

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 Docteur

En Médecine vétérinaire

THEME

Brucellose, chlamydie abortive et fièvre Q chez les félinés sauvages : état de connaissances.

Présenté par :

LOUKKAL Lina

Soutenue publiquement, le 27 juillet 2021

Devant le jury :

Mme HANI Fatma Amira	(MCA)	(ENSV)	Présidente
Mr ZAOUANI Mohamed	(MCA)	(ENSV)	Examineur
Mme AIT-LOUDHIA Khatima	Professeur	(ENSV)	Promotrice
Mr BAROUDI Djamel	(MCA)	(ENSV)	Co-Promoteur

2020-2021

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 Docteur

En Médecine vétérinaire

THEME

Brucellose, chlamydie abortive et fièvre Q chez les félinés sauvages : état de connaissances.

Présenté par :

LOUKKAL Lina

Soutenue publiquement, le 27 juillet 2021

Devant le jury :

Mme HANI Fatma Amira	(MCA)	(ENSV)	Présidente
Mr ZAOUANI Mohamed	(MCA)	(ENSV)	Examineur
Mme AIT-OU DHIA Khatima	Professeur	(ENSV)	Promotrice
Mr BAROUDI Djamel	(MCA)	(ENSV)	Co-Promoteur

2020-2021

Déclaration sur l'honneur

Je soussignée LOUKKAL Lina déclare être pleinement consciente 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

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Lina Loukkal', with a stylized flourish above the name.

Remerciements

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

Un immense merci à mes promoteurs, Pr AIT OUDHIA Khatima et BAROUDI Djamel, pour leur aide, soutien moral, disponibilité, précieux conseils, encouragements et surtout pour leur gentillesse et sa patience.

Au Dr Hani Fatma Amira qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury. Pour sa gentillesse et sa disponibilité.

Hommages respectueux.

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

Hommages respectueux.

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

Je dédie ce modeste travail :

A mes parent, LOUKKAL Hakim et ZIANI Saliha qui ont été les piliers de ma vie, qui m'ont soutenue à chaque moment de bonheur et de difficulté, qui ont sacrifié et dédié leur vie pour mon bien être et mon futur, vous êtes les personnes sur qui je pourrais toujours compter et qui ne m'ont jamais abandonné, vous êtes les meilleurs parents que quelqu'un puisse rêver d'avoir, mes héros, vous êtes tout ce que j'aspire à devenir adulte, mes meilleurs amis.

A ma tante ZIANI NACIRA, qui m'a soutenu, encouragé, préparé de bons petits plats, m'a chouchouté et prié pour ma santé, mon bonheur, ma réussite de la même manière que ses propres enfants.

A ma grand-mère, paix à son âme, je ne t'ai pas connu longtemps mais le peu de temps que j'ai passé à tes coté ne me quittera jamais, j'espère que tu es fière de moi de là où tu es,

Je cueille toujours des marguerites à ton nom.

A mes sœurs : Sarah, Amina, Hiba, Ryma, Mira, et Silia vous avez ponctué mes weekends de retours à la maison de rires, de joie, vous avez partagé vos expériences avec moi et prodigué tellement de bons conseille.

A mes frères : Adlene, Moussa, Mohammed Amine vous n'avez jamais manqué de me défendre et de me protéger je sais que je pourrais toujours compter sur vous au moindre problème.

A mes nièces et neveux : Samia, Hadjer, Melissa, Houssam, Assile, Iyad, Layane, Walid, Ziyad je me suis tellement amusée à jouer avec vous, je vous souhaite de grandir en bonne santé, de réaliser tous vos rêves et de devenir les adultes que vous espérez êtres

Mon petit Iyad, ta naissance est un soleil dans notre maison, tu m'as encouragé dès que tu as su parler, je t'adore comme mon propre fils j'ai hâte de te voir grandir et réussir, ta Nina qui t'aime

A mes amies : Mensouri Massilia, Halit Massilia, Aliouane Thiziri, Benabderrahmane Celina « Billy », Amroune nacira Ali Saada, Ait Ammar Lisa, Saidani megdouda « magui », j'ai passé avec vous des moments merveilleux dont je garder pour toujours des souvenir chers à mon cœur, nos repas ensemble était mes moments préférés de la journée, vous m'avez soutenu, encouragé, merci de m'avoir accueillie parmi vous.

