الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Master

en

Médecine vétérinaire

THEME

Séroprévalence de l'agent de la fièvre Q *Coxiella burnetii* chez l'espèce ovine en Algérie.

Présenté par :
Mr LARAB Azzedine

Soutenu publiquement, le 22 novembre 2020 devant le jury :

Mme TENNAH Safia	Professeur (ENSV)	Présidente
Mme BOUABDELLAH Ryhan	MCB (ENSV)	Examinatrice
Mme AZZAG Naouelle	MCA (ENSV)	Promotrice

2019-2020

Remerciements

Avant toute chose, je tiens à remercier Dieu le tout puissant qui m'a donné la force d'achever ce travail.

Un immense merci à ma promotrice, Dr AZZAG, pour son aide, son soutien moral, sa disponibilité, ses précieux conseils, ses encouragements et surtout pour sa gentillesse et sa patience.

Au Dr TENNAH Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury. Pour sa gentillesse et sa disponibilité.
Hommages respectueux.

Au Dr BOUABDELLAH pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'examiner ce modeste travail. Pour sa gentillesse et sa disponibilité.
Hommages respectueux.

A l'institut pasteur pour avoir accepté de lire mes résultats.

Je réserve une pensée particulière à tous les enseignants de l'ENSV qui ont su me donner une formation didactique et appréciable durant mon cursus.

Je ne terminerai pas sans adresser mes vifs remerciements à toutes les personnes qui ont œuvré, de près ou de loin, à la réalisation de ce document.

Dédicaces

Rien n'est aussi beau à offrir que le fruit d'un labeur qu'on dédie du fond du cœur à ceux qu'on aime et qu'on remercie, en exprimant la gratitude et la reconnaissance durant toute notre existence.

Je dédie ce modeste travail

À mon cher père Arezki qui a sacrifié sa vie et son temps pour que je sois ainsi, à l'homme qui m'a aidé à apprendre le plus possible. Je m'incline humblement pour témoigner ici mon profond amour et ma reconnaissance illimitée.

À ma chère mère Rezkia HAMITI qui m'a donné un jour la lumière de la vie, à la femme la plus respectueuse et la plus noble, à celle qui a beaucoup souffert pour le bonheur de ses enfants.

À ces très chers parents pour leur soutien moral, leurs encouragements infinis et pour m'avoir permis d'atteindre ce niveau.

Que Dieu me les garde.

À mes grands-parents Malek, Bachir, Louiza, Taoues.

À mes frères Malek et Massinissa.

À mes soeurs Louiza, Radia et EL Djida.

À mes nièces Massilia, Sara, Liticia, Lina.

À mes neveux Yakoub, Abderahmane.

À mes chères tantes en particulier Ouarda, Hakima, Djida, Rahima, Habiba, Salima, Saliha, Ourida.

À mes chers oncles en particulier Rezak et Mouhammed.

À mes cousines Mounia et Mélissa.

À tous les membres de la famille LARAB et HAMITI.

À mes chers amis, aux personnes qui ont partagé mes plus beaux jours, en signe d'amitié, d'amour, tendresse, respect et aide aux moments les plus opportuns…que notre amitié dure à jamais.

Déclaration sur l'honneur

Je soussigné LARAB Azzedine, déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature.

Table des matières

Liste des figures.

Liste des tableaux.

Liste des abréviations.

Résumé et mots-clés.

INTRODUCTION……..p1

CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.

I. Etude de la bactérie *Coxiella burnetii*…….p3
I.1. Historique…….p3
I.2. Taxonomie et systématique……..…….p4
I.3. Morphologie et culture……..p5
I.3.1. Morphologie…….p5
I.3.2. Culture et isolement…….……...…….....….p6
I.3.2.1. Inoculation à un animal de laboratoire…….p6
I.3.2.2. Culture sur œuf embryonné…….……p6
I.3.2.3. Culture sur cellules……...…p6
I.4. Structure antigéniques……...……p7
I.4.1. Variation de phases……..……...……p7
I.4.2. Pouvoir immunogène……p8
I.4.2.1. Immunité humorale…….……..p8
I.4.2.2. Immunité cellulaire...……...……p8
I.5. Cycle de développement……p8
I.6. Résistance……...……...…p10

II. Étude de la Fièvre Q…….....p11
II.1. Pathogénie et signes cliniques……p11
II.1.A. Chez l'homme……p11
II.1.A.1. Pathogénie……p11
II.1.A.2. Signes cliniques……p12
II.1.A.2.1. Fièvre Q aigue……..p12
II.1.A.2.2. Fièvre Q chronique……...p12
II.1.B. Chez l'animal…….…….....p13
II.1.B.1. Pathogénie…….……p13
II.1.B.2. Signes cliniques……p14
II.1.B.2.1. Infection expérimentale……...p14
II.1.B.2.2. Infection naturelle……p14
II.2. Lésions……..p15

III. Epidémiologie animale……p16
III.1. Distribution géographique et séroprévalence……...p16
III.2. Hôtes, réservoirs et vecteurs……....p20
III.3. Facteurs de risque……p22

III.3.1. Chez les ruminants domestiques……..p22
III.3.1.1. Au niveau du troupeau……..p22
III.3.1.2. Au niveau individuel……..…p23
III.3.2. Chez le chat……..p24
III.3.3. Chez le chien……p24
III.4. Cycle de transmission…….…...……..p24

IV. Diagnostic……p26
IV.1. Diagnostic direct……..p27
IV.1.1. Bactérioscopie……..p27
IV.1.2. Immunohistochimie……p27
IV.1.3. Polymerasechainreaction (PCR)……..p27
IV.2. Diagnostic indirect……...p28
IV.2.1. Fixation du complément……..p28
IV.2.2. Enzyme LinkedImmunosorbentAssay (ELISA)……..p29
IV.2.3. Immunofluorescence indirecte……p29
IV.2.4. Microagglutination…….……..p30

V. Traitement et prophylaxie……..p30
V.1. Traitement……...p30
V.2. Prophylaxie……p31
V.2.1. Prophylaxie sanitaire……p31
V.2.2. Prophylaxie médicale……p33

CONCLUSION……...p35

CHAPITRE II : PARTIE EXPERIMENTALE.

I. Matériels et méthodes……..……..p37
I.1. La population et prélèvements……..p37
I.2. Matériels……p37
I.3. Technique du screening et lecture des lames……p38
I.4. Lecture des lames……..p40
I.5. Titrage……p40

II. Résultats……p40

III. Discussion……p41

Conclusion générale……p44

Perspectives et recommandations……...p45

Références bibliographique

Liste des figures

Figure 1: Classification de *Coxiella burnetii* (106)……...……p3

Figure 2 : micrographie de C. Burnetii (51,127)……..….....p4

Figure 3 : Les différentes formes de Coxiella burnetiisous microscopie électronique, a). SCV, b). LCV, c). LCV arborant des formes SDC (59)…….…….....p5

Figure 4 : schéma récapitulatif des étapes principales du cycle de C. burnetii (101)……....p8

Figure 5 : Résistance de *Coxiella burnetii* dans les matières virulentes (59)……p9

Figure 6 : Evolutions de l'infection à *Coxiella burnetii* chez l'homme (101)……..…….p10

Figure 7 : répartition géographique de la fièvre Q (59)……..…p15

Figure 8 : schéma représentant le cycle de transmission de Coxiella burnetii (56)……...p24

Figure 9 : diversité des réservoirs et voies de transmission possibles de l'agent de la fièvre Q (59)…….……p25

Figure 10 : Graphe en secteur représentant la séroprévalence de *Coxiella burnetii* chez l'espèce ovine……..p41

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau comparatif des formes de C. burnetii (53, 77, 78, 81, 101, 123)……..p4

Tableau 2 : tableau comparatif des deux phases antigéniques de *Coxiella burnetii* (40,85, 104, 116, 120)…….p6

Tableau 3 : Organes cibles de Coxiella burnetii (59)……p12

Tableau 4 : Séroprévalence de la fièvre Q en Afrique (2,14, 15, 39, 44, 48, 73, 96, 113)...p16

Tableau 5 : Séroprévalence de la fièvre Q en Asie (43, 45, 50, 94, 112, 119, 128, 129, 130)…….……p17

Tableau 6 : Séroprévalence de la fièvre Q au Moyen Orient (1, 9, 20, 111)……p17

Tableau 7 : Séroprévalence de la fièvre Q en Amérique (13, 21, 25, 28, 41, 42, 66, 68, 69, 80, 97, 107, 109, 124, 131)…….……..p18

Tableau 8 : Séroprévalence de la fièvre Q en Europe (8, 17, 19, 54, 70, 72, 89, 115, 121, 126)…….p19

Tableau 9 : Barème de lectures des lames d'immunofluorescence……...p40

Liste des abréviations

°C	Degré Celsius.
Ac	Anticorps.
ADN	Acide désoxyribonucléique.
ARN	Acide ribonucléique.
C. burnetii	Coxiella burnetii.
DI	Dose infectante.
EFSA	Autorité européenne de sécurité des aliments.
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.
HEL	fibroblastes embryonnaires de poumon humain.
IFN γ	Interféron gamma.
IL	Interleukine.
INRA	Institut national de la recherche agronomique.
JEL	Jours en lait.
Kg	Kilogramme.
LCV	Large Cell Variant.
LPS	Lipopolysaccharide.
mg	milligramme.
nm	nanomètre.
OIE	Organisation mondiale de la santé animale.
PCR	Polymerase Chain Reaction.
pH	potentiel Hydrogène.
SCV	Small Cell Variant.
SDC	Small dense cell.
Taq polymerase	Thermus aquaticus polymérase.
TNF	Tumour Necrosis Factor.
µm	Micromètre.

Résumé

Cette étude vise à explorer la séroprévalence de *Coxiella burnetii* chez l'espèce ovine en Algérie. Une enquête épidémiologique a été menée sur 15 moutons. Les sérums ont été prélevés chez des mâles puis ont été testés par la technique d'immunofluorescence indirecte pour détecter les anticorps circulants chez les ovins. Les résultats ont montrés une séropositivité de 40% (6/15) pour la fièvre Q. Ces résultats révèlent que l'infection par la fièvre Q est présente en Algérie chez les ovins qui pourraient constituer un réservoir de la bactérie pour d'autres espèces animales et pour l'homme. Des mesures doivent être prises pour réduire la propagation et le risque zoonotique.

Mots clés : Fièvre Q, *Coxiella Burnetii*, Zoonose, Epidémiologie, Ovins, Séroprévalence.

Abstract

This study aims to explore the seroprevalence of *Coxiella burnetii* in the ovine species in Algeria. An epidemiological survey was carried out on 15 sheep. The sera were collected from males and then tested using the indirect immunofluorescence technique to detect circulating antibodies in sheep. The results showed a seropositivity of 40% (6/15) for Q fever. These results reveal that the Q fever infection is present in Algeria in sheep which could constitute a reservoir of the bacteria for other animals species and humans. Measures must be taken to reduce the spread and zoonotic risk.

Keywords: Q fever, *Coxiella Burnetii*, Zoonosis, Epidemiology, Sheep, Seroprevalence.

ملخص

تهدف هذه الدراسة إلى استكشاف الانتشار المصلي لبكتيريا *Coxiella burnetii* في أنواع الأغنام في الجزائر. تم إجراء مسح وبائي على 15 رأسًا من الأغنام. تم جمع الأمصال من الذكور ثم اختبارها بتقنية الفلورة المناعية للكشف عن الأجسام المضادة المنتشرة في الأغنام. أظهرت النتائج إيجابية مصلية بنسبة 40٪ (15/6) لحمى Q ، وأظهرت هذه النتائج أن الإصابة بحمى Q موجودة في الجزائر عند الأغنام والتي يمكن أن تشكل مستودعاً للبكتيريا للأنواع الأخرى. الحيوانات والبشر. يجب اتخاذ تدابير للحد من انتشار ومخاطر الأمراض الحيوانية المنشأ.

الكلمات المفتاحية: حمى Q ، كوكسيلا بورنيتي ، الأمراض الحيوانية المنشأ ، علم الأوبئة ، الأغنام ، الانتشار المصلي.

INTRODUCTION

Les zoonoses sont des maladies infectieuses transmissibles entre les animaux vertébrés et les humains. Leur importance est principalement liée au danger qu'elles représentent pour la santé humaine. Selon l'organisation mondiale de la santé, chaque année, les zoonoses touchent 14 millions de personnes. Elles peuvent avoir un impact économique et social considérable en empêchant la production efficace d'aliments d'origine animal et en créant un obstacle au commerce international des animaux et des produits d'origine animale (83).

La fièvre Q due à Coxiella burnetii est une zoonose cosmopolite qui a pu être isolé chez toutes les espèces du règne animal notamment les arthropodes, oiseaux, reptiles, nombreux mammifères ainsi que l'homme. On rapporte que la source de contamination majeure pour l'homme provient des ruminants domestiques (69).

L'infection chez les animaux est souvent inapparente. En général, les symptômes sont dominés par des troubles de la reproduction et des avortements (67). Chez l'homme l'infection peut être asymptomatique pour 60 % des patients, comme elle peut être symptomatique et induire une forme aigue caractérisée par un syndrome pseudo-grippal, une pneumonie et une hépatite, ou évoluer parfois vers une forme chronique (39,68, 101).

La transmission peut se faire directement de façon verticale et horizontale ou indirectement en inhalant des poussières contaminées, en ingérant des matières contaminées et par le biais des arthropodes. Cependant, la transmission orale et vectorielle par les tiques ont été décrites chez les animaux alors qu'elles restent controversées chez l'homme (67).

Nos connaissances sur la maladie restent insuffisante et nécessite de nouvelles recherches. L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a récemment souligné la nécessité d'évaluer objectivement les paramètres épidémiologiques pertinents (tels que, les taux de transmission au sein du troupeau, le taux de propagation entre les troupeaux et le taux de transmission de la maladie depuis les populations animales vers l'homme) et l'efficacité des options de contrôle de l'infection à Coxiella burnetii dans les populations des ruminants domestiques (34).

En Algérie, la bactérie a été identifiée chez l'homme et l'animal mais la connaissance de sa réelle prévalence ainsi que son impact économique et sanitaire restent incomplète. Dans cette optique, j'ai effectué cette étude pour mettre en évidence la présence ou l'absence de l'infection par *coxiella burnetii* chez l'espèce ovine à l'aide de la technique sérologique d'immunofluorescence indirecte.

CHAPITRE I :

SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.

I. Etude de la bactérie Coxiella burnetii :

I.1. HISTORIQUE :

C'est en 1935 que le biologiste australien Edward Holdbrook Derrick a décrit La fièvre Q au Queensland (Australie) pour la première fois. Cette maladie porte le nom de ''Q fever'' en raison de la difficulté de son diagnostic et de son étiologie (Q pour query qui veut dire question) (29,82).

En 1937, après avoir reçu par le Dr Derrick des échantillons de sang de patients malades, les docteurs Burnet et Freeman ont inoculé le sang infecté à des cobayes puis réussi à mettre en évidence la bactérie à partir de coupes histologiques réalisées sur la rate de souris qui semblait être une rickettsie au primer abord et l'ont donc nommé *Rickettsia burnetii* (19).

Simultanément aux États-Unis, Gordon Davis (bactériologiste Américain) se rend près de la crique du bassin du Nine Mile pour étudier des tiques Dermacentor qui semblaient induire une maladie fébrile chez certains rongeurs. Il a donc décidé de reproduire cela expérimentalement sur des cobayes. Les symptômes obtenus ne ressemblaient pas à ceux de la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses due à *Rickettsia rickettsii* (26,27).

Herald Rea Cox (bactériologiste américain) a montré en 1936 que l'agent pathogène avait les mêmes caractéristiques que celles d'une Ricketsie et d'un virus. L'agent infectieux fut alors appelé *Rickettsia diaporica* après que Cox réussit à le cultiver sur des œufs embryonnés (26,27).

En 1938, le Dr Rolla Eugene Dyer contaminé accidentellement au laboratoire par des échantillons de *Rickettsia diaporica*, inocule son propre sang sur des cobayes et met en évidence l'agent étiologique sur des coupes de leur rates. Étant au courant des travaux australiens le Dr Dyer a émis l'hypothèse qu'il s'agit du même agent étiologique qui a causé la maladie fébrile dans les deux pays et a donc demandé au Dr Burnett de lui envoyer des échantillons de rates infectés par *Rickettsia burnetii* afin de comparer les deux agents mis en évidence. L'immunité croisée alors retrouvée a confirmé son hypothèse (83).

Ce n'est qu'en 1948 que Cornelius Becker Philip (entomologiste américain) parvient enfin à bien différencier l'agent de la fièvre Q des autres Rickettsia, il créé alors une nouvelle famille de bactéries : les *Coxiella* et donne à l'agent responsable de la fièvre Q le nom de : *Coxiella Burnetii* en référence à Macfarlane Burnett et Herald Cox (82,95).

