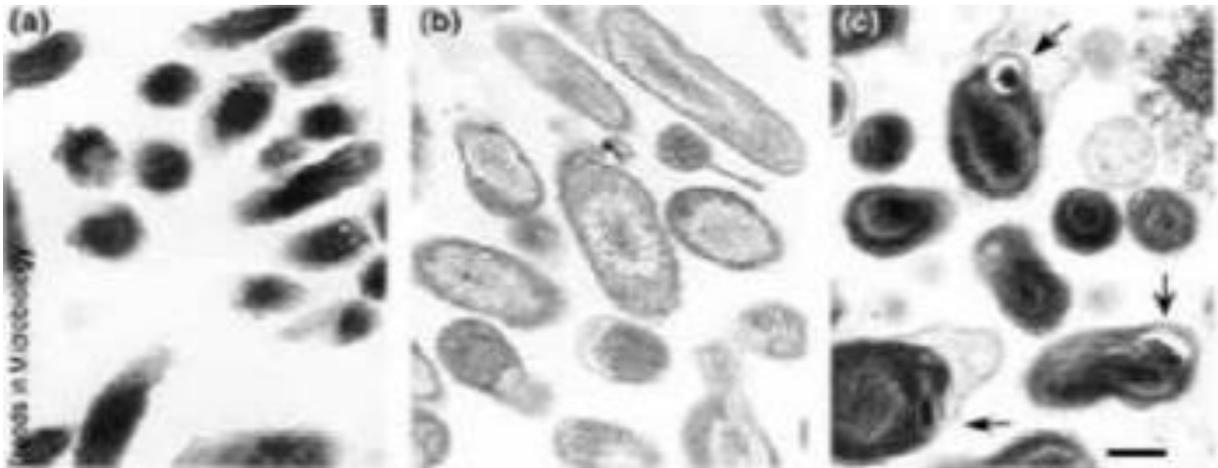


Figure 5: variantes cellulaires de *Coxiella burnetii* en microscope électronique(61).

1.2.1.2. Composition :

Chimique :

ADN est décrit comme une grosse masse fibrillaire centrale, sans 5 méthyle cytosine, se qui est une caractéristique des Rickettsies.

Son poids moléculaire est de 18 à 20.10⁶daltons, sa taille varie de 1.5 à 2.4 (mB) selon la souche.

Le génome de coxiella burnetii est linéaire et non pas circulaire, comprendre un plasmide de 36 à 42kb dont la fonction est indéterminée(46) (43).

1.2.1.3. Coloration :

La technique la plus employée est la coloration sur frottis ou calques partir dicotylédones placentaires, d'organes d'avorton (poumon, foie, contenu stomacal) ou de prélèvements vaginaux.

Il existe différents types de coloration permettant de mettre en évidence *Coxiella burnetii* dans les cellules prélevées :

- **Coloration de May Grunwald Giemsa (bleu-violet) (52)**
- **Coloration de Wright (25)**
- **Coloration de Machiavello et ses dérivés (Gimenez, Zotov,..)(8)**
- **Coloration de Castadena**
- **Coloration de Ziehl-Neelsen(68)**
- Coloration de Gram**

C'est la coloration de Stamp (8) (45) qui est utilisée en diagnostic de routine et qui procède comme suit :

- **Frottis du contenu stomacal du fœtus ou calque de cotylédons**
- **Séchage l'air Ou fixation légère à la flamme**
- **Addition de Fushine basique à 2 % laissée 10 minutes, rinçage**
- **Addition d' Acide acétique 3 % laisse 1 minute, rinçage**
- **Addition de Bleu de méthylène 1% laisse 1 minute, rinçage, séchage.**

Cette technique est rapide, mais manque de spécificité (confusion possible avec *Brucella* ou *Chlamydothila*) et de sensibilité (dépend de la qualité des prélèvements). Elle est donc uniquement présomptive (Arricau Bouvery, 2004).

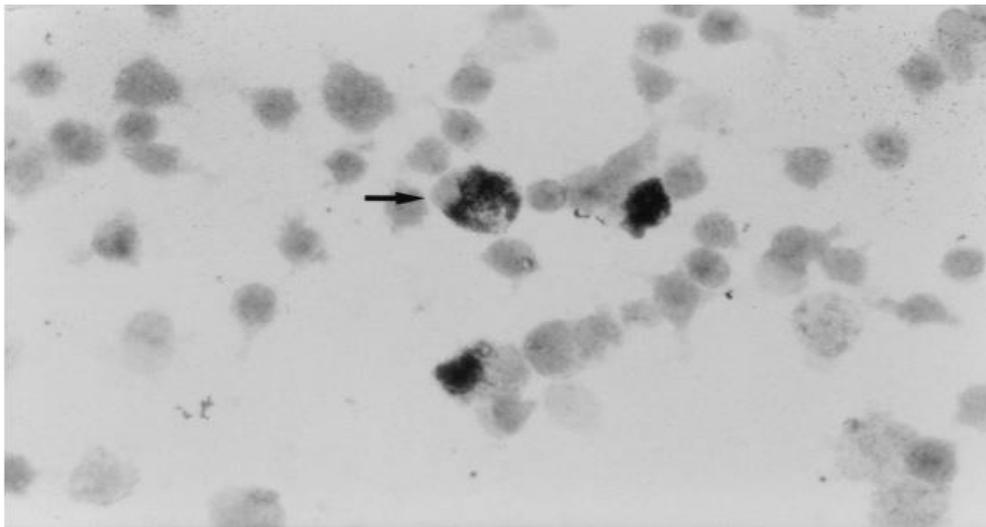


Figure. 6. P388D1 cellules de type macrophage infectées de façon chronique par la souche *C. burnetii* Nine Mile strain. Des cellules contenant de grandes vacuoles pleines de bactéries sont visibles sur le Gimenez stain (flèche). Grossissement, 3400.