A mes amis mazerhrane karim, Touati kouceila, Kasmi Younes de tous vos bons conseils de vos blagues qui me redonnais toujours le sourire.

A Ines chentir, sakina Bessekri, Benoudina Leila, Tounsi Chanez qui m'ont transmise leurs savoirs

A badri mouna d'avoir partagé ses connaissances linguistiques et ta précieuse aide dans la rédaction de cet ouvrage.

Aux Dr : Baazizi, Baroudi, Mimoune, Guessoum, Taibi, Iles, Bouhamed, zaouani, Semaoun et ma chère promotrice Dr Ait oudhia, qui m'ont soutenu durant ma scolarité et dont la gentillesse et votre humanité m'ont énormément touchée.

Aux meilleurs maitres de stage les Dr : Hamma Et Bouatoura, vous m'avez tellement appris, toujours dans la joie et la bonne humeur, il n'y a aucun jour au cabinet que je n'ai pas adorer, vos conseille me sont précieux et j'aspire à devenir une aussi bonne vétérinaire que vous

A dahmane kamila, tobal salah, kechih yasmine, Agri selma, yasmine ziani, larab azzedine, qui ont été mes mentors à l'école.

A tous les animaux de compagnie que j'ai eu dans ma vie plus particulièrement ma chère Lona, tu as été mon premier cadeau et le plus beau, ma meilleur amie, ma petite sœur pendant 17 ans, tu ne m'as jamais laissé tomber, tu a essuyé mes larmes, dormie dans mes bras, consoler après des cauchemar, tu es la raison pour laquelle j'ai rêvé d'être Dr vétérinaire, je soignerais et protégerais tous les animaux que je peux en ta mémoire, pour remercier dieu de t'avoir eu dans ma vie.

A toutes ces personnes, je vous aime de tout mon cœur

Liste des abréviations

- Ac : Anticorps.
- ADN : Acide désoxyribonucléique.
- AFSSA : Agence française de sécurité sanitaire des aliments.
- Ag : antigène.
- AGID : Agar Gel Immunodiffusion Assay.
- ARN : Acide ribonucléique.
- ARNm : ARN messenger.
- BRAMC : British Royal Army Medical Corps.
- C° : Degré Celsius.
- CE : Corps élémentaire.
- CR : Corps réticulé.
- DR : Doxycycline rifampicine.
- DS : Doxycycline streptomycine.
- ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.
- FAO : Organisation des Nations Unies de l'alimentation et l'agriculture.
- FC : Fixation du complément.
- IFI : Immunofluorescence indirecte
- IFN γ : Interféron gamma.
- Ig : Immunoglobulines.
- IHC : Immunohistochimie.
- IM : Intra-musculaire
- IV : Intra-veineuse

- Kg : Kilogramme.
- LPS : Lipopolysaccharide
- MDO : maladie à déclaration obligatoire
- mg : milligramme.
- MRLC : maladie réputé légalement contagieuse
- NVSL : National Veterinary Services Laboratory
- OIE : Organisation mondiale de la santé animale.
- OMS : Organisation mondiale de la santé.
- PCR : Polymerase Chain Reaction.
- PH : potentiel Hydrogène.
- RSAT : Regulatory Sequence Analysis Tools.
- RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction.
- TAT : Test en tube
- TNF : Tumour Necrosis Factor.
- USDA: Approved Foetal Bovine Serum.

Liste des tableaux

Tableau N° 1 : Diagnostic Différentiel Basé Sur La Présence Et l'absence De Symptômes Des Pathologies Etudiée Et La Comparaison Avec Leur Absence Ou Présence Lors De Brucellose.....	7
Tableau N° 2 : Diagnostic différentiel entre les pathologies causées par les différentes espèces de chlamydia	18