En 1960, quelques cas sont signalés dans l'Est algérien au cours de la guerre d'indépendance (53).

I.2. Taxonomie et systématique :

Coxiella burnetii a longtemps fait partie de la famille des Rickettsiaceae, de l'ordre des Rickettsialex en raison des nombreuses propriétés qu'elles partagent, tel que le fait de ne pas être cultivable sur un milieu axénique et qu'elles soient isolées à partir de tiques (137).

Cependant, des études phylogénétiques basées sur l'analyse de la fraction 16S de l'ARN ribosomal ont permis d'exclure *Coxiella burnetii* de l'Ordre des Rickettsiale, et de l'inclure dans l'embranchement des gammaProteobacteria, ordre des Legionellales, famille des Coxiellaceae. Alors que le genre Rickettsia appartient au groupe alpha des Proteobacteria, famille des Rickettsiaceae (67).

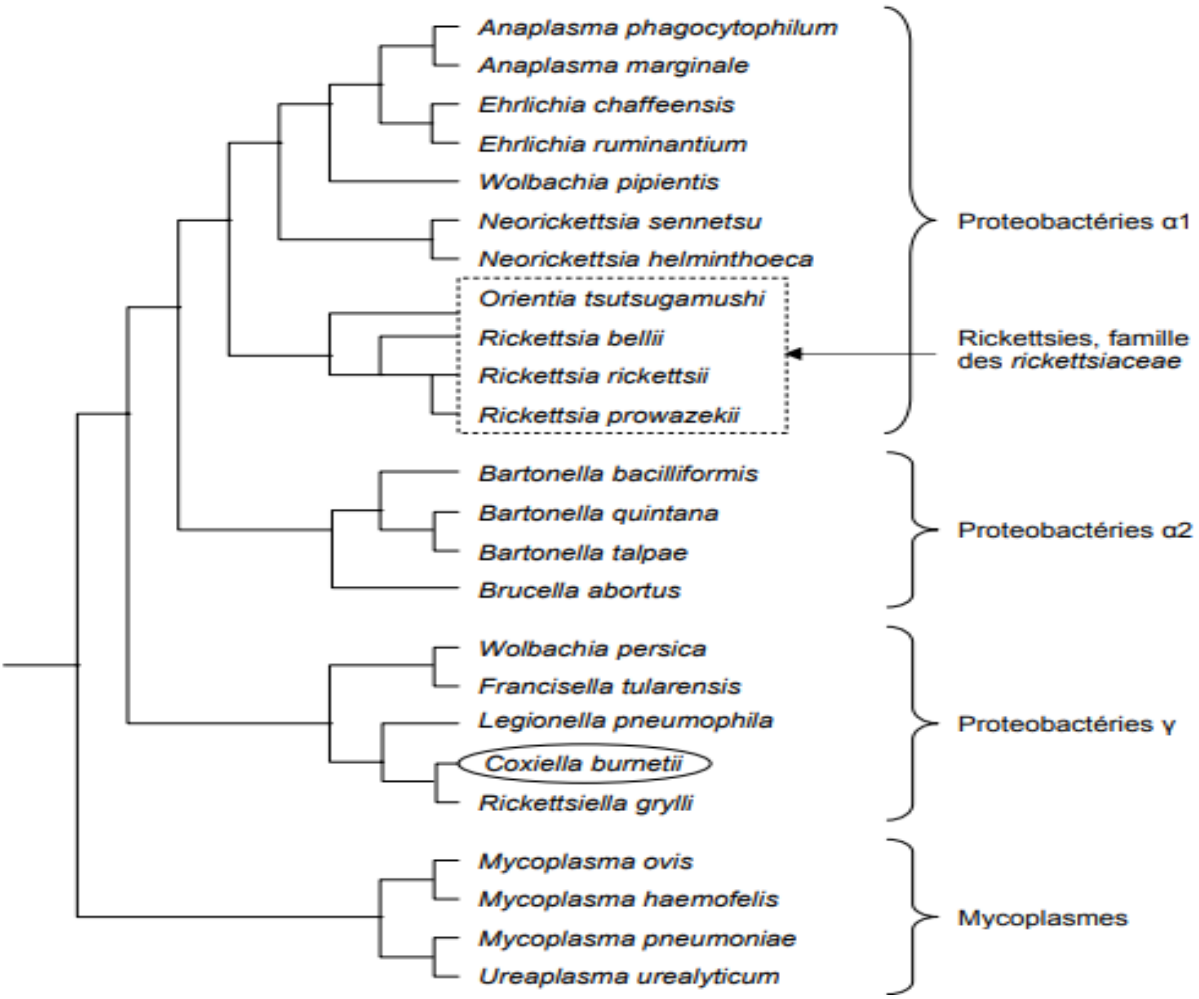


Figure 1: Classification de *Coxiella burnetii* (115).

I.3. Morphologie et culture:

I.3.1. Morphologie:

Coxiella burnetii est une bactérie aérobie stricte, immobile, intracellulaire obligatoire, dont la taille varie de 0,2 à 0,4 µm de largeur sur 0,4 à 1 µm de longueur (59,142).

Figure 2 : micrographie de C. Burnetii (59,142).

Deux formes de cellules ont été révélées lors d'une analyse ultra structurale de *Coxiella burnetii*, sous microscopie électronique à transmission, une forme dite SCV, pour « Small-CellVariants », et une forme dite LCV pour « Large-Cell Variants ». Il existe également une forme de pseudospore dite SDC «small dense cell» (67).

Forme morphologique	Large cell variant	Small cell variant	Small dense cell
Type de forme	Forme végétative	Forme extracellulaire	Pseudo-spore
Formation	A partir des SCV, après activation dans un phagosome acidifié	Condensation des LCV (ou à partir des SDC ?)	Compartimentation des LCV ? Rôle des amibes ?
Multiplication	Division binaire transversale	Division binaire asymétrique	Absente ?
Taille	2 µm	0.2 à 0.5 µm	< 0.2 µm
Résistance	Très faible	Elevée	Elevée
Métabolisme	Elevé	Très faible	Très faible ?
Rôle	Dissémination dans l'organisme	Transmission	Résistance dans le milieu extérieur, existence controversée

Tableau 1 : Tableau comparatif des formes de C. burnetii (61, 85, 86, 89, 110, 138).

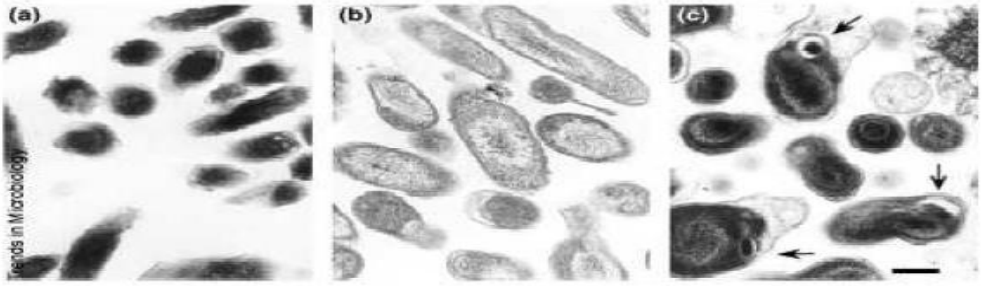


Figure 3 : Les différentes formes de Coxiella burnetiisous microscopie électronique, a). SCV, b). LCV, c). LCV arborant des formes SDC (67).

I.3.2. Culture et isolement :

I.3.2.1. Inoculation à un animal de laboratoire :

On inocule un broyat de tissus infectés à un cobaye et on laisse incuber pendant 21 jours puis on prélève son sérum pour rechercher les anticorps anti-*Coxiella burnetti*. Si l'analyse sérologique (recherche d'anticorps) s'avère positive le cobaye est sacrifié pour prélever une suspension de sa rate et l'inoculer sur cellules (67).

I.3.2.2. Culture sur œuf embryonné :

On utilise des œufs Specific Pathogen Free. On inocule un broyat de tissus infectés dans la membrane vitelline. La multiplication de la bactérie dans l'embryon provoque sa mort en 7-14j. La membrane vitelline est alors prélevée puis broyée pour isoler le germe. Cette technique prend beaucoup de temps et très couteuse nécessitant un inoculum important (67).

I.3.2.3. Culture sur cellules :

Cette technique nécessite des cellules HEL (fibroblastes embryonnaires de poumon humain).La mise en évidence du germe se fait en 24 à 48 heures, en utilisant l'immunofluorescence ou la coloration. Pour effectuer cette technique les prélèvements doivent être peu contaminés (67).

Important :

La culture de *Coxiella burnetii* se fait dans des laboratoires de type 3 vu que l'OIE classe la bactérie parmi les pathogène du groupe 3 (67).

I.4. Structure antigéniques :

I.4.1. Variation de phases :

C'est le changement de la structure du LPS (facteur de virulence majeur) qui détermine la variation antigénique de *Coxiella burnetii*.

La phase I, correspondant à la phase « smooth », présente un LPS complet qui masque entièrement les protéines de surface ce qui bloque la fixation des anticorps, expliquant alors d'une part sa virulence et sa persistance dans l'hôte et d'autre part sa résistance au complément. Cette phase est peu immunogène (46, 93, 129, 135).

La phase II, correspondant à la phase « rough », est dotée d'un LPS non complet, rendant la bactérie moins virulente et exposé au système du complément. Cette phase est fortement immunogène (93, 113, 129, 135).

La variation de phase est irréversible, qui selon certains auteurs passe par des phases intermédiaires en allant de la phase I vers la phase II. En raison de la variation de composition du LPS, la réponse sérologique aux antigènes des 2 phases diffère (67).

Phase antigénique	Phase I	Phase II
Correspondance chez les Entérobactéries	Phase Smooth	Phase Rough
Elimination par l'hôte	difficile	Rapide
Obtention	IN VIVO Forme infectieuse isolée chez tous les animaux	IN VITRO Forme obtenue sur œuf embryonné ou sur culture cellulaire
Utilisation sous forme vaccinale	Chez l'Homme	Chez l'animal
Efficacité du vaccin	100 à 300 fois supérieure au vaccin phase II	Mauvaise
Durée de la protection	Au moins 5 ans	2 à 6 mois environ

Tableau 2 : tableau comparatif des deux phases antigéniques de *Coxiella burnetii* (46,93, 113, 129, 135).

I.4.2. Pouvoir immunogène :

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

I.4.2.1. Immunité humorale:

Il y'a production d'Ac anti-phase II précoces, puis anti-phase I tardifs, spécifiques et protecteurs pendant la phase I et production que d'Ac anti-phase II précoces et peu protecteurs pendant la phase II (82). Le rôle de cette immunité demeure peu connu. Il parait qu'elle stimule l'immunité cellulaire pour l'élimination de la bactérie (90, 142).

I.4.2.2. Immunité cellulaire :

Responsable du contrôle de l'infection (une souris saine va plus rapidement venir à bout de l'infection « 14jours » qu'une souris athymique « 60 jours ») (57).

Les lymphokines sécrétées par les cellules T sensibilisées chez l'hôte (interleukines ''IL'', tumor necrosis factor ''TNF'', interféron γ ''IFN γ'',…) vont activer les monocytes THP-1, qui à leur tour inhibent la réplication bactérienne. Cependant, les *Coxiella* phase I stimulent leur internalisation dans les macrophages et diminuent leur réponse aux cytokines, notamment IFN γ (91).

L'intensité de la réponse de type THP-1 chez l'hôte détermine L'élimination de l'agent pathogène : plus celle-ci est importante, meilleure est l'élimination (91).

I.5. Cycle de développement :

La fixation de la forme SCV sur les récepteurs de la cellule cible varie selon la phase antigénique : récepteur CR3 pour les bactéries en phase II, facilement éliminés par le système phagolysosomal, et récepteurs apparentés aux intégrines pour les bactéries en phase I (ce qui explique que seules les bactéries en phase I soient infectieuses) (67).

Cette fixation permet la formation des pseudopodes par modification de l'organisation des filaments d'actine afin d'assurer la phagocytose de l'agent pathogène par les macrophages (67).

Après pénétration dans la cellule, les SCV retardent la fusion du phagosome avec les lysosomes pour permettre l'acidification de ce dernier. Une fois le pH est égale à 5,5, la forme SCV s'active et se transforme en LCV. On observe alors une formation de plusieurs phagolysosomes qui à leur tour se rassemblent en une vacuole unique grâce à la synthèse de protéines de *Coxiella burnetii* encore inconnues (67).

Les LCV ont alors la possibilité de se proliférer et donner des pseudo-spores SDC. La forme SCV est ensuite obtenue à partir de deux mécanismes : soit par développement de la SDC ou par condensation de la forme LCV. Celle-ci est alors libérée par destruction de la cellule hôte, ou par exocytose (67).

Le milieu acide est le milieu favorable pour la multiplication de *Coxiella burnetii* avec un métabolisme optimal en pH compris entre 4.7 et 5.2. La multiplication prend environ 20 heures pour s'effectuer. Les bactéries n'endommageant pas les cellules infectées (3, 84).

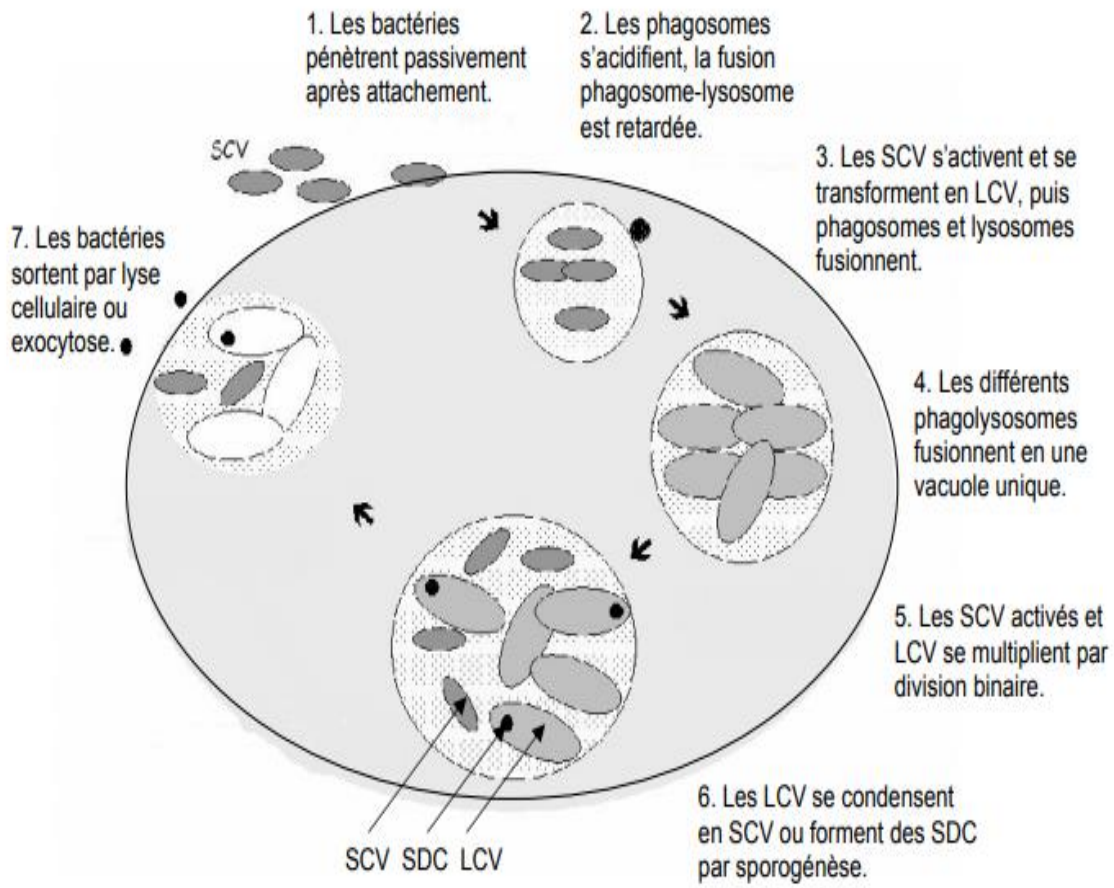


Figure 4 : schéma récapitulatif des étapes principales du cycle de C. burnetii (110).

I.6. Résistance :

La forme SDC ainsi que la paroi épaisse de la forme SCV confèrent à *Coxiella burnetii* une grande résistance dans le milieu extérieur: plus de 5 mois dans le sol, 4 à 6 mois dans le sang séché, jusqu'à deux ans dans les déjections de tiques, 50 jours dans l'urine desséchée, 30 jours dans le lait desséché et dans la viande (25).