1.2. Modalités de contamination :

1.2.1. Sources de contamination :

❖ Arthropodes :

- ❖ Ce sont des réservoirs et les vecteurs de l'infection mais leur présence n'est pas indispensable pour la transmission du germe, contrairement aux autres Rickettsies (39) (66).

Leur importance est surtout liée à la transmission du germe aux oiseaux et aux rongeurs (48).

- ❖ on trouve principalement :

- *Ixodes ricinus* sur les petits mammifères, les cerfs et les ovins.
- *Dermacentor marginatus* sur les ovins, bovins, caprins et le chien.
- *Dermacentor reticulatus*
- *Rhipicephalus sanguineus*.

- ❖ les puces sont des vecteurs secondaires, leur infestation variant avec les saisons et l'altitude.
- ❖ Enfin, on peut aussi noter une contamination possible par les acariens, vecteurs secondaires.

Vertébrés :

- ❖ chez les ruminants, ce sont surtout les ovins, les caprins et en troisième position les bovins constituent le principal réservoir ; caprins ; équins ; chiens ; chats et plusieurs espèces de volailles jouent un rôle épidémiologique mineur(49).
- ❖ Chez les animaux sauvages : germe hébergé par: rongeurs, lagomorphes, carnivores, a-animaux sauvages marsupiaux, nombreux oiseaux, amphibiens (Inde) et Peut être reptiles. Des études sérologiques ont révélé l'infection chez le rat, la souris, le campagnol.

1.3.Réservoirs :

- ❖ *Coxiella burnetii* persiste longtemps dans les organismes animaux ainsi que dans le milieu extérieur (135) qui deviennent alors des réservoirs de la maladie.
- ❖ Animaux de la ferme, p. ex. les bovins, les chèvres et les moutons; animaux de compagnie, p. ex. les chats, les lapins et les chiens (1); plus de 40 espèces de tiques (11). De nombreux animaux sauvages, dont les coyotes, les souris et les oiseaux(7).
- ❖ Enfin, le milieu extérieur, enfin, est un réservoir d'importance épidémiologique notable dans la mesure où il permet le transport des poussières virulentes. Ainsi, les sols, le fumier, le lisier, la paille, le foin, la laine, les vêtements, les différents déchets animaux provenant des abattoirs ou des tanneries ou encore les véhicules de transport en relation avec les activités des élevages sont autant de vecteurs inanimés (33, 116, 117).

1.4. Matières virulentes :

a. Matières virulentes internes :

Elles ne constituent aucun danger de contamination du vivant de l'animal. Les principaux sites de multiplication de la bactérie sont : le tissu mammaire et l'utérus ,Les nœuds lymphatiques , Le sang .

On trouve également la bactérie dans la peau, la rate, le foie, les poumons, les muscles, les intestins et les reins (jusqu'à 78% des carcasses de bovins sont contaminées) (33).

B. matières virulentes externes :

C'est par leur biais que la contamination des animaux et de l'homme est possible, en rappelant toutefois le rôle important que joue le milieu extérieur dans le de *Coxiella burnetii*.

- . Le placenta, les lochies, les enveloppes fœtales, le liquide amniotique
- . Les sécrétions vaginales
- . La sécrétion lactée
- . Les fèces et les urines des animaux infectés
- . La salive et les fèces des tiques
- . Le sperme
- . Les œufs crus
- . Les poussières contaminées par les excréments animales

- ✓ NB : Les sources de contamination sont principalement représentées par les ruminants domestiques (ovins, caprins puis bovins).

1.5. Mode de transmission:

La transmission de *Coxiella burnetii* peut se faire de façon directe ou indirecte. La transmission directe peut être :

1.5.1. Transmission directe :

a. horizontale :

La contamination transcutanée lors de manipulations au cours de la mise bas, dans les laboratoires ou dans les abattoirs n'induit qu'une séroconversion (36).

La transmission est possible par voie transplacentaire (petits ruminants).

Un taureau peut s'infecter et excréter la bactérie via les matières fécales et le sperme, la contamination d'une vache via du sperme infecté est donc possible.

La contamination humaine par contact direct avec l'animal est mineure (25% des cas humains), ce mode « voie aérogène h en revanche, prédomine dans l'élevage au cours des chaleurs, des mises bas.

b. verticale :

Ce mode de transmission a été démontré chez l'animal (117) : chez les tiques, quelle que soit l'espèce, la transmission est à la fois transovarienne et transstadiale (61, 117).

Chez les ruminants, la bactérie est souvent retrouvée dans certains organes du fœtus mais, parfois, à la suite d'une contamination par les enveloppes fœtales maternelles (117).

1.5.2. Transmission indirecte:

C'est de loin la modalité de transmission la plus importante du fait de la résistance de *Coxiella burnetii* dans le milieu extérieur.

Transmission par les arthropodes: mode de contagion peu fréquent. La tique se contamine auprès du réservoir et transmet le germe par morsure ou dépôt d'excréments sur une peau lésée.

Vecteur inanimé : principal mode de la contamination humaine, au contact des produits animaux (laine, lait, placenta, cuir...) et des poussières virulentes (source première de contamination de l'Homme et des animaux).

Chapitre 02 :

**Etude de la maladie et techniques de
diagnostic de la fièvre Q :**

2.1. Symptômes et lésions:

2.1.1. Infection naturelle :

Coxiella burnetii peut être responsable de l'infection d'un large nombre d'espèces animales incluant les espèces de rente. L'infection demeure souvent inapparente (80).

On peut parfois observer des signes cliniques de l'infection qui permet de révéler la présence de la bactérie au sein du troupeau malgré que cette infection est majoritairement inapparente. (121)

2.1.2. Troubles de la reproduction :

Chez les bovins :

l'infection peut rester à l'état latent pendant plusieurs années (115, 117).

les avortements sont plus rares mais les troubles de reproduction plus variés (infertilité, métrites, mammites cliniques et subcliniques) [115-118].

La maladie peut occasionnellement entraîner des pneumonies (112).

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

Chez les petits ruminants :

La maladie s'exprime essentiellement par des avortements (112, 110).

Des avortements, pendant le dernier mois de gestation, sans signe clinique précurseur ou par la mise bas, prématurée ou à terme, d'agneaux ou de chevreaux chétifs (112, 110).

Les avortements peuvent parfois être précoces chez la chèvre (117)

Les gestations suivantes se déroulent normalement (110) sauf en cas de mort fœtale ou de rétention placentaire où des surinfections bactériennes peuvent provoquer des métrites, mortelles dans un très petit nombre de cas (112).

2.1-3 Autres symptômes

On a pu observer des bronchopneumonies, avec de la toux, souvent compliquées de pasteurellose. (64)

Des symptômes cardiaques sont également très rares en dehors de l'infection expérimentale. Il en va de même pour les symptômes digestifs, tels que des gastro-entérites. (32)

2.2. LESIONS :

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

2.2.1. Lésions placentaires :

Un placenta oedématié, parfois autolysé (18)(65). Les cotylédons apparaissent souvent normaux. En revanche, les zones inter cotylédonaires peuvent être oedématiées et épaissies, avec parfois un exsudat jaunâtre (34). Le chorion quant à lui, peut être épaissi et plissé. (18)

Microscopiquement, on peut observer une placentite, une vasculite placentaire mise en évidence par une hyperhémie, ou encore une thrombose. (21)(121)(127)

2.2.2. Lésions sur l'avorton :

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

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

2.3. Diagnostic.

Aucun signe clinique n'est pathognomonique de la fièvre Q. Des avortements en fin de gestation, des métrites et de l'infertilité chez les bovins, ou encore des pneumopathies, des conjonctivites ou des arthrites orientent la suspicion clinique, mais le diagnostic ne peut être établi que par des méthodes de laboratoire.

La situation du troupeau va nous permettre de choisir le protocole de mise en évidence le plus adapté.

2.3.1 Diagnostic direct.

2.3.1. A Par isolement.

Il est rarement utilisé en médecine vétérinaire de routine du fait des contraintes de prélèvements (ils doivent être effectués sans contamination) et de réalisation (nécessité d'avoir accès à un laboratoire de type L3) (112). De plus, le résultat obtenu, même s'il est la preuve irréfutable de l'infection, est tardif (114). L'isolement présente néanmoins un intérêt épidémiologique car il permet de suivre une souche responsable d'une épidémie et de comparer les caractéristiques des souches isolées chez les animaux, chez l'Homme, voire chez des arthropodes présents dans un même secteur géographique (114).

2.3.1..B bactériologique.

Le principe de la technique repose sur la mise en évidence du germe après coloration. (103) Elle peut se faire à partir de frottis ou calques de cotylédons placentaires, d'organes d'avorton ou encore de prélèvements vaginaux. Le prélèvement doit être réalisé de manière stérile, et acheminé au laboratoire le plus rapidement possible afin d'éviter toute contamination.(126)

Les Différentes méthodes de coloration peuvent être utilisées sont Stamp, Ziehl-Neelsen modifiée, Gimenez, Giemsa et Koster modifiée, en raison du caractère acido alcool-résistant de la bactérie. (96)

Le frottis est ensuite examiné au microscope à immersion (au moins 500), et la bactérie se présente sous la forme de coccobacille ou de fin bâtonnet intracellulaire ou dispersé sur le calque, rouge sur fond bleu ou vert.

Elle peut être parfois difficile à repérer en raison de sa petite taille (0,2-0,4µm de largeur x 0,4-1µm de longueur), mais sa présence en grand nombre facilite la mise en évidence. (6)

Les avantages de la bactérioscopie sont sa rapidité, sa facilité d'exécution et son coût faible (93), cependant, elle manque de spécificité, puisqu'il faut différencier *Coxiella burnetii* de *Chlamydomphila abortus* ou *Brucella abortus* (6). De plus, la sensibilité est faible et liée à la qualité du prélèvement (5).

Enfin, elle n'apporte qu'une présomption de la présence de *Coxiella burnetii* dans l'échantillon analysé (121).

2.3.1. C immunohistochimie.

On utilise les mêmes échantillons que pour la bactérioscopie. Les tissus sont soit inclus dans la paraffine, soit analysés en frais, et les frottis sont fixés à l'acétone (109).

Le principe de la technique repose sur la mise en évidence des antigènes de la bactérie par immunofluorescence ou immunoperoxydase sur les prélèvements (103).

On met l'échantillon à incuber avec des anticorps polyclonaux préparés sur lapin préalablement infecté par *Coxiella burnetii*, et des anti-Immoglobulines G de lapins associés à une enzyme de type peroxydase, ou un fluorochrome (13). On élimine ensuite le surplus de réactif, et la réaction colorée due à l'activité de la peroxydase ou à la révélation du fluorochrome permet de localiser les antigènes de *Coxiella burnetii* dans les tissus (152).

2.3.1.D Polymerase Chain Reaction (PCR).

- **PCR Conventionnelle .**

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 pouvant être conservés congelés ou maintenus dans la paraffine (17)(75)(133)(132).