Coxiella burnetii présente également une importante résistance aux agents physicochimiques : elle survit une heure à 60°C dans le lait, 30 minutes à 63°C, 15 secondes à 70°C et deux ans à -20°C. Elle résiste également aux désinfectants usuels aux concentrations habituelles (formol à 0,5%, phénol à 1%, hypochlorite à 0,5%, ammoniums quaternaires) (10, 114, 121).

Elle est cependant détruite par l'acide chlorhydrique à 0,5%, la chaux chlorée à 2%, l'éther (41), le formol à plus de 5% (65), l'eau oxygénée à 5% (92), l'eau de Javel entre 1 et 2% et par les traitements de pasteurisation (62,8°C pendant 30 minutes ou 71,7°C pendant 15secondes) (13, 90).

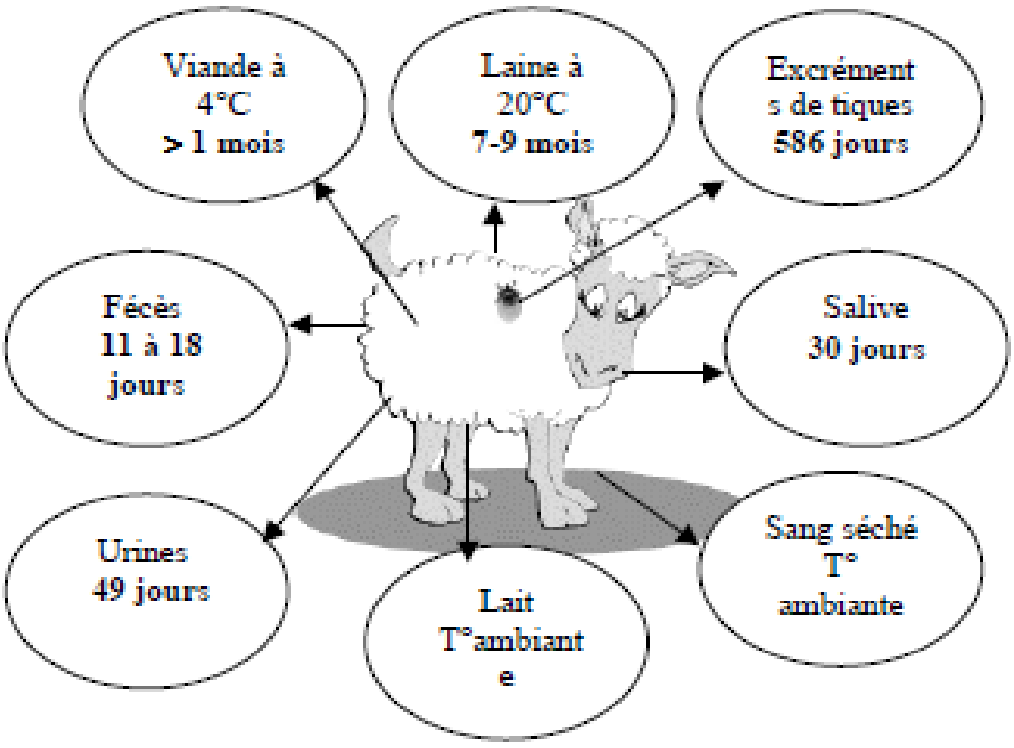


Figure 5 : Résistance de *Coxiella burnetii* dans les matières virulentes (67).

II. ÉTUDE DE LA FIÈVRE Q:

II.1. Pathogénie et signes cliniques :

II.1.A. Chez l'homme :

II.1.A.1.Pathogénie :

Le pouvoir pathogène de *Coxiella burnetii* est très important, il suffit d'une bactérie pour induire la maladie chez l'homme (30).

La durée d'incubation est en moyenne de 3 semaines et dépend étroitement de l'inoculum (71). Les manifestations cliniques semblent dépendre de la voie de pénétration. Une contamination par aérosols provenant de chats infectés a induit des pneumonies chez les patients en Nouvelle Ecosse (72). Cependant, dans d'autres pays d'Europe, l'ingestion de lait cru a plutôt été responsable d'une hépatite granulomateuse chez les patients (37). La bactérie se propage par voie sanguine pour atteindre les poumons, le foie, la moelle osseuse, la rate et le tractus génital femelle (83).

L'immunité cellulaire responsable du contrôle de l'infection est parfois insuffisante pour venir à bout de l'agent infectieux, ce qui peut alors provoquer des complications, telles que des méningoencéphalites, myocardites, péricardites, avortements... (83,110).

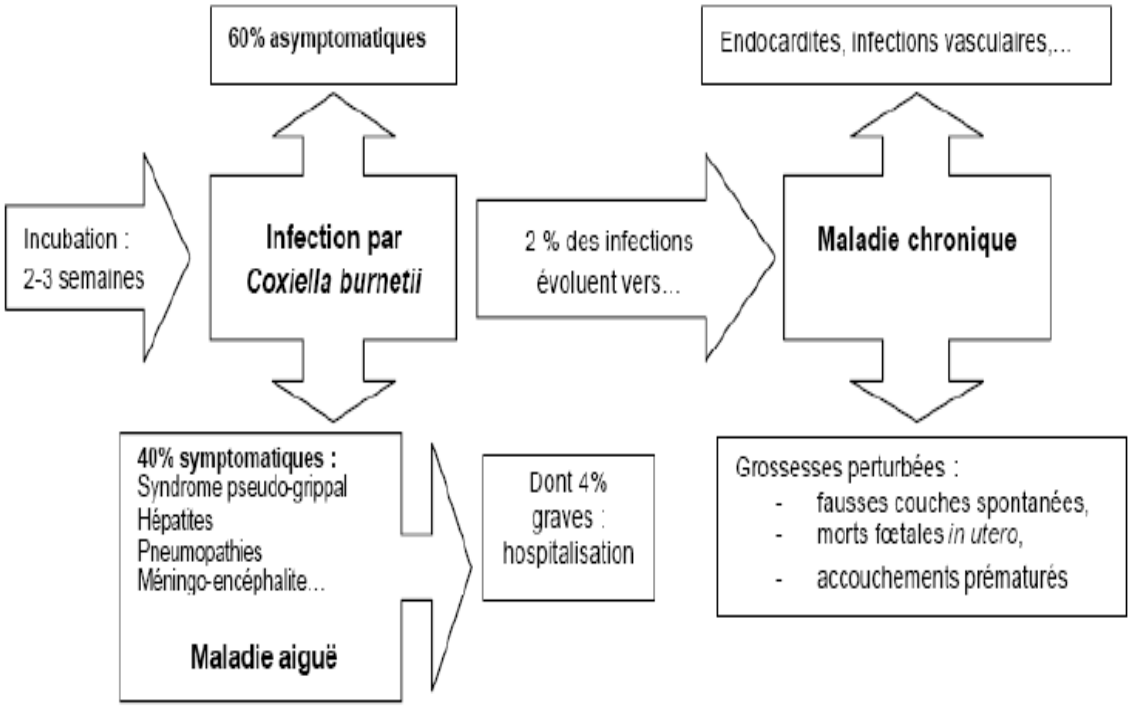


Figure 6 : Evolutions de l'infection à *Coxiella burnetii* chez l'homme (110).

II.1.A.2. Signes cliniques :

L'infection peut être symptomatique pour 40 % des patients et induire la forme aigue de la fièvre Q, comme elle peut être asymptomatique (68).

II.1.A.2.1. Fièvre Q aiguë :

Les manifestations cliniques de la maladie sont très variables, elles différent selon le pays voire même la région. Certains auteurs expliquent cela par la variabilité de la souche, la spécificité de l'hôte et la voie d'infection. Trois expressions majeures sont décrites: (110)

Syndrome pseudo-grippal : Rencontré le plus souvent, cette forme est accompagnée par des céphalées et d'une fièvre modérée à sévère >40°C. Elle est plus longue chez les sujets âgés et semble être plus fréquente chez les femmes (39, 101).

La pneumonie : en moyenne les patients sont plus âgés que ceux qui présentent le syndrome pseudo-grippal. C'est une forme bénigne qui se caractérise par de la fièvre, des anomalies auscultatoires mineure et d'une toux non productive. Dans certains cas on peut avoir une détresse respiratoire Les symptômes durent de 10 à 90 jours avec un % de mortalité qui va de 0.5 à 1.5% (39, 101).

L'hépatite : En général, les patients sont plus jeunes que dans les autres expressions. Trois formes majeures sont rencontrées : une hépatite infectieuse avec hépatomégalie ; une hépatite granulomateuse avec une fièvre prolongée ; une hépatite asymptomatique (39, 101).

Autres manifestations : on décrit également certaines formes plus rares telles que : myocardites, péricardites, méningites, méningo-encéphalites... (39, 101).

II.1.A.2.2. Fièvre Q chronique :

Les femmes enceintes, les patients atteints de valvulopathies cardiaques ou anomalies vasculaires et les immunodéprimés sont les plus à risque (36, 101, 102).

L'endocardite est le symptôme le plus rencontré (40). On observe également un taux important et persistant d'Ac du à une bactériémie permanente (35). Les ostéomyélites, hépatites chroniques chez des alcooliques, pseudo-tumeurs spléniques ou pulmonaires, infection de drain ventriculo-péritonéal sont rarement retrouvés (40, 73).

II.1.B. Chez l'animal :

II.1.B.1.Pathogénie :

Coxiella burnetii envahit préférentiellement les organes de la sphère génitale, à savoir l'utérus, le placenta et le tissu mammaire. Les monocytes et les macrophages sont les cellules cibles. La dose infectante est très faible, avec une DI50 comprise entre 0,5 et 2 (67).

Coxiella burnetii se multiplie dans les cellules cibles sans les détruire et donc provoque une infection persistante, entraînant une excrétion parfois durable (67).

Organes cibles	Espèces	Type d'infection	Méthodes de mise en évidence
Placenta	Chèvre	naturelle	Coloration de Stamp et culture sur oeuf embryonné
		expérimentale	Immunohistochimie
	Chèvre et Brebis	naturelle	PCR
			Immunohistochimie
	Brebis	expérimentale	Microscopie électronique
		naturelle	Sérologie sur souris inoculées avec un broyat de tissus infectés et coloration
	Vache Laitière	naturelle	Immunohistochimie
			Sérologie sur souris inoculées avec un broyat de tissus infectés et coloration
			PCR
	Homme	naturelle	Sérologie sur souris inoculées avec un broyat de tissus infectés et coloration
Utérus gravide	Souris	expérimentale	Immunohistochimie
Tractus génital			
Mamelle	Vache Laitière	naturelle	Sérologie sur souris inoculées avec un broyat de tissus infectés et coloration
NL iliaques, rétrommamaires et scapulaires	Génisse	expérimentale	Sérologie sur souris inoculées avec un broyat de tissus infectés
NL	Souris	expérimentale	Immunohistochimie
Rate			
Moelle osseuse	Homme	naturelle	PCR
	Souris	expérimentale	Immunohistochimie
Valves cardiaques	Homme	naturelle	Coloration
Mésentère	Souris	expérimentale	Immunohistochimie

Tableau 3 : Organes cibles de Coxiella burnetii (67).

II.1.B.2. Signes cliniques :

II.1.B.2.1. Infection expérimentale :

En 1973, 12 génisses âgées de huit à 11 mois ont été expérimentalement infectées par voie intradermique à l'INRA de Tours. Deux phases cliniques ont alors été observées :

- Une phase aiguë : caractérisée par une hyperthermie, anorexie, pneumonie et une guérison clinique 7 jours après l'infection (67).

- Une phase chronique : généralement caractérisée par des troubles de la reproduction, notamment : avortements, stérilités... (67).

Les mêmes symptômes ont été observés après inoculation du germe chez les ovins (79).
Une autre étude a été menée sur des chèvres gestantes qui ont reçu un inoculum de *Coxiella burnetii* montre que la plupart avortent quelle que soit la dose inoculé. Chez le fœtus le poumon est l'organe le plus infecté (75).

L'infection expérimentale des souris et cobayes témoigne que le tableau clinique varie selon la voie d'infection : l'inoculation intranasale révèle des troubles respiratoires, tandis que des lésions hépatique, splénique et pulmonaire ont été observées lors de l'inoculation par voie intrapéritonéale. Des poils ébouriffés et une léthargie caractérisent également ces animaux, on peut même parfois noter des mortalités (60, 75).

II.1.B.2.2. Infection naturelle :

Presque toutes les espèces animales peuvent recevoir la bactérie dans leur organisme et l'excréter. Cependant, l'infection demeure souvent inapparente (70). En général, les symptômes sont dominés par des troubles de la reproduction et des avortements (67).

Chez les petits ruminants on observe un taux d'avortements élevé au dernier mois de gestation, des mises bas prématurées et la naissance d'agneaux et chevreaux chétifs (108, 109).

Néanmoins, les avortements peuvent parfois être très précoces chez la chèvre (avant le centième jour de gestation) et passer inaperçu (108, 113). Les gestations suivantes ne sont pas

perturbées, sauf lors de mort fœtal, rétention placentaire ou surinfection bactérienne (108, 109).
On observe chez le fœtus avorté : des pétéchies sur la peau des membres, sur la tête, le cou et des œdèmes sous cutanés (108).

On ne retrouve pas de phénomène de latence chez la chèvre, ni chez la brebis, contrairement chez les bovins (latence pendant plusieurs années) (113).

Pareil pour les autres espèces, l'avortement est ce qui caractérise majoritairement la maladie chez les bovins, celui-ci survient à partir de 6 mois de gestation (25). Occasionnellement on peut avoir des pneumonies (108).

Bien que les complications soient très rares (108), les métrites et les troubles de la reproduction sont fréquents et semblent précéder l'apparition des avortements. Les métrites souvent aigues peuvent malgré tout être chroniques et survenir après une parturition et une délivrance normales ou après une rétention placentaire ou un avortement (25).

En général, le fœtus expulsé est mort au huitième mois, il peut être expulsé vivant mais n'est pas viable car il présente souvent une faiblesse, anorexie, dysenterie et déshydratation puis, parfois, pneumonie et arthrite. Si on n'instaure pas un traitement intensif l'évolution vers la mort est rapide (25). *Coxiella burnetii* semble provoquer :

Chez le chien : une bronchopneumonie, fièvre, diarrhée hémorragique, mortinatalité (21).

Chez le cheval : une gastroentérite, rhinite catarrhale, conjonctivite et des troubles pulmonaires (21).

Chez le phoque commun : placentite (63).

Chez les oiseaux domestiques : faiblesse, perte de poids (21).

II.2. Lésions :

En étudiant les lésions placentaires, on peut mettre en évidence, macroscopiquement, un placenta oedématié, parfois autolysé. Les cotylédons apparaissent souvent normaux (67).

En revanche, les zones intercotylédonaires peuvent être oedématiées et épaissies, avec parfois un exsudat jaunâtre. Le chorion quant à lui, peut être épaissi et plissé (67).

Microscopiquement, on peut observer une placentite, une vasculite placentaire mise en évidence par une hyperhémie, ou encore une thrombose (67).

L'avorton est souvent normal, mais en raison du délai entre la mort du foetus et l'avortement, il peut parfois être autolysé ou momifié. On peut quelquefois observer une congestion du foie (67).

III.Epidémiologie animale :

III.1. Distribution géographique et séroprévalence :

La fièvre Q a été mise en évidence dans le monde entier mise à part la Nouvelle Zélande et l'Antarctique (44, 68, 91, 113). C'est une maladie à déclaration obligatoire aux États-Unis, elle est inscrite sur la liste B de l'OIE (67).

Les données épidémiologiques sur la répartition et la prévalence de *Coxiella burnetii* sont rares, cela s'explique par le peu d'intérêt porté à l'infection animal vu la multiplicité des réservoirs et la faible incidence économique chez les animaux de rente (67).

Figure 7 : répartition géographique de la fièvre Q (67).

Afrique :

Prévalence en Afrique	Afrique du Sud (45, 81)	Algérie (2)	Côte d'Ivoire (17)	Cap Vert (18)	Malawi (126)	Sénégal (17)	Tanzanie (51)	Zimbabwe (55, 81, 105)
Bovin	8%	10.6%	/	/	5%	/	13%	39%
Ovin	/	/	/	/	/	/	17%	/
Caprin	/	/	/	/	/	/	14%	10%
Chien	/	/	8%	/	/	12%	/	15%
Chat	2%	/	/	/	/	/	/	/
Rat noir et souris	/	/	/	44%	/	/	/	/
Antilope bubale de Coke	/	/	/	/	/	/	44%	/
Topi	/	/	/	/	/	/	38%	/
Babouin	/	/	/	/	/	/	20%	/
Gazelle de Thomson	/	/	/	/	/	/	15%	/
Impala	/	/	/	/	/	/	15%	/
Gnou	/	/	/	/	/	/	9%	/

Tableau 4 : Séroprévalence de la fièvre Q en Afrique (2,17, 18, 45, 51, 55, 81, 105, 126).