Par cette technique, on essaie de mettre en évidence des gènes de *Coxiella burnetii*, au moyen d'amorces ADN spécifiques, qui s'hybrident avec les séquences génomiques du germe contenu dans l'échantillon. Elle permet d'obtenir un grand nombre de copies d'ADN par des cycles de synthèse successifs (133).

- **PCR quantitative en temps réel :**

Elle utilise une sonde telle que la sonde TaqMan[®], qui est fluorescente et s'hybride sur les produits de la PCR pendant l'amplification. On peut ainsi mesurer la fluorescence émise à chaque cycle et l'analyser par un logiciel spécifique, ce qui permet d'éviter le temps de révélation des produits de la PCR conventionnelle.

Le matériel reste le même que pour la PCR conventionnelle, avec en plus la sonde TaqMan[®], qui s'hybride entre les deux amorces.

A l'extrémité 5' de la sonde, on trouve le fluophore, et à l'extrémité 3', un groupement dérivé de la Rhodamine. La température d'hybridation de la sonde est inférieure à celle des amorces, ce qui permet d'éviter la formation de produits sans émission de fluorescence.

Ensuite, la *Taq*

Polymerase libère l'extrémité 5', par son activité exonucléasique, et permet ainsi l'expression de la fluorescence et la quantification des produits formés par la PCR, puisque cette quantité est proportionnelle à la fluorescence émise (26).

2.3..2 DIAGNOSTIC INDIRECT.

Les analyses sérologiques sont appropriées pour le criblage des troupeaux, mais l'interprétation individuelle peut être difficile, les animaux pouvant rester séropositifs pendant plusieurs années à la suite d'une infection aiguë, certains animaux pouvant excréter la bactérie avant le développement des anticorps et certains animaux infectés semblant ne pas développer d'anticorps (215).

2.3.2.A Fixation du complément

Cette micro méthode de fixation à froid, non spécifique d'espèce, permet de détecter les anticorps fixant le complément dans le sérum. La FC est spécifique mais moins sensible que l'ELISA ou l'IFI (91, 225). La séroconversion est détectée plus tardivement par rapport à l'IFI

ou l'ELISA, mais les anticorps FC peuvent persister pendant de longues périodes après la maladie. Ce test est encore fréquemment employé par beaucoup de laboratoires dans un grand nombre de pays, mais est progressivement délaissé au profit de l'ELISA ou de l'IFI.

Cette méthode emploie souvent l'antigène de phase II préparé à partir d'un mélange de 2 souches (Nine Mile et Henzerling). En France, la FC a été standardisée (norme AFNOR NFU47-006).

Des titres compris entre 1/10 et 1/40 sont caractéristiques d'une infection latente. Des titres supérieurs ou égaux à 1/80 révèlent une phase évolutive de l'infection (215). Ces seuils

sont bien adaptés au diagnostic de troupeau, mais 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.

DILUTIONS	RESULTATS
0	Négatif
De 1/10 ^e à 1/20 ^e	Douteux
> 1/40 ^e	Positif

Tableau 02 : Résultats obtenus par FC en fonction des dilutions (Dordain-Bouesnard, 2001)
(37)

2.3.2.B Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Par cette technique, on recherche les anticorps totaux, donc dirigés contre les phases I et II de *Coxiella burnetii*.

L'antigène de *Coxiella burnetii* est fixé à un support, et mis en contact avec l'échantillon à tester. On ajoute ensuite un conjugué anti-immunoglobuline qui est marqué à la peroxydase, puis un chromogène. Celui-ci se colore au contact de la peroxydase. (103)

En cas de présence d'anticorps dans le sérum à tester, il se forme un immuncomplexe, reconnu par le conjugué, qui colore le chromogène par le biais de la peroxydase.

Après incubation et lavage, on mesure la densité optique de la réaction colorée induite, par lecture au spectrophotomètre, à la longueur de référence de 492 nm (37).

L'ELISA est plus sensible que la réaction de fixation du complément, mais aussi spécifique.

C'est une technique d'emploi et de lecture simples, qui est en outre automatisable. En médecine humaine, elle tend à remplacer la fixation du complément dans le diagnostic de la fièvre Q (225). Elle permet la détection des anticorps totaux, sans distinction de phase.

En médecine humaine, il est possible de distinguer une infection aiguë d'une infection chronique, grâce à la définition de seuils de détection (155).

**Chapitre03 : moyens de lutte et
prophylaxie de la fièvre Q chez les
ruminants.**

3.1. TRAITEMENT :

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. (149)

Les antibiotiques utilisés doivent donc avoir la capacité de pénétrer dans les cellules en se concentrant dans les lysosomes, et de conserver leur activité malgré le pH acide. Il n'est donc pas possible d'utiliser les bêtalactamines, qui ne peuvent pas se concentrer dans les cellules, ni les aminoglycosides qui sont inactivés à pH acide. (113)

Ainsi, les familles d'antibiotiques actives contre *Coxiella burnetii* sont représentées par les tétracyclines, les macrolides et les fluoroquinolones. (84)(113)

Chez l'animal, le traitement mis en place est soumis aux contraintes économiques portant sur la durée de traitement à effectuer. C'est pourquoi ce traitement vise à réduire l'incidence clinique de la fièvre Q dans les élevages, et à limiter l'excrétion dans les sécrétions vaginales ou dans le lait.

Bien que les recherches sur le sujet soient encore limitées, on a pu relever que lors d'épisodes abortifs, deux injections de terramycine retard à la dose de 20 mg/Kg, à quinze jours d'intervalle dans le dernier mois de gestation, permettent de diminuer l'excrétion et de réduire la fréquence des avortements. Pour des excrétions persistantes dans le lait, ces deux injections effectuées au tarissement permettent également de diminuer l'excrétion (119).

Enfin, une étude a testé l'efficacité d'un traitement oral quotidien à la dose de 8 mg/Kg/j pendant trente jours au tarissement sur deux vaches infectées naturellement, et qui excrétaient *Coxiella burnetii* dans le lait. Ce traitement a permis de réduire considérablement l'excrétion lactée chez ces deux vaches (5).

3.2. PROPHYLAXIE :

la prophylaxie de la fièvre Q animale comporte deux objectifs majeurs : lutter contre la maladie animale proprement dite en limitant ses conséquences au point de vue clinique et économique mais surtout lutter contre la fièvre Q zoonose en limitant l'excrétion et la dissémination de l'agent pathogène (36).

3.2.1. Prophylaxie sanitaire :

Elle repose sur des mesures offensives dans les cheptels infectés, ou défensives, lorsque la situation sanitaire de l'élevage est favorable.

A. Mesures défensives :

(5) Dans les cheptels où le statut sanitaire est favorable, il convient de limiter les risques d'introduction de *Coxiella burnetii* dans l'élevage. Pour ce faire, on met en place des mesures sanitaires dites défensives qui visent à contrôler les introductions d'animaux, ou les échanges possibles entre cheptels.

- ✓ Dépistage sérologique systématique des animaux nouvellement introduits. Le taux d'infection est faible, il faut isoler et abattre les sérologiquement positifs.
- ✓ Précautions vis-à-vis des élevages voisins
- ✓ Précautions face aux vecteurs de *Coxiella burnetii*

B. Mesures offensives : Dans les élevages bovins contaminés(5)(42) (95)(96)

- ✓ Réforme des animaux excréteurs.
- ✓ Vêlages en boxes séparés.
- ✓ Désinfection des boxes.
- ✓ Tremper les placentas dans les chaux chlorée à 3% et les enterrer à 50cm de profondeur.
- ✓ Non reproduction des taureaux à sérologie positive.
- ✓ Dans les foyers enzootiques, le lait doit être bouilli.

3.2.2. PROPHYLAXIE MEDICALE :

Les mesures sanitaires étant souvent insuffisantes, du fait de la multiplicité des sources de contamination, la prophylaxie médicale comporte un intérêt certain.

Une antibio-prophylaxie à l'aide des tétracyclines est possible chez les ruminants quelques semaines avant la mise-bas pour limiter les avortements mais ne supprime pas l'excrétion de la bactérie. L'épidémiologie de la fièvre Q animale est très complexe, le nombre important d'espèces susceptibles d'excréter la bactérie rend peu probable l'éradication de la maladie.

Elle repose sur l'utilisation de vaccins :

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]. Chlamyvax 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 Chlamyvax FQ@, contient la bactérie en phase II. Il est destiné aux ovins et aux caprins. Son indication est la prévention des avortements dus *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].

Conclusion :

La fièvre Q a un triple impact : sur la santé animale, en raison des troubles de la reproduction qui l'accompagnent, sur la santé publique car il s'agit d'une zoonose pouvant avoir de graves conséquences, et sur l'économie, entraînant des frais vétérinaires, des frais dus au taux de renouvellement augmenté, et un impact non négligeable sur la filière lait cru.

La dangerosité de *Coxiella burnetii* réside notamment dans ses exceptionnelles capacités de résistance dans le milieu, sa dispersion facile sur de grandes distances, et le fait que la dose infectante par voie aérienne est très faible.

La virulence varie selon les souches et l'état immunitaire de l'hôte, et elle peut entraîner des infections aiguës ou chroniques. Le réservoir principal est constitué par les ruminants, chez lesquels la bactérie peut persister longtemps, dans les nœuds lymphatiques, le tissu utérin ou mammaire. Les voies d'excrétion chez ces animaux sont connues, mais il persiste des interrogations quant aux modalités de cette excrétion, notamment sa cinétique et sa durée.

La voie de contamination majoritaire est la voie aérienne.

Enfin, dans le cadre du risque biologique provoqué, nous avons pu constater les difficultés pour acquérir et produire une grande quantité de bactéries. De plus, les résultats que nous obtenons soulèvent des questions quant à l'infectiosité de l'agent. Ainsi, faut-il peut-être nuancer le risque lié à la diffusion intentionnelle de *Coxiella burnetii* même si rien ne peut être affirmé à partir de notre seul modèle expérimental animal.

Références bibliographiques :

- (1)... Angelakis, E., & Raoult, D. (2010). Q Fever. *Veterinary Microbiology*, 140(3-4), 297-309
- (2)..... Heinzen RA Hackstadt T, Samuel JE; »"Developmental biology of coxiella burnetii." Trends Microbiolo, 7, (1999), 149-154
- (3)... Roest H.I.J, Tilburg J, Van der Hoek W, Vallema P, Van Zijderveld F.G, Klaassen C.H.W ,Raoult D, "the Q fever epidemic in the Netherlands: history, onset, response and reflection,"Epidemiol.Inf , 139, (2011), 1-12.
- (4)...Guatteo, R., Seegers , H ., A., Joly, A. and Beaudeau, F. Prevalence of coxiella burnetii infection in domestic ruminants: a critical review" et. Microbiology, (2010), 16 p.
- (5)... ANONYME (2004a) Fièvre Q : Rapport de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) sur l'évaluation des risques pour la santé publique et des outils de gestion des risques en élevage de ruminants. 88p.
- (6) ANONYME (2004b) Q fever. Organisation Mondiale de la santé animale (OIE). Manual of diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. Part II, Section II, Chap. II, 2.10 1178p
- (7) ARRICAU-BOUVERY N., SOURIAU A., MOUTOUSSAMY A., LADENISE K., RODOLAKIS A. (2001) Etude de l'excrétion de Coxiella burnetii dans un modèle expérimental caprin et décontamination des lisiers par le cyanamide calcique. 8ème Rencontres Recherches Ruminants, Paris : 153-156
- (8) CHARMER C, BEZIAUD E, BUZONI-GA [EL D, BOUT D., CALAMEL M., RUSSO P., PEPIN u, MALLEREAU MP., LENFANT D.. DUFOUR P. (1997) Enquête sero-épidémiologique sur les avortements Infectieux des caprins en région Poitou-Charentes _ Revue Méd_ Vet. , 148, 489-496
- (11)** Krauss, H., Weber, A., Appel, M., Enders, B., Isenberg, H. D., Schiefer, H. G., Slenczka, W., von Graevenitz, A., & Zahner, H. (2003). Bacterial Zoonoses. *Zoonoses: Infectious Diseases Transmissible from Animals to Humans*. (3rd ed., pp. 173-252). Washington, DC.: ASM press.