Asie :

Prévalence en Asie	Corée (58)	Inde (52, 103, 143, 144)	Japon (50, 58, 132, 145)	Sri Lanka (125)
Bovin	/	20 à 30 %	29 à 47 %	/
Ovin	/	17 à 40 %	/	/
Caprin	/	10 à 40 %	/	/
Chien	/	14%	/	59%
Chat	9%	/	14 à 32 %	/
Volaille	/	13%	2 à 6 %	/
Porc	/	15%	0%	/
Noctuelle	/	17%	/	/
Musaraigne	/	4%	/	/
Chauve-souris	/	14%	/	/
Rat	/	14%	/	/
Serpent	/	30%	/	/
Mainate	/	27%	/	/
Pigeon	/	9%	/	/
Hirondelle	/	3%	/	/
Perroquet	/	23%	/	/

Tableau 5 : Séroprévalence de la fièvre Q en Asie (50, 52, 58, 103, 125, 132, 143, 144, 145).

Moyen Orient :

Prévalence au Moyen Orient	Emirats Arabes Unis (1)	Iran (12)	Oman (122)	Turquie (23)
Bovin	/	/	/	6%
Ovin	/	/	100%	10%
Caprin	/	/	52%	/
Dromadaire	8%	/	/	/
Pigeon sauvage	/	8%	/	/

Tableau 6 : Séroprévalence de la fièvre Q au Moyen Orient (1, 12, 23, 122).

Amérique :

Prévalence en Amérique	Canada (31, 47, 49, 74, 76)	Etats-Unis (16, 24, 28, 77, 88, 106, 117, 139, 146)	Mexique (120)
Bovin	24%	3 à 38%	10 à 28%
Ovin	3 à 41%	10 à 16%	40%
Caprin	3 à 17%	24 à 42%	35%
Chien	0%	48 à 66%	/
Chat	19 à 24%	9%	/
Lièvre d'Amérique	45%	/	/
Cheval	/	26%	/
Cerf-mulet des montagnes Rocheuses	/	10%	/
Cerf-mulet du nord	/	0%	/
Cerf-mulet de Californie	/	4%	/
Ours noir	/	6%	/
Coyote + renard	/	63%	/
Cerf axis	/	66%	/
Daim	/	32%	/
Cerf à queue Noire	/	57%	/
Mouflon	/	80%	/
Rongeurs sauvages ''15espèces''	/	3%	/
Oiseaux ''33 espèces''	/	20%	/

Tableau 7 : Séroprévalence de la fièvre Q en Amérique (16, 24, 28, 31, 47, 49, 74, 76, 77, 88, 106, 117, 120, 139, 146).

Europe :

Prévalence en Europe	Albanie (22)	Allemagne (62, 141)	Bulgarie (80)	Croatie (98)	Espagne (128)	Italie (11, 20, 78)	Royaume-Unis (136)
Bovin	8%	8%	10%	16%	18%	4 à 22%	/
Ovin	10%	1%	20%	/	/	45 à 53%	/
Caprin	10%	/	10%	/	77%	/	/
Chien	/	/	59%	26%	/	1%	/
Volaille	/	/	6%	/	/	/	/
Mouflon	/	/	7%	/	/	/	/
Renard	/	/	7%	/	/	/	/
Pie bavarde	/	/	27%	/	/	/	/
Pigeon ramier	/	/	11%	/	/	/	/
Ours	/	/	/	9%	/	/	/
Rat sauvage	/	/	/	/	/	/	7 à 53%

Tableau 8 : Séroprévalence de la fièvre Q en Europe (11, 20, 22, 62, 78, 80, 98, 128, 136, 141).

III.2.Hôtes, réservoirs et vecteurs:

L'agent infectieux responsable de la fièvre Q *Coxiella burnetii* a pu être isolé chez toutes les espèces du règne animal notamment les arthropodes, oiseaux, reptiles,nombreux mammifères tels que les lagomorphes, carnivores domestiques et sauvages, rongeurs, marsupiaux, ongulés domestiques et sauvages... etc (69).

Le rôle de tous ces hôtes dans la dissémination et le maintien de la bactérie reste mal connu. Les chercheurs supposent que les réservoirs naturels de la bactérie soient les animaux sauvages tandis que les animaux domestiques correspondent plutôt à des réservoirs secondaires. Cependant, on rapporte que la source de contamination majeure pour l'homme provient des ruminants domestiques et plus accessoirement des chats, chiens et lapins (69).

Certains de ces hôtes se comportent non seulement comme réservoir mais aussi comme des vecteurs et favorisent alors la propagation de l'agent étiologique entre les individus réceptifs humains ou animales de façon directe ou indirecte (en contaminant l'environnement) (69).

L'habitude alimentaire d'un hôte peut faire de lui un vecteur potentiel, par exemple : les oiseaux charognards peuvent se contaminer en se nourrissant de carcasse ou de placenta infectés et disséminent ainsi la bactérie (69), tout comme les mouches qui peuvent également se contaminer par leur comportement alimentaire se nourrissant sur des fèces et carcasses infectées (69).

Coxiella burnetii a également été isolée à partir de nombreuses espèces de tiques (*Dermacentor andersoni*, *Haemaphysalis humerosa*, *Hyalomma aegyptium*, *H. asiaticum*, *Ixodes holocyclus*, *Ornithodoros hermsi*, *O. moubata*). Leur rôle de vecteur reste peu connu, il parait qu'elles peuvent assurer le maintien et la propagation de la bactérie en devenant porteuses après leur passage sur un hôte infecté et puis en la transmettant à d'autres hôtes réceptifs et répondant la bactérie dans l'environnement par leur fèces. Une transmission trans-ovarienne de la bactérie a été démontrée chez la tique *Dermacentor andersoni* et suspectée chez d'autres espèces de tiques ce qui assure le transfert de celle-ci sur plusieurs générations sans qu'il y'ai obligation d'infecté une hôte. D'autres arthropodes tels que les mouches, les poux, les mites participent en partie à la survie et au maintien de *Coxiella burnetii* dans l'environnement (64).

Le milieu extérieur constitue un réservoir important du fait de l'existence de nombreux vecteurs mécaniques comme : le foin, la laine, la paille, le lisier... etc (32, 114).

III.3.Facteurs de risque:

III.3.1.Chez les ruminants domestiques:

III.3.1.1. Au niveau du troupeau :

De nombreux éléments entrent en jeux dans le maintien et la propagation de la bactérie au sein d'un élevage, ceux-ci peuvent être contrôlés par les méthodes de régie représentées par les différentes techniques d'élevage assurant la gestion du troupeau à l'exception de la géolocalisation de l'élevage et les conditions météorologiques. Parmi ces facteurs de risque on retrouve : (69).

Le type d'élevage :

La séroprévalence à *Coxiellaburnetti* semble être plus élevée dans les élevages bovins laitiers que dans les élevages de boucherie, on explique cela par l'influence du facteur âge (les bovins laitiers sont en général plus âgés que ceux de boucherie vu que ces derniers sont abattus précocement) ainsi que le facteur régie de l'élevage (les animaux des élevages laitiers vivent dans un contact très étroit ce qui explique la facilité de dispersion de l'agent pathogène entre eux rendant la gestion du troupeau compliqué, contrairement aux animaux de boucherie qui sont élevés à l'extérieur et qui mettent bas en solitaire) (69).

La provenance :

Il se trouve qu'un troupeau dans lequel on a introduit de nouveaux individus externe à la population originale possède une plus grande séropositivité à *Coxiella burnetii* qu'un troupeau dont la population n'a subit aucune modification par apport de nouveau individu externe (69).

L'espèce et la race :

Les caprins semblent être plus prédisposé à l'infection par *Coxiella burnetii* que les ovins et les bovins. En ce qui concerne la prédisposition racial, Plusieurs études sur des bovins laitiers ont rapporté que la séropositivité est bien plus supérieure chez la race Holstein que chez les autres races bovines laitières (69).

Le type de stabulation :

Il existe trois types de stabulation (libre, mixte, entravée), ce paramètre est important car il influe sur la circulation des animaux dans la ferme ainsi que sur le contacte de ceux-ci entre

eux et avec leur environnement. En effet, on observe une séropositivité plus importante dans les élevages à stabulation libre que ceux à stabulation entravée. Cela est justifié par le fait que les animaux en stabulation libre sont en contacte non seulement entre eux mais aussi avec leur environnement ce qui favorise la dissémination de la bactérie (69).

La gestion de la reproduction :

Les élevages ayant recours à l'insémination artificielle semblent être plus à risque de développer une infection à *Coxiella burnetii* que les élevages ayant recours à la saillie naturelle. Cependant, le risque est moindre si celle-ci est pratiquée par un technicien d'insémination artificielle. La raison de cette corrélation positive entre la séropositivité à *Coxiella burnetii* et la pratique de l'insémination artificielle est liée aux méthodes de régie et aux pratiques d'hygiènes (69).

Les parcs de mise bas conçus pour isoler les femelles lors de la parturition et éviter le contact des autres animaux de l'élevage avec le fœtus, placenta et les liquides fœtales qui peuvent potentiellement être infectés peut devenir un facteur de risque si l'hygiène n'est pas respectée (69).

Contact avec d'autres espèces animales :

La présence d'autres espèces animales telles que les carnivores domestiques (chats, chiens) les pigeons, les tiques, les rongeurs et aussi les ruminants domestiques (ovins, bovins, caprins) au sein de l'élevage augmente le risque de l'infection car elles jouent un rôle ans le maintien et la pérennité du cycle infectieux de *Coxiella burnetii* (69).

Vecteur mécanique :

L'équipement de la ferme, l'alimentation ainsi que les professionnels et les visiteurs constituent une source d'infection non négligeable (69).

III.3.1.2. Au niveau individuel :

Age :

La majorité des études menées montrent que la séropositivité à l'agent étiologique de la fièvre Q augmente avec l'âge, car plus l'animal est âgé, plus sa durée d'exposition est grande et donc plus le risque de contamination augmente (69).

Stade de gestation et de lactation :

Chez les ovins et les caprins, le risque d'infection augmente vers la fin de gestation ou la période péripartum. Chez les bovins aucune relation entre la séropositivité à *Coxiella burnetii* et le stade de gestation n'a pu être montré (69).

Une étude au sein d'un élevage de vaches laitières a rapporté une faible relation entre la séropositivité à *Coxiella burnetii* et le nombre de jours en lait depuis la mise bas (JEL= élément utilisé pour évaluer le stade de lactation). Cependant, ils ont constaté que le risque augmente lors de JEL plus élevé (69).

III.3.2. Chez le chat :

Le risque de l'infection du chat est déterminé par son activité, un chat domestique est moins exposé au milieu extérieur et est donc plus protégé qu'un chat errant (64).

Une étude australienne montre que les chats d'élevage sont plus à risque que les chats errants et domestiques vu les parturitions fréquentes dans ces élevages qui favorisent la contamination (64).

III.3.3. Chez le chien :

La chasse, le contact avec les femelles gestantes et les animaux de fermes tels que les ruminants domestiques sont des facteurs qui favorisent l'infection du chien à *Coxiella burnetii* ce qui explique alors pourquoi les chiens en liberté sont plus séropositives que les chiens domestiques (64).

III.4. Cycle de transmission:

Il est difficile d'élaborer un cycle précis représentant la transmission et la propagation de *Coxiella burnetii* entre les hôtes du fait de l'existence de différentes voies de transmission (direct et indirect) et de la multiplicité d'hôtes ainsi que des matières virulentes.

La transmission directe peut se faire soit de façon verticale par passage de la bactérie de la mère au fœtus (Chez les tiques on parle de transmission transstadiale et transovarienne) ou de façon horizontale par voie transcutanée et par voie sexuelle (112, 113, 127, 130, 131).

La transmission indirecte peut s'effectuer par voie pulmonaire en inhalant des poussières contaminées (35, 68), par voie digestive en ingérant des matières contaminés tels que : le lait, le fromage fermier, le placenta, la paille, la viande… etc (33, 113, 131), ou par le biais des arthropodes notamment les tiques (33, 35, 54, 112, 114, 130). Cette modalité de transmission est plus importante du fait de la résistance de la bactérie dans le milieu extérieur (142).

Il se trouve que les ruminants représentent la source d'infection principale de l'homme que ce soit par contact direct ou indirect (64), les carnivores domestiques quant à eux sont rarement incriminés (l'activité prédatrice du chat étant plus active que celle du chien fait qu'il soit plus probable qu'un chat contamine l'homme plutôt qu'un chien le fasse). La transmission interhumaine existe mais elle est exceptionnelle (64).

La contamination de l'homme via l'ingestion de lait de chèvre et de vache contaminé est peu fréquente. Cependant, le lait de brebis n'est pas concerné vu que ce ruminant excrète peu la bactérie dans son lait. Parfois la contamination via le lait ne fait qu'augmenter le taux d'anticorps sans que la personne exposée ne développe la maladie (64).

Certains chercheurs pensent qu'il existe deux cycles différents, l'un domestique via les animaux de rente et de compagnies, l'autre sauvage effectué par la faune locale. Les tiques semblent jouer un rôle dans le maintien des deux cycles et lient entre eux (69).

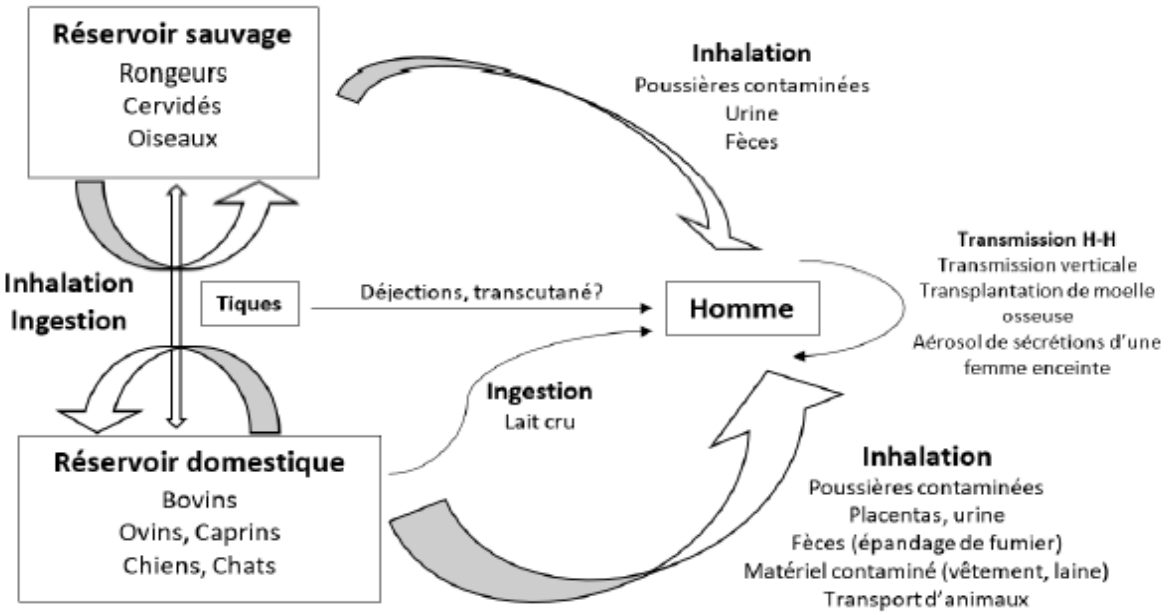


Figure 8 : schéma représentant le cycle de transmission de Coxiella burnetii (64).