12 NORLANDER L. (2000) Q fever epidemiology and pathogenesis. *Microbes Infect.* 2 (4) : 417-424

(13) BAUMGARTNER W., DETTINGER H., SCHMEER N. (1993) Spread and distribution of *Coxiella burnetii* in C57BL/6J (H-2b) and Balb/cJ (H-2d) mice after intraperitoneal infection. *J. Comp. Pathol.* 108 : 165-184

(17) BERRI M., LAROUCAU K., RODOLAKIS A. (2000) 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) : 285-293

(18) MARRIE T. J. (1990) Q fever. A review. *Can. Vet. J.* 31 : 555-563

(20)...WEISS E., MOULDER. J.W. "Genus 3. *Coxiella*", *Bergey's Manual of systematic bacteriology*, vol. 1, (1984), .701-704. The Williams & Wilkins Co., Baltimore

(21) BILDFELL R. J., THOMSON G. W., HAINES D. M., MACEWEN B. J., SMART N. (2000) *Coxiella burnetii* infection associated with placentitis in cases of bovine abortion. *J. Vet. Diagn. Invest.* 12 : 419-425

(25) GROULADE P., GUELFI JE (1983) *Atlas d'hématologie et de cytologie du Chien et du chat*. Eds CNVSPA, Paris, 249 pp

(26) BRENNAN R. E., SAMUEL J. E. (2003) Evaluation of *Coxiella burnetii* antibiotic susceptibilities by Real-Time PCR assay. *J. Clin. Microbiol.* 41 : 1869-1874

(32) DORDAIN-BOUESNARD C. (2001) *Revue bibliographique et contribution à l'étude épidémiologique de la fièvre Q en région Rhône-Alpes*. Thèse Dr. Vet., Université Claude Bernard, Lyon, 208p

(33) DORDAIN-BOUESNARD C. (2001). *Revue bibliographique et contribution à l'étude épidémiologique de la fièvre Q en région Rhône-Alpes*. Thèse de Doctorat Vétérinaire, Université Claude Bernard, Lyon, 208 pp.

(34) ROUSSET E., RUSSO P., PEPIN M., RAOULT D. (2000) La fièvre Q : une zoonose encore mystérieuse. *Bull. GTV* (7) : 139-143

(36)...DURAND M.P., DURAND J.L. (1993). Fièvre Q. Epidémiologie et prophylaxie humaine et animale. Bull. Mens. Soc. Vet. Prat. de France, 77, 5, 269-297.

(37)··· DORDAIN-BOUESNARD C. (2001) Revue bibliographique et contribution à l'étude épidémiologique de la fièvre Q en région Rhône-Alpes. Thèse Dr. Vêt., Université Claude Bernard, Lyon, 208p

(39)... LANG GH- (1989) Are Cattle Significant Reservoirs of Coxiella _ response can. J. vet. Res. 53, 500-502

(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.

(42) EUZEBY J.P. Dictionnaire de bactériologie vétérinaire en ligne.

<http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/cc/coxiella.html>

(43)MAURIN M. , RAOUL I D. (Q fever Clin. Microbiol. Rev., 12, 518-553

(44) FOURNIER P.E., MARRIE T.J., RAOULT D. (1998). Minireview: diagnosis of Q fever. J. Clin. Microbiol., 36, 7, 1823-1834.

(45) Manuel of standards diseases not In the Code (page consultee le 02 octobre 2000) Chapter X.3. Q Fever Adresse URL http://www.Oie.int/jmorms/mmanualiA_tNJI11.htm

(46) MARRIE I J. (1990) Q fever. A review. Can. Vet. J. , 31, 555-563

(47) MARIINOV SP., NEIKOV P, POPOV GV. (1989) Experimental Q fever in sheep. Eur. J . Epidemiol., 5. 428-431 .

(48) MAURIN M., RAOUL i D. (1999) Q fever Clin. Microbiol. Rev., 12, 518-553

(49) HO T., HTWE K. K., YAMASAKI N., ZHANG G. Q, OGAWA M., YAMAGUCHI T., KUKUSHI H. , HIRAI K. (1995) Isolation of Coxiella burnetii from dairy cattle and ticks and some characteristics of the isolates in Japan. Microbiol. Immunol. 39 : 663-671

(52) MOORE JD , BARR BC. , DAFT BM. , O- CONNOR MT (1991) Pathology and Diagnosis of Coxiella burnetii Infection in a Goat Herd. vet. Pathoi , 28, 81-84

(55) OLILOY A , MASSOUMOU X, AKAKPO AJ.. DIENG M., SENE M. (1994) Epidémiologie des maladies abortives majeures des bovidés domestiques au Congo

enquête sérologique sur la brucellose, la Chlamydieuse et la fièvre Q Revue Med. Vet. , 145, 663-668

(60) JOUBERT L., FONTAINE M., BARTOLI M., GARRIGUE G. (1976). La fièvre Q ovine, zoonose d'actualité de type professionnel, rural et militaire.