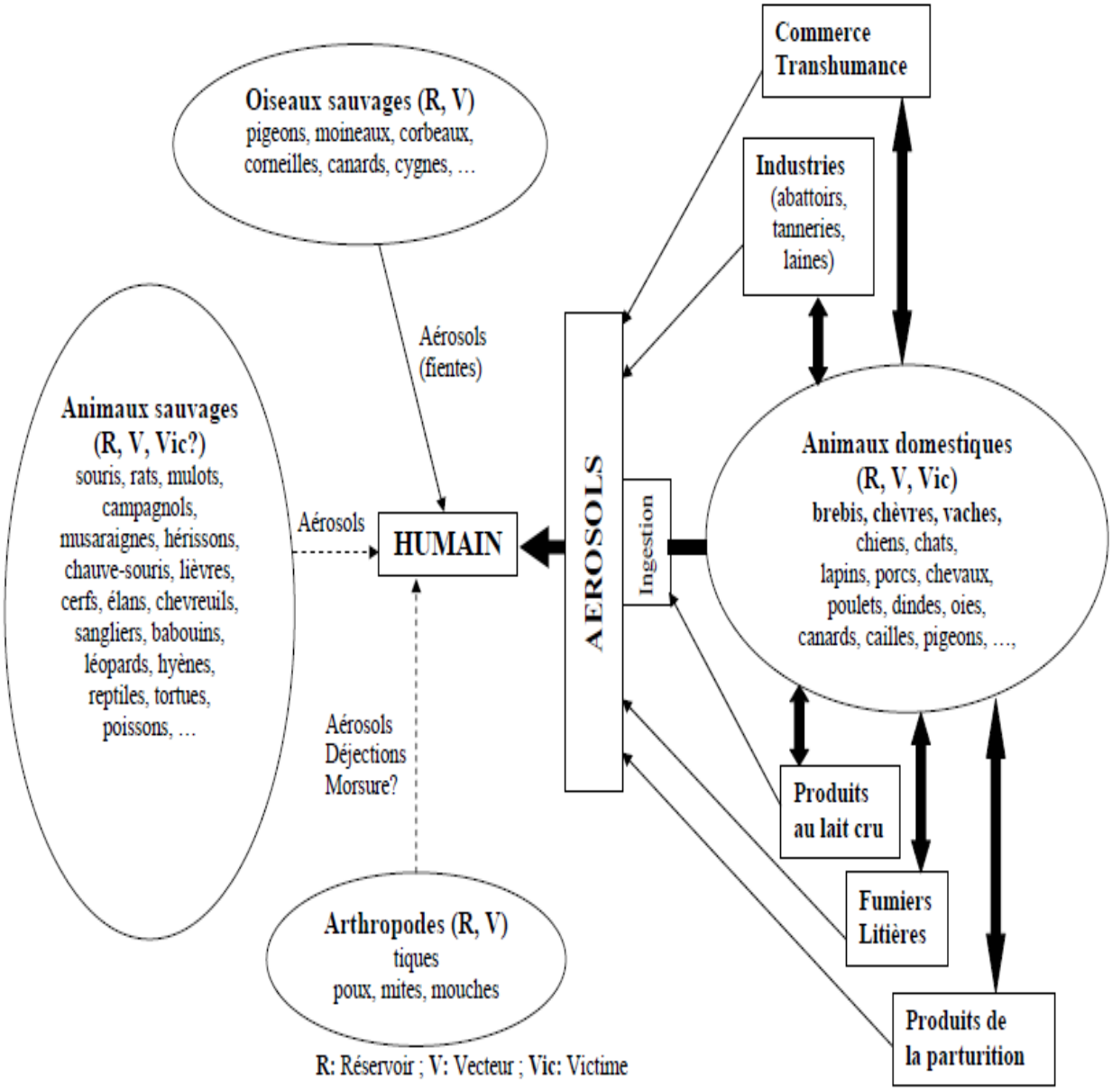


Figure 9 : diversité des réservoirs et voies de transmission possibles de l'agent de la fièvre Q (67).

IV. Diagnostic :

Du fait de l'absence de symptôme pathognomonique de l'infection par *Coxiella burnetii*, la confirmation de la maladie ne peut se faire qu'en effectuant des tests au laboratoire. Actuellement, de nombreuses méthodes ont été mises au point pour le diagnostic de la fièvre Q. Ces dernières peuvent être directes visant à identifier la bactérie elle-même ou ses composantes comme elles peuvent être indirectes en recherchant à détecter la réponse immunitaire de l'hôte (67).

IV.1. Diagnostic direct :

IV.1.1.Bactérioscopie :

Pour effectuer cette technique on doit avoir un prélèvement stérile avec lequel on réalise un frotti. Vu la propriété acido-alcoolo-résistant de *Coxiella burnetii* de nombreuses colorations peuvent être utilisé mais la plus fréquente est la coloration de stamp. Après cela le frotti sera placé sous microscope à immersion (x 500 au minimum), la bactérie apparait alors sous forme de coccobacille ou de fin bâtonnet intracellulaire ou dispersé sur le calque, rouge sur fond bleu ou vert (67).

Cette méthode est rapide, facile à réaliser et non onéreuse mais elle est non spécifique car on peut facilement confondre *Coxiella burnetii* avec *Chlamydophila abortus* ou *Brucella abortus* (67).

IV.1.2. Immunohistochimie :

Cette méthode permet de mettre en évidence les antigènes d'un agent infectieux au sein d'un tissu en utilisant des anticorps spécifiques. La liaison anticorps-antigène provoque une réaction histochimique visible sous lumière ultra-violette (69). Cette technique est plus spécifique que la bactérioscopie (67).

IV.1.3.Polymerase chain reaction (PCR) :

La PCR est une technique de réplication ciblée in vitro, elle permet d'obtenir à partir d'un petit échantillon d'importante quantité d'ADN spécifique de longueur définie. Il s'agit de réaliser une succession de réplications d'une matrice double brin d'ADN en utilisant des amorces spécifiques (69).

Pour effectuer la PCR on aura besoin de l'ADN cible, deux amorces spécifiques de la séquence ADN à amplifier (une amorce identique à l'extrémité 5' du gène et une autre complémentaire de l'extrémité 3' du gène), la Taq polymerase et des désoxyribonucléotides (67).

PCR qualitative : elle se déroule en trois étapes pour chaque cycle :

La dénaturation : s'effectue à 94°C pour rompre les liaisons hydrogènes et dissocier l'ADN double brins (67).

L'hybridation : diminution de la température à 45-70°C (le plus on a de liaisons hydrogènes entre l'amorce et l'ADN le plus on augmente la température) pour assurer la fixation des amorces spécifiques sur les brins d'ADN leur correspondant (67).

L'élongation : se fait à 72°C, les amorces jouent le rôle de point de départ pour la Taq polymerase qui va assurer la polymérisation par ajout de désoxyribonucléotides.
Ce cycle est répété plusieurs fois et à partir du troisième cycle on obtient deux doubles brins bornés spécifiquement par les amorces qu'on a choisies, ce qu'on appelle des copies cibles (67).

PCR quantitative en temps réel :

La PCR qualitative ne nous permet pas de quantifier les copies cibles, elle permet seulement d'indiquer si la séquence recherchée est présente ou non dans l'échantillon. Dans cette technique on utilise des intercalants qui deviennent fluorescent en présence d'ADN double brins. A la fin de chaque cycle on mesure la fluorescence émise et on l'analyse avec un logiciel spécifique (67).

La PCR est avantagée par sa spécificité, sa précision, sa simplicité et sa rapidité (67). Cependant, elle peut parfois donner des résultats faussement positifs car elle est très sensible aux contaminations et met en évidence aussi bien l'ADN des bactéries vivantes que l'ADN des bactéries mortes (67).

Pour *Coxiella burnetii*, l'amplification concerne soit une séquence proche des gènes htpA et htpB,soit l'ADNr 16S, soit le gène gltA ou le gène sodB (69).

IV.2. Diagnostic indirect :

IV.2.1. Fixation du complément :

Cette technique était reconnue comme étant la technique de référence pour le diagnostic de la fièvre Q en médecine vétérinaire (67). Actuellement, elle a été remplacée par l'ELISA qui est plus sensible, spécifique, simple et rapide (39, 94).

On met les antigènes de *Coxiella burnetii* (provenant de bactéries en phase II pour la médecine vétérinaire et de la phase I ou II pour la médecine humaine) en contact avec le sérum à analyser et dans le cas où celui-ci contient des anticorps anti *Coxiella burnetii*, on

aura une formation d'immunocomplexe antigène-anticorps. Ensuite, on le met en présence du complément puis d'un complexe hémolytique (c'est un complexe immunitaire hématies-anticorps) (67).

On mesure le taux d'hémolyse pour pouvoir calculer le taux d'anticorps anti *Coxiella burnetii* présent dans le sérum (ces deux taux sont inversement proportionnels car le complément qui ne se fixe pas sur le complexe immunitaire antigène-anticorps se fixe sur le complexe hémolytique) (67).

IV.2.2. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) :

On fixe à un support l'antigène de *Coxiella burnetii* qu'on va mettre en contact avec le sérum à analyser, puis on ajoute un conjugué anti-immunoglobuline marqué par la peroxydase, et un chromogène (67).

Dans le cas où le sérum possède des anticorps anti *Coxiella burnetii*, il y'aura formation d'un complexe immunitaire antigène-anticorps qui sera reconnu par le conjugué, qui colore le chromogène par l'intermédiaire de la peroxydase (67).

Par la suite, on mesure la densité optique de la réaction colorée en utilisant un spectrophotomètre, à la longueur d'onde de référence de 492 nm après avoir effectué une incubation et un lavage (67).

IV.2.3. Immunofluorescence indirecte:

On fixe à un support l'antigène de *Coxiella burnetii* qu'on va mettre en contact avec le sérum à analyser. Des complexes immunitaires vont se former dans le cas où il y'a présence d'anticorps anti *Coxiella burnetii* dans le sérum (67).

Par la suite, on ajoute des anticorps anti *Coxiella burnetii* fluorescents qui vont se fixer sur l'immunocomplexe. Après incubation et lavage, on effectue la lecture à l'aide d'un microscope à fluorescence de Zeiss (67).

Cette technique est considérée comme la méthode de référence pour le diagnostic de la fièvre Q en médecine humaine. Cependant, en médecine vétérinaire elle n'est utilisée que dans le cadre de recherches scientifiques (67).

IV.2.4. Microagglutination:

Cette technique consiste à mettre en contact l'antigène phase II de *Coxiella burnetii* avec le sérum à tester avec ajout après incubation d'un chromogène (67).

La lecture se fait sous microscope, on observe la formation d'agglutinats dans le cas où le test est positif (présence de complexe immunitaire antigène-anticorps) (67).

Cette méthode nécessite une grande quantité d'antigène et se réalise dans des conditions strictes ce qui fait qu'elle soit très peu utilisée (67).

V. Traitement et prophylaxie :

V.1. Traitement :

En tenant compte du mécanisme d'action de l'agent de la fièvre Q, l'antibiotique à utiliser doit avoir la capacité de pénétrer les cellules et se concentrer dans les lysosomes tout en restant actif dans un milieu à pH acide (67).

Ainsi, On utilise chez les ruminants domestiques les tétracyclines (l'antibiotique le plus efficaceplus spécifiquement l'oxytétracycline), les macrolides et les fluoroquinolones. Utilisés seuls, ces antibiotiques n'ont qu'une activité bactériostatique (67).

Cependant la sensibilité de l'agent infectieux vis-à-vis de l'antibiotique varie selon la souche, certaines souches résistent à l'action des quinolnes et des tétracyclines grâce à une mutation au niveau de l'ADN gyrase (67).

Lors d'enzootie de fièvre Q, 2 injections deteramycine retard à la dose de 20 mg/Kg, à 15j d'intervalle en intramusculaire dans le dernier mois de gestation chez les petits ruminants, permettent de réduire le nombre d'avortements et de minimiser l'excrétion sans pour autant l'empêcher (67).

Des injections d'oxytétracycline par voie parentérale avec des injections intra-utérine alternées par des irrigations antiseptiques pendant 3-5 jours chez des vaches ayant avorté ou présentant des métrites, semblent être efficace et permettent le rétablissement de ces femelles (25).

Chez l'homme, le traitement de choix de la fièvre Q lors de la forme aigue est la doxycycline, elle est administrée pendant 15 à 21 jours à la dose de 200 mg par jour en 2 prises (5, 100). Si ce traitement est contre indiqué on utilise la rifampicine pendant 3 semaines à dose de 600 mg par jour (99). Lors de la forme chronique, l'association doxycycline-hydroxychloroquine pendant au moins 4ans est à prescrire (5).

V.2. Prophylaxie :

L'éradication de la maladie est difficile à cause de la complexité de son épidémiologie (113). De ce fait la prophylaxie aura pour buts majeurs de lutter contre la dissémination de l'agent pathogène *Coxiella burnetii* et limiter les conséquences cliniques et économiques de la fièvre Q (33).

V.2.1. Prophylaxie sanitaire :

Chez l'animal :

En milieu sain (mesures défensives) :

- Ne pas introduire des animaux à statut sanitaire inconnue (96, 108) et effectuer des dépistages lors d'achat de nouveaux animaux avec leur mise en quarantaine jusqu'à l'obtention des résultats (96, 112, 113, 130).

- Privilégier l'insémination artificielle à la saillie naturelle (32).

- Double clôtures autour de l'élevage pour l'isoler du voisinage et limiter les contaminations par contact avec les réservoirs domestiques et sauvages (32, 113, 130).

- Séparation des différentes espèces dans l'élevage avec désinfection du matériel et utilisation des insecticides pour lutter contre les vecteurs et la propagation de l'agent pathogène entre les espèces (25, 67, 112).

En milieu infecté (mesures offensives) :

- Identifier les animaux excréteurs à l'aide des techniques de diagnostic afin de les réformer (cette mesure est difficile à réaliser et reste sans intérêt si les méthodes de lutte défensives n'ont pas été rigoureusement appliquées) (67).

- Étant donné que les placentas et les fœtus avortés contiennent un nombre élevé de *C. burnetii*, les naissances devraient de préférence avoir lieu dans un box spécifique et isolé qui peut être facilement désinfecté et les matières virulentes (placentas et fœtus avortés) devraient être collectés et transportés vers des usines d'équarrissage spécifiques (67).

- Le fumier peut être un vecteur potentiel de l'infection, bien que les nombres exacts de *C. burnetii* présent dans le fumier n'aient pas encore été déterminés avec précision (67). Un traitement chimique à l'aide de cyanamide calcique à 0,6% ou thermique (fermentation naturelle, brassage…) peut être utilisé pour réduire la charge de bactéries viables (59). La lutte contre les tiques peut également jouer un rôle dans la transmission de l'infection (25, 112).

Chez l'homme :

Elle repose sur les mesures d'hygiène générales surtout pour les personnes à risque qui peuvent entrer en contact avec les animaux infectés (vétérinaires, personnels du laboratoire, éleveurs, ouvriers d'abattoir …) et les personnes ayant une affection cardiaque ainsi que les femmes enceintes (35, 90, 101, 108) :

- Respect des règles d'hygiène avec port de masque et de gants (66).

- Sensibilisation et formation des personnes à risque (35, 90, 101, 108).

- Respect de l'hygiène général de l'élevage (142).

- Pasteurisation du lait (87, 142).

- Recherche sérologique systématique sur les personnes présentant un syndrome grippal ou une pneumopathie atypique (33).

- Signalement des foyers de fièvre Q par les vétérinaires (33).

- Interdiction d'accès aux personnes vulnérables (femmes enceintes, personnes présentant une affection cardiaque…) dans les milieux infectés (35, 90, 101, 108).

V.2.2. Prophylaxie médicale :

Chez les animaux :

Antibiothérapie :

Les observations concernant les antibiotiques sont contradictoires. Dans Berri et al., l'administration de l'oxytétracycline à un troupeau de moutons après un épisode de fièvre Q n'a pas empêché l'apparition de nouveaux avortements et n'a pas immédiatement supprimé l'excrétion de la bactérie. Cependant, ce traitement peut affecter les brebis à long terme et empêché la propagation de l'infection aux brebis et aux agneaux (14).

Dans Astobiza et al., le traitement à l'oxytétracycline n'a ni empêché l'excrétion des bactéries ni limité la durée de l'excrétion bactérienne (8).

L'EFSA a conclu que, bien qu'un traitement antibiotique soit utilisé efficacement chez l'homme pour réduire les symptômes cliniques associés à la fièvre Q, le même traitement chez les animaux n'est pas efficace pour réduire ni le niveau ni la durée de l'excrétion de *C. burnetii* et doit être évité (34).

Vaccination :

Selon Rodolakis et al., la vaccination est un outil efficace pour contrôler la maladie (107).Il a été démontré que la vaccination avec un vaccin antigénique de phase I chez les bovins supprime l'excrétion dans le lait, le placenta et le colostrum (15, 119).

Plus récemment, Arricau-Bouvery et al. ont comparé l'efficacité des vaccins de phase I et de phase II chez les chèvres: le vaccin de phase I prévenait les avortements et réduisait considérablement la fréquence des excrétions bactériennes dans le lait, le mucus vaginal et les selles tandis que le vaccin de phase II n'affectait pas le cours de l'infection. Ainsi, les vaccins de phase I sont beaucoup plus efficaces que les vaccins de phase II (6).

Dans Rousset et al., le vaccin ne semblait ni capable de prévenir l'infection chez les chevreaux exposés, ni d'éliminer l'infection chez les chèvres infectées, mais était efficace pour réduire le niveau d'excrétion dans un troupeau fortement infecté (111).

En fait, la vaccination préventive (avant l'infection) est beaucoup plus efficace que la vaccination contre les flambées. La vaccination semble une stratégie de lutte à long terme,

mais des données sur le terrain sont nécessaires pour améliorer notre compréhension de la propagation de l'infection dans et entre les populations vaccinées infectées (34).