(61) KAZAR J. (1996). Q fever. in: proceedings of V the International Symposium on Rickettsiae and Rickettsial diseases, Strara Lesna, Slovak Republic, 1-6 September 1996, 353-362. Rev. Med. Vet. 127, 3, 361-381.

(64) TAINTURIER D. (1987) Métrites en série chez la vache, provoquées par la fièvre Q. Recueil Med. Vet. 163 : 195-198

(65) STEIN A., RAOULT D. (1999) Pigeon pneumonia in Provence : a bird-borne Q fever outbreak. Clin.

(66) REHACEK J. (1993) Rickettsiae and their ecology in the Alpm region. Acta 37, 290-301

68... RIVIERE O (1988) Des normes vétérinaires « vestal » à la biologie clinique pratique Constance et inconstance du milieu intérieur. Edition du Fleuve, Lyon, 224 pp

(75) LORENZ H., JAGER C., WILLEMS H., BALGER G. (1998) 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 : 4234-4237

(80) MARRIE T.J. (1990). Q fever-a review. Can. Vet. J., 31, 8, 555-563.

(83) MAURIN M., RAOULT D. (1999). Q fever. Clin. Microbiol. Rev. 12, 4, 518-553

(84) MARRIE T. J. (1990) Q fever. A review. Can. Vet. J. 31 : 555-563

(88) MAURIN M., RAOULT D. (1999) Q Fever. Clin. Microbiol. Rev. 12 : 518-553.

(90) KARIM ABDELKADIR, "Séroprévalence des maladies abortives (Chlamydieuse et fièvre Q) chez les brebis ayant avortées dans la Wilaya de Sidi Bel-Abbes" MEMOIRE DE MAGISTER EN SCIENCES AGRO- VETERINAIRES, EOLE DOCTORALE : PRODUCTION, HYGIENE ET SANTE ANIMALE, OPTION MICROBIOLOGIE MEDICALE VETERINAIRE, Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire, (2014), 90 p

(91) FOURNIER, P.E., MARRIE, T.J., RAOULT, D. Diagnosis of Q fever. *J. Clin. Microbiol.*, 1998, 36, 1823-1834.

(25) PETER, O., DUPUIS, G., PEACOCK, M.G., *et al.* Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and complement fixation and indirect fluorescent-antibody tests for detection of *Coxiella burnetii* antibody. *J. Clin. Microbiol.*, 1987, 25, 1063-1067

(93) MÜHLEMANN K., MATTER L., MEYER B., SCHOPFER K. (1995) Isolation of *Coxiella burnetii* from heart valves of patients treated for Q fever endocarditis. *J. Clin. Microbiol.* 33 : 428-431

(94) OLIVIER H. R. (1963) Les diagnostics microbiologiques (1ère partie). *Traité de biologie appliquée*. Librairie Maloine, Paris : 753

(95) OKABAYASHI T., HASEBE F., SAMUI K. L., MWEENE A. S., PANDEY S. G., YANASE T., MURAMATSU Y., UENO H., MORITA C. (1999) Short report : prevalence of antibodies against spotted fever, murine typhus, and Q fever rickettsiae in humans living in Zambia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 61 (1) : 70-72

(96) OLIVIER H. R. (1963) Les diagnostics microbiologiques (1ère partie). *Traité de biologie appliquée*. Librairie Maloine, Paris : 753

(103) PETIT V. (2003) Fièvre Q (*Coxiella burnetii*) et élevage ovin allaitant dans le département des Bouches-du-Rhône : enquête épidémiologique. Thèse Dr. Vet., Université Claude Bernard, Lyon, 156p

(106) RANSOM S. E., HUEBNER R. J. (1951) Studies on the resistance of *Coxiella burnetii* to physical and chemical agents. *Am. J. Hyg.* 53 : 110-119

(109) RAOULT D., LAURENT J. C., MUTILLOD M. (1994) Monoclonal antibodies to *Coxiella burnetii* for antigenic detection in cell cultures and in paraffin-embedded tissues. *Am. J. Clin. Pathol.* 101 : 318-320

(110) RODOLAKIS A. (2001). La fièvre Q passe souvent inaperçue. *Sem. Vét.*, 1012.

- (111) Malosse, N. "La fièvre Q : risque zoonosique", Thèse en Médecine Vétérinaire, Université de Lyon, (2008), 118 p.
- (112) RODOLAKIS A. (1994). Chlamydiose et fièvre Q : agents d'avortements et zoonoses ? Point Vet., 26, 845-850.
- (113) RAOULT D., BROUQUI P. (1998) Les rickettsioses. Monographie de l'encyclopédie médico-chirurgicale. Elsevier ed. Paris: 23-55
- (114) ROUSSET E., RUSSO P., PEPIN M., RAOULT D. (2000). La fièvre Q, une zoonose encore mystérieuse. Bull. Group. Tech. Vet., 7, 59-63.
- (115) ROUSSET E., EON L., RUSSO P., PEPIN M., AUBERT M. (2002). La fièvre Q : épidémiologie d'une zoonose. Bull. Group. Tech. Vét., 17, 9-15.
- (116) ROUSSET E., EON L., RUSSO P., PEPIN M., AUBERT M. (2002). La fièvre Q : épidémiologie d'une zoonose. Bull. Group. Tech. Vét., 17, 9-15.
- (117) ROUSSET E., RUSSO P., PEPIN M., RAOULT D. (2001). Epidémiologie de la fièvre Q animale. Situation en France. Méd. Mal. Infect., 31, 2, 233-246.
- (118) To, H., Htwe, K.K., Kako, N., Kim, H.J., Yamaguchi, T., Fukushi, H. and Hirai, K. "Prevalence of Coxiellaburnetii infection in dairy cattle with reproductive disorders", The Journal of Veterinary Medical Science, 60 (7), (1998), 859-861
- (119) RODOLAKIS A. (2004) Agents abortifs des ruminants et santé publique. Un vaccin en phase I protégerait mieux contre la fièvre Q. Point Vet. 2004, Vol. 35 (244) : 12-13
- (121) ROUSSET E., RUSSO P., PEPIN M., RAOULT D. (2000) La fièvre Q : une zoonose encore mystérieuse. Bull. GTV (7) : 139-143
- (122) ROUSSET E., RUSSO P., PEPIN M., RAOULT D. (2001) Epidémiologie de la fièvre Q animale. Situation en France. Med. Mal. Infect. 31, suppl. 2 : 233-246
- (126) SANCHIS R. (1982) Diagnostic direct des avortements infectieux des petits ruminants. Rev. Med. Vet. 133 : 351-356
- (127) SANFORD E., JOSEPHSON G., MACDONALD A. (1994) Coxiellaburnetii (Q fever) abortion storms in goat herds after attendance at an annual fair. Can. Vet. J. 35 : 376-378

- (129) SCOTT G. H., WILLIAMS J. C. (1990) Susceptibility of *Coxiella burnetii* to chemical disinfectants. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 590 : 291-296.
- (132) STEIN A., RAOULT D. (1992b) A simple method for amplification DNA from paraffinembedded tissues. *Nucleic Acids Res.* 20 : 5237-5238
- (133) STEIN A., RAOULT D. (1992a) Detection of *Coxiella burnetii* by DNA amplification using PCR. *J. Clin. Microbiol.* 30 : 2462-2466
- (134) WOLDEHIWET Z., AITKEN I.D. (1993). Coxiellosis (Q fever) in : WOLDEHIVET Z., RISTIC M. (eds). Rickettsial and Chlamydial diseases of domestic animals. Pergamon Press, .Oxford, 131-151.
- (135) WOLDEHIWET Z., AITKEN I.D. (1993). Coxiellosis (Q fever) in : WOLDEHIVET Z., RISTIC M. (eds). Rickettsial and Chlamydial diseases of domestic animals. Pergamon Press,.Oxford, 131-151.
- (136) Barlow, J., Rauch, B., Welcome, F., Kim, S.G., Dubovi, E., Schukken, Y. "Association between *Coxiella burnetii* shedding in milk and subclinical mastitis in dairy cattle." *Veterinary research* 39(3), (2008), 23p.
- (137) To, H., Htwe, K.K., Kako, N., Kim, H.J., Yamaguchi, T., Fukushi, H., Hirai, K., "Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in dairy cattle with reproductive disorders." *The Journal of Veterinary Medical Science* 60(7), (1998), 859-861
- (141) ARRICAU-BOUVERY N., SOURIAU A., MOUTOUSSAMY A., LADENISE K., RODOLAKIS A. "Etude de l'excrétion de *Coxiella burnetii* dans un modèle expérimental caprin et décontamination des lisiers par le cyanamide calcique. " 8ème Rencontres Recherches Ruminants, Paris , (2001), 153-156
- (144) Bildfell, R.J., Thomson, G.W., Haines, D.M., Mc Ewen, B.J., Smart, N. "Coxiella burnetii infection is associated with placentitis in cases of bovine abortion. " *J Vet Diagn Invest* 12(5), (2000), 419-425
- (146) Hansen, M.S., Rodolakis, A., Cochonneau, D., Agger, J.F., Christoffersen, A.B., Jensen, T.K., Agerholm, J.S. "Coxiella burnetii associated placental lesions and infection level in parturient cows". *Vet J*, 190(2), (2011), 135-139.

- (147) Muskens, J., Wouda, W., vonBannisseht-Wijismuller, T., van Maanen, C. "Prevalence of Coxiellaburnetii infections in abortedfetusesand stillborncalves," VetRec, 170(10), (2012),4 p.
- (148)Van Moll, P., Baumgartner, W., Eskens, U., Hanichen, T.,"Immunocytochemicaldemonstration of Coxiellaburnetiiantigen in the fetal placenta of naturallyinfectedsheep and cattle". J CompPathol109(3), (1993).295-301.
- (149) Moeller, R.B., Jr. "Causes of caprine abortion: diagnostic assessmentof 211 cases (1991-1998)". J VetDiagnInvest 13(3), (2001),265-270
- (150) Moore, J.D., Barr, B.C., Daft, B.M., O'Connor, M.T. "Pathology and diagnosis of Coxiellaburnetii infection in agoatherd. " VetPathol 28(1),(1991), 81-84.
- (152) VAN MOLL P., BAUMGARTNER W. (1993) Immunocytochemical demonstration *Coxiella burnetii* antigen in the fetal placenta of naturally infected sheep and cattle. J. Comp. Pathol. 109 : 295-301
- (155) WAAG D., CHULAY J., MARRIE T., ENGLAND M., WILLIAMS J. (1995) Validation of an enzyme immunoassay for serodiagnosis of acute Q fever. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 14 : 421-427
- (156) Stein A et Raoult D, "Q feverendocarditis." EurHeart J, 16 (suppl B), (1995), 19-23.
- (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.
- (168). Med'Vet. "Le recueil des spécialités usage vétérinaire", Med'Com, (2012), 250-361.
- (215) OFFICE INTERNATIONAL DES EPIZOOTIES. (Page consultée le 19 août 2007). Interfaces WAHID et Handistatus II, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.oie.int>.