Chez l'homme :

Elle s'appuie essentiellement sur la vaccination. Cependant une chimioprophylaxie pendant 8 jours par les tétracyclines chez les personnes ayant déjà été exposées doit être effectuée (101).

La vaccination concerne en particulier les personnes à risque qui peuvent entrer en contact avec les animaux infectés (vétérinaires, personnels du laboratoire, éleveurs, ouvriers d'abattoir …) et les personnes vulnérables ayant une affection cardiaque ainsi que les femmes enceintes… (35, 83) Surtout dans des zones endémiques (36).

Cependant, avant la vaccination ces personnes devraient faire un test cutané pour vérifier leur sérologie car il y'a risque de formation d'abcès pouvant se compliquer en fistule lors de vaccination de personnes étant préalablement immunisés par une infection naturelle ou par une vaccination préliminaire. Ainsi, le rappel vaccinal est non recommandé (35, 70, 101, 104).

Deux vaccins ont été évalués, un vaccin australien comportant la souche Henzerling commercialisé sous le nom de Q-Vax® (Commonwealth SerumLaboratories) induit une séroconversion de 50 à 80% et développe une bonne immunité cellulaire assurant ainsi une protection efficace durant au moins 5ans (130).

Un autre vaccin développé à partir de la fraction soluble de la souche Nine Mile utilisé en ex-Tchécoslovaquie induit une séroconversion de 74% (35, 101, 142). Cependant, son efficacité clinique n'a pas été évaluée (35).

CONCLUSION

Coxiella burnetii est une bactérie à Gram négatif hautement infectieuse : une seule bactérie suffit pour provoquer la maladie chez une personne sensible. Cette zoonose a pour réservoir principal les bovins, les moutons et les chèvres. Ceux-ci excrètent la bactérie dans leur lait, les urines, les selles et surtout dans les produits de parturition. Pour ces raisons, la fièvre Q est une maladie particulièrement à risque chez certains professionnels. Si la forme aiguë de la maladie est le plus souvent peu ou pas symptomatique et limitée dans le temps, des formes chroniques peuvent survenir notamment chez des personnes à risque et provoquer des endocardites.

Chez les femmes enceintes, cette maladie est responsable d'avortements et d'accouchements prématurés. Compte tenu de son risque épidémique, de la gravité des formes chroniques et du risque obstétrical chez les femmes enceintes, l'identification de la source est importante afin de pouvoir mettre en place des mesures adéquates. Aussi, l'identification rapide des cas est importante afin qu'ils reçoivent une prise en charge optimale. Par ailleurs, *Coxiella burnetii* est un agent potentiel pour le bioterrorisme étant donné sa haute capacité infectieuse et son mode de transmission.

Cette synthèse bibliographique souligne également toute la gravité et la fréquence de cette pathologie chez les ovins et bovins. Il semble donc nécessaire, dans le futur, de majorer l'intérêt des professionnels de santé et des autorités à son égard. Dans un but de mieux contrôler les facteurs locaux favorisant sa transmission, de diagnostiquer la maladie plus précocement, pour pouvoir traiter plus tôt, et prévenir une évolution sévère.

CHAPITRE II :

PARTIE EXPERIMENTALE.

I. MATERIELS ET METHODES

I.1. La population et prélèvements :

Cette étude a été menée dans un abattoir situé à la Daira de IGHIL-ALI. 15 prélèvements sanguins ont été réalisés sur des ovins de sexe mâle par ponction aseptique de la veine jugulaire. Chaque ponction a fourni un maximum de 5 mL répartis sur un tube sec (2 mL) et un tube EDTA (3 mL). Les prélèvements ont été conservé au réfrigérateur durant 24 heures ; le sérum de chaque ovin a ensuite été collecté puis conservé à -20°C.

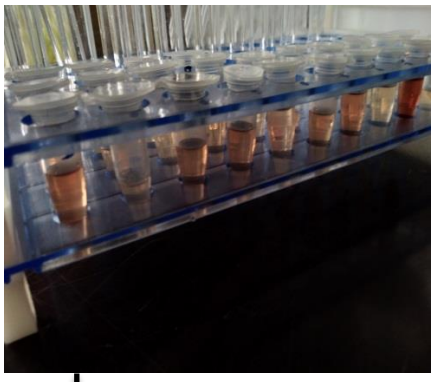
Le tube de sang prélevé sur EDTA est conservé à-20°C jusqu'à analyse par biologie moléculaire.

I.2. Matériels :

- Tubes sec et EDTA.
- PBS.
- Tubes et portoir.
- Etuve.
- Eau distillée.
- Lames d'immunofluorescence.
- Conjugué.
- Micropipette.
- Bleu de méthylène.
- Vortex.
- Fluoprep.
- Lamelle.
- Microscope à fluorescence.

I.3. Technique du screening et lecture des lames :

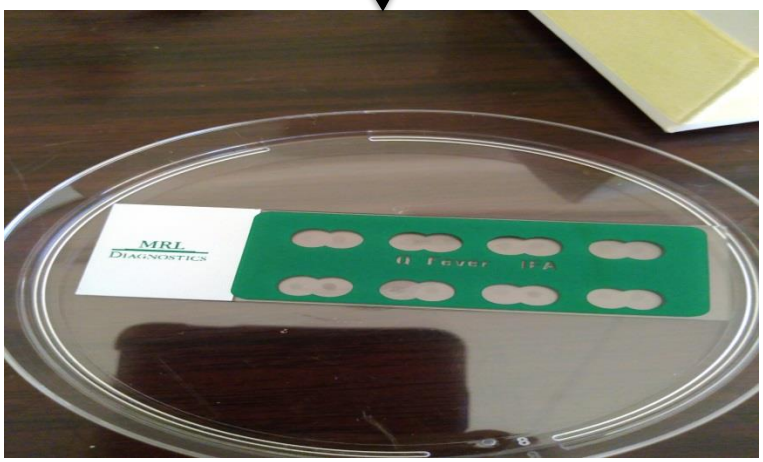
Les sérums sont décongelés à température ambiante. Une homogénéisation au vortex est réalisée pour chaque tube avant de prélever le sérum pour effectuer la dilution. Le criblage des sérums a été réalisé à la dilution du 1/50 (10µL de sérum dans 490 µL de PBS). Chaque lame de douze puits comporte un sérum témoin positif et un sérum témoin négatif.



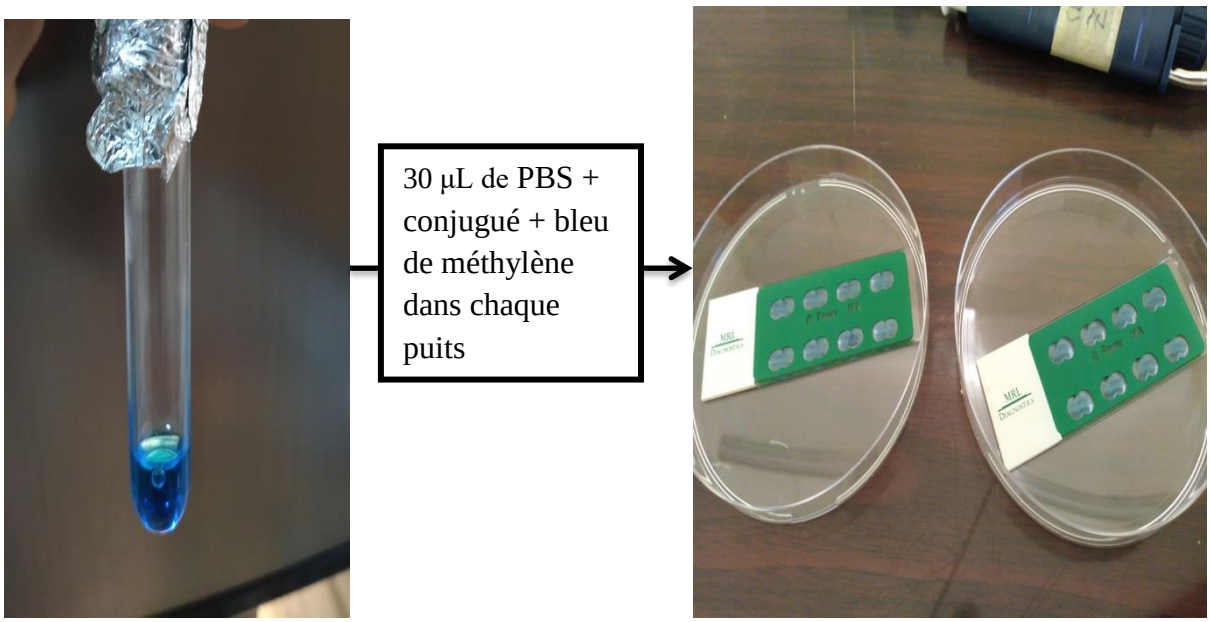
10 µL de sérum

490 µL de PBS

30 µL de PBS + sérum dans chaque puits



Les lames sont incubées 30 minutes à 37°C sous atmosphère humide suivi de 2 rinçages de 5 minutes dans du PBS. Le conjugué, dilué au 50ème, est préparé à partir d'une solution de bleu de méthylène dans du PBS (30 µL par puits).



Les lames sont de nouveau incubées à 37°C sous atmosphère humide pendant 30 minutes. Deux rinçages de 5 minutes sont ensuite effectués puis du fluoprep (BioMerieux, Marcy l'Etoile, France) est ajouté. La lame est recouverte d'une lamelle. Les lames ont été être lues au microscope sous huile à immersion (grossissement 10x100) (Merck, Darmastadi, Allemagne) et à fluorescence.

I.4. Lecture des lames

Chaque lame est lue par deux opérateurs, de manière indépendante (lecture en double aveugle) et selon un barème prédéfini comme indiqué dans le tableau 20.

Résultat	Signification
0	Contrôle négatif
+	Bactérie visible mais pas de fluorescence
++	Fluorescence présente mais modérée
+++	Fluorescence intense
++++	Fluorescence très intense

Tableau 9 : Barème de lectures des lames d'immunofluorescence

I.5. Titrage

Tous les sérums positifs au criblage ou screening (deux croix ou plus pour les deux lecteurs) ont été analysés en dilution pour déterminer leur titre en anticorps. Des dilutions ont été effectuées du $50^{ème}$ au $1600^{ème}$. La méthode d'Immunofluorescence est la même que précédemment décrite.

II. Résultats :

L'analyse par la technique d'immunofluorescence sur 15 sérums d'ovins mâles a mis en évidence 6 ovins séropositifs vis-à-vis de Coxiella burnetii, soit une séroprévalence individuelle de 40%.

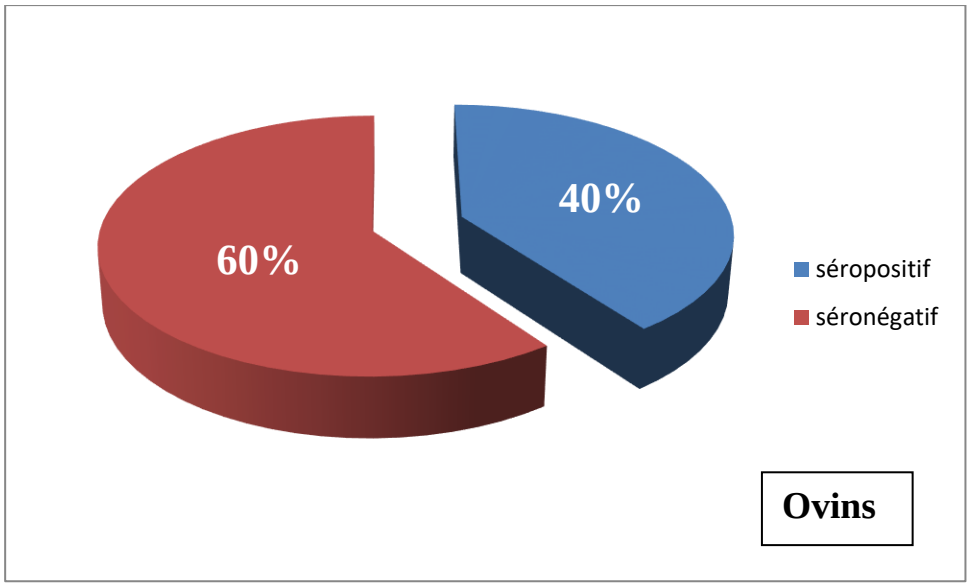


Figure 10 : Graphe en secteur représentant la séroprévalence de *Coxiella burnetii* chez l'espèce ovine.

III. Discussion :

Ce travail a pour objectif de mettre en évidence la circulation de *Coxiella burnetii* chez l'espèce ovine en Algérie par une analyse sérologique (immunofluorescence indirecte). Cette petite étude, n'est que préliminaire dans la mesure où différents points restent perfectibles tels que l'analyse d'un plus grand nombre d'ovins et associer l'analyse sérologique à la recherche moléculaire.

On peut suggérer que la séroprévalence observée dans l'étude actuelle dépassait les fourchettes de prévalence individuelle qui ont été décrites pour d'autres pays. La fièvre Q a été signalée dans plus de 50 pays dans différentes parties du monde, et l'épidémiologie de cette maladie varie en fonction de la localisation géographique (91). Des études antérieures sur la séroprévalence de *C. burnetii* dans les populations ovines ont rapporté des estimations de 20% et 13,5% dans deux régions de Turquie (43, 56) , 10% aux États-Unis (88), 21% en Espagne (116) , 1,3% en Allemagne (48) et 18,9% à Chypre (97), 9,3% en Inde (133), 8.6% au Portugal (4), 0.7% en Irlande (118), 17,2% aux Pays Bas (134), 16,9% au Mali (124), 19,5% en Iran (7),20% en France (42), 28% au Ghana (123).

Par ailleurs, on rapporte en Espagne dans deux élevages où des avortements à *Coxiella burnetii* ont été observés l'année d'avant, un taux de séropositivité qui est de 35,7% et 43,8% ce qui est approximativement identique à mes résultats. La présence de la fièvre Q dans ces deux élevages a été confirmée par la présence de l' ADN bactérien chez les femelles ayant avorté, ce qui expliquerait ces valeurs exceptionnelles de séroprévalence (9). En ce qui concerne la prévalence élevé de mon étude (40% de séropositivité), celle-ci peut être expliqué par le nombre réduit d'ovins testés et un faible échantillonnage.

Les études menées dans deux willayas du sud-est de l'Algérie (Biskra et Ghardaia) ont concerné 184 brebis ont rapporté un taux de prévalence de 56,52% (104 séropositifs sur 184 brebis) (38). Ce pourcentage est nettement supérieur au résultat obtenu dans notre étude sérologique.

En général, à l'exception de la Norvège et de l'Irlande où de très faibles prévalences ont été notées, la situation de la fièvre Q dans le monde parait plus ou moins semblable dans la plus part des pays (118).

En effet, l'intérêt de comparer mes résultats avec ceux de la littérature est minime en raison de la grande variabilité des méthodes utilisées dans d'autres études. Les différences observées dans les objectifs, les populations étudiées, l'échantillonnage et les méthodes de diagnostic pourraient influencer les résultats obtenus ce qui m'a poussé à modérer la comparaison avec les autres régions du monde et surtout éviter d'extrapoler.

Cependant, le faible taux d'échantillonnage a limité nos analyses permettant la mise en évidence des variations associées aux facteurs de risque tels que le sexe, l'âge...

Il est important de ne pas sous-estimer ce résultat car l'infection induit des pertes économiques importantes sur les exploitations agricoles et elle pourrait provoquer des infections épidémiques zoonotiques chez l'homme également, augmentées par le manque de connaissances concernant la diffusion de Fièvre Q chez les ruminants.

Conclusion générale

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 bioterroristes ont amené les pays 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. Quel est, en terme de gravité et de risque, la nature réelle de cette double menace ? Que doit-on réellement redouter d'une épidémie de fièvre Q ? Est-ce que *Coxiella burnetii* circule dans nos élevages ovins ? Afin de tenter d'apporter des éléments de réponse à ces questions, j'ai étudié cette zoonose en réalisant une petite analyse sérologique par Immunofluorescence indirecte.

La présente étude nous a permis d'avoir un aperçu de la situation de la fièvre Q chez l'espèce ovine en Algérie. En effet, les résultats de l'analyse sérologique par immunofluorescence ont révélé la présence d'anticorps spécifiques contre l'agent causale *Coxiella burnetii* avec une séroprévalence plutôt élevé, ce qui nous laisse penser que cette bactérie circule dans les troupeaux d'ovins. Un taux de séroprévalence individuelle de 40% représente un risque zoonotique réel pour la santé humaine.

De plus, l'étude confirme que les moutons pourraient être des réservoirs importants de *C. burnetii* ce qui fait que d'autres études sur l'étendue de l'infection à *C. burnetii* chez l'homme sont nécessaires. Bien que les informations fournies par cette étude sont très limitées en raison de la faible fréquence d'échantillonnage, elles sont cependant indicatrices de la présence de ce pathogène dans les élevages ovins algériens.

Perspectives et recommandations :

Il est important et primordial d'instaurer des stratégies de lutte efficaces contre la fièvre Q au niveau des élevages des petits ruminants en Algérie. Des recherches séroépidémiologiques chez l'homme et les différentes espèces animales domestiques et sauvages seraient d'un grand intérêt. Une surveillance des facteurs de risque pertinents nous permettrait de déclencher une alerte précoce et mettre en œuvre des mesures préventives. Les objectifs de cette prophylaxie sanitaire offensive diffèrent selon le degré d'infection du troupeau et des moyens disponibles et envisageables.

A l'issu de mon étude, je recommande :

- **Réforme des animaux excréteurs :**

Cette mesure est difficile à réaliser en raison des contraintes techniques et économiques qu'elle engendre. Pour se faire, on doit d'abord à l'aide des outils de diagnostic faire un dépistage du troupeau pour identifier les animaux excréteurs pour après procéder à l'abattage.

Bien que la réforme des animaux excréteurs diminue le risque de contamination mais ne permet pas de stopper la transmission de *Coxiella burnetii* au sein d'un élevage car il existe d'autre modalité de contamination, notamment à partir des animaux non réformés, du voisinage ou du milieu extérieur contaminé par les animaux excréteurs avant leur réforme.

- **Précautions lors des mises bas :**

Le placenta, les annexes fœtales et tous les produits de parturition constituent une source majeure de *Coxiella burnetii*. Ce qui fait que des mesures préventifs intense doivent être pris au moment de la mise bas ou de l'avortement.

La mise bas se fait donc à l'écart dans des box spéciale et les produits de parturition ou d'avortements sont rapidement détruits par incinération ou équarrissage afin de limiter l'ingestion et la dispersion par les animaux domestiques ou sauvages.

- **Précautions vis-à-vis de la litière et du milieu extérieur :**

Du fait de la résistance de *Coxiella burnetii* dans le milieu extérieur, celui-ci constitue une source de contamination non négligeable. Le nettoyage, la désinfection des locaux et le changement fréquent de la litière permettrait de lutter contre cette modalité de transmission.

- **Précautions lors d'introduction ou mélanges d'animaux :**

Avant l'introduction d'animaux dans un troupeau, on doit s'assurer que le cheptel d'origine dont ils sont issus est indemne de fièvre Q. A défaut de cette information, on procède à un dépistage des animaux avant leur introduction dans un nouveau cheptel tout en effectuant une quarantaine jusqu'à obtention des résultats du dépistage.

Les regroupements d'animaux lors de festivités posent le même type de problèmes, avec des risques accrus du fait du plus grand nombre d'animaux présents, et de la diversité de leurs origines.

- **Précaution vis-à-vis des élevages voisins :**

La grande contagiosité de *Coxiella burnetii* et sa dispersion par le vent fait que cette mesure présente peu d'intérêt. Elle consiste à isoler l'élevage de ce qui l'entoure par le biais de doubles clôtures espacées d'un mètre pour limiter les contacts directs entre animaux.

- Inciter les éleveurs à respecter les règles d'hygiène et les sensibiliser au risque zoonotique ainsi que de les former sur les modes de transmission de la fièvre Q.

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

En Algérie, il est intéressant de développer et de continuer les recherches en matière de fièvre Q, notamment la recherche de l'agent pathogène dans d'autres espèces animales et dans l'environnement et le typage des souches isolées des sources différentes et étudier leur variation génétique et sa signification.

Références bibliographiques

1. AFZAL, M., SAKKIR, M.(1994) Survey of antibodies against various infectious disease agents in racing camels in Abu Dhabi, United Arab Emirate. Rev. Sci. Tech., 13(3), 787-792.
2. Agag Salah, Kaidi Rachid, Khelef Djamel (2017). Séroprévalence de la fièvre Q chez les bovins de la région de Bejaïa (Algérie) : 156.
3. AKPORIAYE, E.T., ROWATT, J.D., ARAGON, A.A., et al. (1983) Lysosomal response of a murine macrophagelike cell line persistently infected with Coxiella burnetii. Infect. Immun., 40(3), 1155-1162.
4. Anastacio, S., Tavares, N., Carolino, N., Sidi-Boumedine, K. and da Silva, G.J (2013). "Serological evidence of exposure to Coxiella burnetii in sheep and goats in central Portugal", Veterinary Microbiology, 167, 500-505.
5. ANONYME. Public health emergency preparedness and response/ agents and threats/biological diseases/ category B. Site des Centers for Disease Control and Prevention, [en ligne]. Adresse URL : www.cdc.gov/qfever/ (consulté le : 28 juillet 2019).
6. Arricau-Bouvery N., Souriau A., Bodier C., Dufour P., Rousset E., Rodolakis A (2005)., Effect of vaccination with phase I and phase II Coxiella burnetii vaccines in pregnant goats, Vaccine. 23:4392-4402.
7. Asadi, J., Khalili, M., Kafi, M., Ansari-Lari, M. and Hosseini, S.M (2012). "Risk factors of Q fever in sheep and goat flocks with history of abortion", Comp. Clin. Pathol., 6p.
8. Astobiza I., Barandika J.F., Hurtado A., Juste R.A., Garcia-Perez A.L (2009)., Kinetics of Coxiella burnetii excretion in a commercial dairy sheep flock after treatment with oxytetracycline, Vet J. 184:172-175.
9. Astrobiza, I., Barandika, J.F., Ruiz-Fons, F., F., Hurtado, A., Povedano, I., Juste, R.A. and Garcia-Perez, A.L (2011a). "Coxiella burnetii shedding and environmental contamination at lambing in two highly naturally-infected dairy sheep flocks adter vaccination", Res. Vet. Sci., 91 (3), 58-63.
10. BABUDIERI, B (1959). Q fever : a zoonosis. Adv. Vet. Sci., 5, 81.
11. BALDELLI, R., CIMMINO, C., PASQUINELLI, M. (1992) Dog-transmitted zoonoses : a serological survey in the province of Bologna. Ann. Ist. Super Sanita, 28(4), 493-496.

12. BASHIRIBOD, H. (1989) The presence of Q-fever antibodies in Teheran's pigeons (Columba domestica). Geogr. Med. Suppl., 5, 211-212.
13. BEHYMER, D., RIEMANN, H.P (1989). Coxiella burnetii infection (Q fever). J. Am. Vet. Assoc., 194(6), 164-767.
14. Berri M., Crochet D., Santiago S., Rodolakis A (2005)., Spread of Coxiella burnetii infection in a flock of sheep after an episode of Q fever, Vet Rec. 157:737-740.
15. Biberstein E.L., Riemann H.P., Franti C.E., Behymer D.E., Ruppanner R., Bushnell R., Crenshaw G (1977)., Vaccination of dairy cattle against Q fever (Coxiella burnetii): results of field trials, Am J Vet Res. 38:189-193.
16. BINNINGER, C.E., BEECHAM, J.J., THOMAS, L.A., et al (1980). A serologic survey for selected infectious diseases of black bears in Idaho. J. Wild. Dis., 16(3), 423-430.
17. BONI, M., DAVOUST, B., TISSOT-DUPONT, H., et al (1998). Survey of seroprevalence of Q fever in dogs in the southeast of France, French Guyana, Martinique, Senegal and the Ivory Coast. Vet. Microbiol., 64, 1-5.
18. BROSCH, R., SIXL, W., BUCHRIESER, C., et al (1988). Serological investigations in Q-fever and listeriosis of wild-living small mammals on the Cape Verde Islands. Geogr. Med. Suppl., 1, 65-70.
19. BURNET, F.M., FREEMAN, M (1937). Experimental studies on the virus of Q fever. Med. J. Aust., 2, 299-302.
20. CABASSI, C.S., TADDEI, S., DONOFRIO, G., et al (2006). Association between Coxiella burnetii seropositivity and abortion in dairy cattle of Northern Italy. New Microbiol., 29(3), 211-214.
21. CAPOT, P (2002). Contribution à l'épidémiologie de la fièvе Q en Guyane. Th. : Med. vet. : Lyon : n°75.
22. CEKANI, M., PAPA, A., MAJLINDA, K., et al (2007). Report of a serological study of Coxiella burnetii in domestic animals in Albania. Vet J, article en presse.
23. CETINKAYA, B., KALENDER, H., ERTAS, H.B., et al (2000). Seroprevalence of coxiellosis in cattle, sheep and people in the east of Turkey. Vet. Rec., 146(5), 131-136.
24. CHOMEL, B., CARNICIU, M., KASTEN, R., et al (1994). Antibody prevalence of eight ruminant infectious diseases in California mule and black-tailed deer (Odocoileus hemionus). J. Wild. Dis., 30(1), 51-59.

25. COCHE, B (1981). La fièvre Q bovine en France. Aspects pratiques et importance de la sérologie. Point Vet., 12(56), 95-100.
26. COX, H (1938). A filter-passing infectious agent isolated from ticks. III. Description of organism and cultivation experiments. Public Health Rep., 53, 2270-2276.
27. DAVIS, G.E., COX, H.R (1938). A filter-passing infectious agent isolated from ticks. I. Isolation from Dermacentor andersoni, reactions in animals, and filtration experiments. Public Health Rep., 54, 2219-2225.
28. DEFORGE, J.R., CONE, L.A (2006). The serologic prevalence of Q fever (Coxiella burnetii) complement-fixing antibodies in the Peninsular bighorn sheep of Southern California. Am. J. Trop. Med. Hyg., 75(2), 315-317.
29. DERRICK, E (1937). "Q" fever, new fever entity : clinical features, diagnosis and laboratory investigation. Med. J. Aust., 2, 281-299.
30. DERRICK, E (1953). Epidemiology of Q Fever : review. Med. J. Aust., 1, 245-253.
31. DOLCE, P., BELANGER, M.J., TUMANOWICZ, K., et al (2003). Coxiella burnetii seroprevalence of shepherds and their flocks in the lower Saint-Lawrence River region of Quebec, Canada. Can. J. Infect. Dis., 14(2), 97-102.
32. 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.
33. 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.
34. EFSA Panel on Animal Health and Welfare (AHAW), Scientific Opinion on Q Fever. EFSA Journal 2010; 8(5):1595, [114 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2010.1595. lien: www.efsa.europa.eu/fr (consulté le : 12 aout 2019).
35. EUZEBY J.P. Site de la Société de Bactériologie Systématique et Vétérinaire, [en ligne]. Adresse URL : http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/cc/coxiella.html (consulté le : 28 juillet 2019).
36. FENOLLAR F., FOURNIER P.E., CARRIERI P., HABIB G., MESSANA T., RAOULT D. (2001). Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. Clin. Infect. Dis., 33, 3, 312-316.
37. FISHBEIN, D.B., RAOULT, D (1992). A cluster of Coxiella burnetii infections associated with exposure to vaccinated goats and their unpasteurized dairy products. Am. J. Trop. Me. Hyg., 47, 35-40.

38. Fouad Lahrir. (2017). “Contribution l'étude de la séroprévalence de la coxiellose à coxiella burnetii chez les petits ruminants dans la région sud-est d'Algérie”. Mémoire de Magistère. Algérie : ENSV, 50p.
39. FOURNIER P.E., MARRIE T.J., RAOULT D. (1998). Minireview: diagnosis of Q fever. J. Clin. Microbiol., 36, 7, 1823-1834.
40. FOURNIER, P.E., CASALTA, J.P., PIQUET, P., et al (1998). Coxiella burnetii infection of anevrysms or vascular grafts : report of seven cases and review. Clin. Infect. Dis., 26, 116-121.
41. GAUMONT, R., TRAP, D (1980). Les avortements non brucelliques des bovins. Bull. GTV, 2B175, 89-91.
42. Georgiev, M., Afonso, A., Neubauer, H., Needham, H., Thiéry, R., Rodolakis, A., Roest, H.J., Stark, K.D., Stegeman, J.A., Vellema, P., Van der Hoek, W. et al. (2013)., “ Q fever in humans and farm animals in four European countries, 1982 to 2010”, Euro. Surveill., 18 (8), 13-25.
43. Gozalan A. , J. Rolain, M. Ertek, E. Angelakis, N. Coplu, E. Basbulut, *et al.* (2010). Seroprevalence of Q fever in a district located in the west Black Sea region of Turkey Eur J Clin Microbiol, 29 (4), pp. 465-469.
44. GREENSLADE E., BEASLEY R., JENNINGS L., WOODWARD A., WEINSTEIN P. (2003). Has Coxiella burnetii (Q fever) been introduced into New Zealand? Emerg. Infect. Dis., 9, 1, 138-140.
45. GUMMOW, B., POERSTAMPER, N., HERR, S (1987). The incidence of Coxiella burnetii antibodies in cattle in the Transvaal. Onderstepoort J. Vet. Res., 54(4), 569-571.
46. HACKSTADT, T (1990). The role of lipopolysaccharides in the virulence of Coxiella burnetii. Ann. N. Y. Acad. Sci., 590, 27-32.
47. HATCHETTE, T., CAMPBELL, N., WHITNEY, H., et al (2002). Seroprevalence of Coxiella burnetii in selected populations of domestic ruminants in Newfoundland. Can. Vet. J., 43, 363-364.
48. Hellenbrand W. , T. Breuer, L. Petersen (2001). Changing epidemiology of Q fever in Germany, 1947–1999 Emerg Infect Dis, 7 (5), p. 789.
49. HIGGINS, D., MARRIE, T.J (1990). Seroepidemiology of Q fever among cats in New Brunswick and Prince Edward Island. Ann. N. Y. Acad. Sci., 590, 271-274.

50. HTWE, K.K., AMANO, K., SUGIYAMA, Y., et al (1992). Seroepidemiology of Coxiella burnetii in domestic and companion animals in Japan. Vet. Rec., 131(21), 490.
51. HUMMEL, P (1976). Incidence in Tanzania of CF antibody to Coxiella burneti in sera from man, cattle, sheep, goats and game. Vet. Rec., 98(25), 501-505.
52. JOSHI, M.V., PADBIDRI, V.S., RODRIGUES, F.M., et al (1979). Prevalence of Coxiella burnetii infection among humans and domestic animals of Rajasthan State, India. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol., 23(1), 67-73.
53. JOUBERT L., FONTAINE M., BARTOLI M., GARRIGUE G. (1976). La fièvre Q ovine, zoonose d'actualité de type professionnel, rural et militaire. Rev. Med. Vet. 127, 3, 361-381.
54. KAZAR J. (1996). Q fever. in: proceedings of Vth International Symposium on Rickettsiae and Rickettsial diseases, Strara Lesna, Slovak Republic, 1-6 september 1996, 353-362.
55. KELLY, P.J., MATTHEWMAN, L.A., MASON, P.R., et al (1993). Q fever in Zimbabwe. A review of the disease and the results of a serosurvey of humans, cattle, goats and dogs. S. Afr. Med. J., 83(1), 21-25.
56. Kennerman E., E. Rousset, E. Gölcü, P. Dufour (2010). Seroprevalence of Q fever (coxiellosis) in sheep from the Southern Marmara Region, Turkey. Comp Immunol Microbiol Infect Dis, 33 (1), pp. 37-45.
57. KISHIMOTO R.A., ROZMIAVEK H., LARSON E.W. (1978). Experimental Q fever infection in congenital athymic nude mice. Infect. Immunol., 22, 69-71.
58. KOMIYA, T., SADAMASU, K., KANG, M.I., et al (2003). Seroprevalence of Coxiella burnetii infections among cats in different living environments. J. Vet. Med. Sci., 65(9), 1047-1048.
59. KOSATSKY, T (1984). Household outbreak of Q fever pneumonia related to a parturient cat. Lancet, 2, 1447-1449.
60. LA SCOLA, B., LEPIDI, H., RAOULT, D (1997). Pathologic changes during acute Q fever : influence of the route of infection and inoculum size in infected guinea pigs. Infect. Immun., 65(6), 2443-2447.
61. LA SCOLA, B., LEPIDI, H., RAOULT, D (2001). Survival of Coxiella burnetii within free-living amoeaba Acanthamoeba castellanii. Clin. Microbiol. Infect., 7, 75-79.

62. LANGE, S., KLAUS, G (1992). Seroepidemiological studies on the detection of Q fever in sheep in middle Thuringia. Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr., 105(10), 333-335.
63. LAPOINTE, J.M., GULLAND, F.M., HAINES, D.M., et al (1999). Placentitis due to Coxiella burnetii in a Pacific harbor seal (Phoca vitulina richardsi). J. Vet. Diagn. Invest., 11, 541-543.
64. Lauriane Duplaix. (2019). Séroprévalence à Coxiella burnetii et facteurs de risque associés dans la population humaine du sud-ouest du Québec. Canada : Université de Montréal, 182 p.
65. LUMIO, J., PENTTINEN, K., PETTERSON, T (1981). Q fever in Finland : clinical, immunological and epidemiological findings. Scand. J. Infect. Dis., 13, 17-21.
66. LYYTIKAINEN O., ZIESE T., SCHWARTLANDER B., MATZDORFF P., KUHNHEN C., BURGER C., KRUG W., PETERSEN L. (1997). Epidémie de fièvre Q à Lohra-Rollshausen, Allemagne, printemps 1996. Eurosurveillance, 2, 2, 9-11.
67. MALOSSE Nelly. (2008). LA FIEVRE Q : RISQUE ZOONOSIQUE. Lyon : Université Claude Bernard, 117 p.
68. MALTEZOU H.C., RAOULT D. (2002). Q fever in children. Lancet. Infect. Dis., 2, 686-691.
69. Marie-Ève Turcotte. (2015). Prévalence et facteurs de risque de l'infection par Coxiella burnetii chez les ruminants d'élevage au Québec. Canada : Université de Montréal, 173 p.
70. MARRIE T.J. (1990). Q fever-a review. Can. Vet. J., 31, 8, 555-563.
71. MARRIE, T.J (1990). Acute Q fever. In : MARRIE. T Q fever, vol. 1. The disease. Boca Raon : CRC Press, 125-160.
72. MARRIE, T.J., DURANT, H., WILLIAMS, J.C., et al (1988). Exposure to parturient cats is a risk factor for acquisition of Q fever in Maritime Canada. J. Infect. Dis., 158, 101-108.
73. MARRIE, T.J., RAOULT, D (2002). Update on Q fever, including Q fever endocarditis. Curr. Clin. Top. Infect. Dis., 22, 97-124.
74. MARRIE, T.J., SCHLECH, W.F. 3RD, WILLIAMS, J.C., et al (1986). Q fever pneumonia associated with exposure to wild rabbits. Lancet, 1(8478), 427-429.
75. MARRIE, T.J., STEIN, A., JANIGAN, D., et al (1996). Route of infection determines the clinical manifestations of acute Q fever. J. Infect. Dis., 173, 484-487.

76. MARRIE, T.J., VAN BUREN, J., FRASER, J., et al (1985). Seroepidemiology of Q fever among domestic animals in Nova Scotia. Am. J. Public Health, 75(7), 763-766.
77. MARTIN, R.J., SCHNURRENBERGER, P.R., FERRIS, D.H., et al (1982). Decreasing prevalence of Q fever in Illinois. Public Health Rep., 97(2), 170-174.
78. MARTINI, M., BALDELLI, R., PAULUCCI DE CALBOLI, L (1994). An epidemiological study on Q fever in the Emilia-Romagna Region, Italy. Zentralbl. Bakteriol., 280(3), 416-422.
79. MARTINOV, S.P., NEIKOV, P., POPOV, G.V (1989). Experimental Q fever in sheep. Eur. J. Epidemiol., 5(4) 428-431.
80. MARTINOV, S.P., PANDAROV, S., POPOV, G.V (1989). Seroepizootology of Q fever in Bulgaria during the last five years. Eur. J. Epidemiol., 5(4), 425-427.
81. MATTHEWMAN, L., KELLY, P., HAYTER, D., et al (1997). Exposure of cats in southern Africa to Coxiella burnetii, the agent of Q fever. Eur. J. Epidemiol., 13(4), 477-479.
82. MAUGARD-ANTHORE A. (1990). La fièvre Q chez les Bovins, réalité de l'infection humaine. Thèse de Doctorat Vétérinaire, Faculté de Médecine, Nantes, 61 pp + annexes.
83. MAURIN M., RAOULT D. (1999). Q Fever. Clin. Microbiol. Rev. 12, 4, 518-553.
84. MAURIN, M., BENOLIEL, A.M., BONGRAND, P., et al (1992). Phagolysosomes of Coxiella burnetii-infected cell lines maintain an acidic pH during persistent infection. Infect. Immun., 60(12), 5013-5016.
85. MC CAUL, T.F., BANERJEE-BHATNAGAR, N., WILLIAMS, J.C (1991). Antigenic differences between Coxiella burnetii cells revealed by postembedding immunoelectron microscopy and immunoblotting. Infect. Immun., 59, 3243-3253.
86. MC CAUL, T.F., DARE, A.J., GANNON, J.P., et al (1994). In vivo endogenous spore formation by Coxiella burnetii in Q fever endocarditis. J. Clin. Pathol., 47, 978-981.
87. MC QUISTON J.H., CHILDS J.E., THOMPSON H.A. (2002). Q fever. J. Am. Vet. Méd. Assoc., 221, 6, 796-799.
88. MC QUISTON, J.H., CHILDS, J.E (2002). Q fever in humans and animals in the United States. Vector Borne Zoonotic Dis., 2(3), 179-191.
89. MELNICAKOVA, J., LUKACOVA, M., HOWE, D., et al (2003). Identification of Coxiella burnetii RpoS-dependent promoters. Ann. N. Y. Acad. Sci., 990, 591-595.
90. MOFFAT M.A.J. (1990). Zoonotic implications of Q fever and Chlamydial infections in animals and man: part 1-Q fever. Ir. Vet. J., 43, 115-117.

91. NORLANDER L. (2000). Q fever epidemiology and pathogenesis. Microbes and infection, 2, 417-424.
92. ORFILA, J. Rickettsiales. In : LE MINOR, L., VERON, M (1989). Bactériologie médicale. 2ème édition. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1069-1071.
93. PEACOCK, M.G., PHILIP, R.N., WILLIAMS, J.C., et al (1983). 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, 1089-1098.
94. PETER, O., DUPUIS, G., PEACOCK, M.G., et al (1987). Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and complement fixation and indirect fluorescent-antibody tests for detection of Coxiella burnetii antibody. J. Clin. Microbiol., 25, 1063-1067.
95. PHILIP, C (1948). Comments on the name of the Q fever organism. Public Health Rep., 63, 58-59.
96. PONCELET J.L. (1993). Les maladies transmises par les tiques chez les ovins. Bull. Group. Tech. Vet., 5, 29-35.
97. Psaroulaki, A.C. Hadjichristodoulou, F. Loukaides, E. Soteriades, A. Konstantinidis, P. Papastergiou, *et al* (2006). Epidemiological study of Q fever in humans, ruminant animals, and ticks in Cyprus using a geographical information system Eur J Clin Microbiol, 25 (9), pp. 576-586.
98. PUNDA-POLIC, V., POLJAK, S., BUBIC, A., et al (1995). Antibodies to spotted fever group rickettsiae and Coxiella burnetii among domestic animals in southern Croatia. Acta Microbiol. Immunol. Hung., 42(4), 339-344.
99. RAOULT D. Site du Centre National de Référence des Rickettsies, [en ligne]. Adresse URL : www.mediterranee-infection.com/diagnostic/les-centres-nationaux-de-reference-cnr/cnr-rickettsioses/ (consulté le : 15 aout 2019).
100. RAOULT D. Site du Centre National de Référence des Rickettsies, [en ligne]. Adresse URL : www.mediterranee-infection.com/diagnostic/les-centres-nationaux-de-reference-cnr/cnr-rickettsioses/ (consulté le : 15 aout 2019).
101. RAOULT D., BROUQUI P. (1998). Fièvre Q. in : Les Rickettsioses. Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Editions Elsevier, Paris, 24-54.
102. RAOULT, D., FENOLLAR, F., STEIN, A (2002). Q fever during pregnancy: diagnosis treatment, and follow-up. Arch. Intern. Med., 162(6), 701-704.
103. RAROTRA, J.R., YADAV, M.P., SETHI, M.S (1978). Sero-epidemiology of Q-fever in poultry. Avian Dis., 22(1), 167-168.

104. REIMER L.G. (1993). Q Fever. Clin. Microbiol. Rev., 6, 3, 193-198.

105. RHODE, C., KELLY, P.J., RAOULT, D (1993). Dairy cows as reservoirs of Coxiella burnetii in Zimbabwe. Cent. Afr. J. Med., 39(10), 208-210.

106. RIEMANN, H.P., RUPPANNER, R., WILLEBERG, P., et al (1979). Serologic profile of exotic deer at Point Reyes National Seashore. J. Am. Vet. Med. Assoc., 175(9), 911-913.

107. Rodolakis A (2009)., Q Fever in dairy animals, Ann N Y Acad Sci. 1166:90-93.

108. RODOLAKIS A. (1994). Chlamydiose et fièvre Q : agents d'avortements et zoonoses? Point Vet., 26, 845-850.

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

110. RODOLAKIS, A., AUBERT, M., ARRICAU-BOUVERY, N., et al (2004). Fièvre Q : rapport sur l'évaluation des risques pour la santé publique et des outils de gestion des risques en élevage de ruminants. Rapport, AFSSA (non publié).

111. Rousset E., Durand B., Champion J.L., Prigent M., Dufour P., Forfait C., Marois M., Gasnier T., Duquesne V., Thiery R., Aubert M.F (2009)., Efficiency of a phase 1 vaccine for the reduction of vaginal Coxiella burnetii shedding in a clinically affected goat herd, Clin Microbiol Infect. 15 Suppl 2:188-189.

112. ROUSSET E., RUSSO P., PEPIN M., RAOULT D. (2000). La fièvre Q, une zoonose encore mystérieuse. Bull. Group. Tech. Vet., 7, 59-63.

113. 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.

114. ROUSSET, E., EON, L., RUSSO, P., et al (2002). La fièvre Q : épidémiologie d'une zoonose. Bull. Group. Tech. Vét., 17, 9-15.

115. ROUX, V (1999). Phylogenetic analysis and taxonomic relationships among the genus Rickettsia. In : RAOULT, D., BROUQUI, P. Rickettsiae and Rickettsial diseases at the turn of the third millinium. Marseille : Elsevier, 52-66.

116. Ruiz-Fons F. , I. Astobiza, J.F. Barandika, A. Hurtado, R. Atxaerandio, R.A. Juste, *et al* (2010). Seroepidemiological study of Q fever in domestic ruminants in semi-extensive grazing systems BMC Vet Res, 6 (1), p. 3.

117. RUPPANNER, R., RIEMANN, H.P., FARVER, T.B., et al (1978). Prevalence of Coxiella burnetii (Q fever) and Toxoplasma gondii among dairy goats in California. Am. J. Vet. Res., 39(5), 867-870.

118. Ryan, E., Kirby, M., Clegg, T. and Collins, D.M (2011). “Seroprevalence of Coxiella burnetii antibodies in sheep and goats in the Republic of Ireland”, Veterinary Record, 169, 280b.

119. Sadecky E., Brezina R., Kazar J., Urvolgyi J (1975)., Immunization against Q-fever of naturally infected dairy cows, Acta Virol. 19:486-488.

120. SALINAS-MELEDEZ, J.A., AVALOS-RAMIREZ, R., RIOJAS-VALDEZ, V., et al (2002). Serologic survey in animals of 'Q' fever in Nuevo Leon. Rev. Latinoam. Microbiol., 44(2), 75-78.

121. SCOTT, G.H., WILLIAMS, J.C (1990). Susceptibility of Coxiella burnetii to chemical disinfectants. Ann. N. Y. Acad. Sci., 590, 291-296.

122. SCRIMGEOUR, E.M., AL-ISMAILY, S.I., ROLAIN, J.M., et al (2003). Q Fever in human and livestock populations in Oman. Ann. N. Y. Acad. Sci., 990, 221-225.

123. SHERRY A. M. JOHNSON, JOHN B. KANEENE, KWEKU ASARE-DOMPREH, WILLIAM TASIAME, IVY G. MENSAH, KOFI AFAKYE, SHIRLEY V. SIMPSON, AND KWASI ADDO (2019). SEROPREVALENCE OF Q FEVER IN CATTLE, SHEEP AND GOATS IN THE VOLTA REGION OF GHANA.

124. Sidibe, S.S., Coulibaly, K.W., Dakouo, M., Tarnagda, Z., Sery, A., Niang, M., Traore, K., Nantoume, H., Diarra, S. et Seyni, H (2013). “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), 11-18.

125. SIXL, W., WISIDAGAMA, E., STUNZNER, D., et al (1988). Serological examinations of dogs (Canis familiaris) inColombo/Sri Lanka. Geogr. Med. Suppl., 1, 89-92.

126. STALEY, G.P., MYBURGH, J.G., CHAPARRO, F (1989). Serological evidence of Q fever in cattle in Malawi. Onderstepoort J. Vet. Res., 56(3), 205-206.

127. STEIN A., RAOULT D. (1999). Pigeon pneumonia in Provence : a bird-borne Q fever outbreak. Clin. Infect. Dis., 29, 617-620.

128. TELLEZ, A., MARTIN, A., ANDA, P (1989)., et al. Study of C. burnetii human and animal seroprevalence in a rural population in Madrid community. Eur. J. Epidemiol., 5(4), 444-446.

129. THOMPSON, H.A., HOOVER, T.A., VODKIN, M.H., et al (2003). 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, 664-670.

130. TISSOT-DUPONT H. (2003). Aspects épidémiologiques de la fièvre Q. Thèse d'Université, spécialité maladies transmissibles et pathologies tropicales, Université de la Méditerranée, Aix-Marseille II, 74 pp.

131. TISSOT-DUPONT H., RAOULT D. (1993). Epidémiologie de la fièvre Q. B.E.H., 5, 17-18.

132. TO, H., SAKAI, R., SHIROTA, K., et al (1998). Coxiellosis in domestic and wild birds from Japan. J. Wild. Dis., 34(2), 310-316.

133. Vaidya, V.M., Malik, S.V.S, Bhilegaonkar, K.N., Rathore, R.S., Kaur, S. and Barbuddhe, S.B (2010). "Prevalence of Q fever in domestic animals with reproductive disorders", Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, 33 (4), 307-321.

134. Van den Brom, R., Van Engelen, E., Luttikholt, S., Moll, L., Van Maanen, K. and Vellema, P (2012). "Coxiella burnetii in bulk tank milk samples from dairy goat and sheep farms in the Netherlands", Vet.Rec., 170, 310.

135. VODKIN, M.H., WILLIAMS, J.C (1986). Overlapping deletion in two spontaneous phase variants of Coxiella burnetii. J. Gen. Microbiol., 132, 2587-2594.

136. WEBSTER, J.P., LLOYD, G., MACDONALD, D.W (1995). Q fever (Coxiella burnetii) reservoir in wild brown rat (Rattus norvegicus) populations in the UK. Parasitology, 110, 31-35.

137. WEISS, E., MOULDER, J.W (1984). Genus III. Coxiella. In : KRIEG, N.R., HOLT, J.G. Bergey's manual of systematic bacteriology, vol 1. Baltimore : The Williams and Wilkins CO, 701-704.

138. WIEBE, M.E., BURTON, P.R., SHANKEL, D.M (1972). Isolation and characterization of two cell types of Coxiella burnetii phaseI. J. Bacteriol., 110(1), 368-377.

139. WILLEBERG, P., RUPPANNER, R., BEHYMER, D.E., et al (1980). Environmental exposure to Coxiella burnetii : a sero-epidemiologic survey among domestic animals. Am. J. Epidemiol., 111(4), 437-443.

140. WILLEMS, H., JÄGER, C., BALJER, G (1998). Physical and genetic map of the obligate intracellular bacterium Coxiella burnetii. J. Bacteriol., 180, 3816-3822.

141. WITTENBRINK, M.M., GEFALLER, S., FAILING, K., *et al.* The effect of herd and animal factors on the detection of complement-binding antibodies against

Coxiella burnetii in cattle. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.*, 1994, **107(6)**, 185-191.

142. 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.

143. YADAV, M.P., SETHI, M.S (1979). Sero-epidemiological studies on coxiellosis in animals and man in the state of Uttar Pradesh and Delhi (India). Int. J. Zoonoses, 6(2), 67-74.

144. YADAV, M.P., SETHI, M.S (1980). A study on the reservoir status of Q-fever in avifauna, wild mammals and poikilotherms in Uttar Pradesh (India). Int. J. Zoonoses, 7(2), 85-89.

145. YOSHIIE, K., ODA, H., NAGANO, N., MATAYOSHI, S (1991). Serological evidence that the Q fever agent (Coxiella burnetii) has spread widely among dairy cattle of Japan. Microbiol. Immunol., 35(7), 577-581.

146. ZARNKE, R (1983). Serologic survey for selected microbial pathogens in Alaskan wildlife. J. Wild. Dis.,19(4), 324-329.