Liste des figures

- Figure N°1:** Potentiel zoonotique des différentes espèces de Brucella. Les couleurs et la taille des flèches représentent le risque zoonotique pour chaque espèce isolée de son hôte préférentiel..... 3
- Figure N°2 :** Dispersion des espèces de Brucella confrontées à la phylogénie de leur mammifère hôte de prédilection. La dispersion des différentes espèces de Brucella est représentée par des cônes proportionnels au nombre de souches analysées. Les chiffres dans l'arbre phylogénétique des mammifères représentent les millions d'années qui ont été nécessaires à leurs apparitions.....4
- Figure N° 3 :** Le cycle de vie de chlamydia spp. Le cycle de croissance des chlamydias implique une transformation entre des formes distinctes : le corps élémentaire (CE) et le corps réticulé (CR)..... 15
- Figure N°4 :** emplacements des jaguars séropositifs à la brucellose par rapport aux zones où le bétail et chiens étaient séropositifs dans la région du parc national Emas..... 39
- Figure N°5 :** Amblyomma hebraeum..... 42
- Figure N°6 :** Hyalomma truncatum..... 42
- Figure N°7 :** Amblyomma marmoreum 42

Plan de travail

Introduction	1
Chapitre 1 : Etude de la brucellose	
1. Introduction	2
2. Agent pathogène	2
3. Classification.....	2
4. Espèces touchées	3
5. Transmission.....	4
6. Description	5
6.1. Signes cliniques	5
6.1.1. Chez les ruminants	5
6.1.2. Chez les Carnivores	6
6.1.2.1.1. Chez les chiens	6
6.1.2.1.2. Chez les chats	6
7. Diagnostic.....	Erreur ! Signet non défini.
7.1. De laboratoire	6
7.2. Le diagnostic différentiel.....	7
8. Traitement	8
9. Prophylaxie	9
9.1. Sanitaire	9
Chapitre 2 : Etude de la chlamydie abortive	
1. Introduction	12
2. Agent pathogène	12
3. Classification.....	12
4. Espèces touchées	13
5. Transmission.....	13
6. Cycle de développement.....	14
7. Pathogénie.....	16
8. Diagnostic.....	Erreur ! Signet non défini.
9. Traitement	22
10. Prophylaxie	22
Chapitre 3 : Etude de la fièvre Q	
1. Introduction	25
2. Agent pathogène	25
3. Classification.....	25

4.	Espèces touchées	26
5.	Transmission	26
5.1.	Matières virulentes	26
5.2.	Transmission chez les animaux	27
5.3.	Transmission chez les être humain.....	27
6.	Pathogénie.....	27
7.	Description.....	28
7.7.	Bovins.....	28
7.8.	Caprins.....	28
7.9.	Ovins.....	29
7.10.	Chats.....	29
7.11.	Chiens.....	29
7.12.	Chevaux.....	29
7.13.	Tiques et autres vecteurs potentiels.....	29
8.	Diagnostic.....	Erreur ! Signet non défini.
8.7.	Diagnostic direct	30
A.	Coloration et visualisation directe	30
B.	Immunohistochimie (IHC).....	30
C.	Culture bactérienne	31
D.	Réaction en chaîne par polymérase (PCR)	31
8.8.	Diagnostic indirect.....	32
1.	Test de fixation du complément (FC).....	32
2.	Test immunologique lié à l'enzyme (ELISA)	32
5.	Aspects négatifs des méthodes de diagnostic indirectes	33
8.3.	Diagnostic par histopathologie	34
9.	Traitement	34
10.	Prophylaxie	35
10.7.	Prophylaxie sanitaire.....	35
10.8.	Prophylaxie médicale	36
Chapitre 4 : Etude de la brucellose, chlamydie abortive et fièvre Q chez les grands félins		
1)	Brucellose chez les grands félins.....	37
1.	Source d'infection.....	37
2.	Chez <i>Panthera Onca</i>	37
2.1.	Population étudiée	37
2.2.	Méthodes de capture et de diagnostic de laboratoire utilisées	37
2.3.	Résultats	38

2.4.	Conclusion.....	38
2)	Chlamydiae abortive chez les grands félins	40
1.	Source d'infection	40
2.	Chez <i>Felis Concolor</i>	40
2.1.	Population étudiée	40
2.2.	Méthode de diagnostic de laboratoire utilisées.....	40
2.3.	Résultats	41
2.4.	Conclusion.....	41
3)	Fièvre Q chez les grands félins	42
1.	Source d'infection :.....	42
2.	Chez <i>panthera leo</i>	43
2.1.	Population étudiée	43
2.2.	Méthodes de diagnostic de laboratoire utilisées.	43
2.3.	Résultat	44
2.3.2.	IF :	44
2.4.	Conclusion.....	44
3.	Chez <i>panthera uncia</i>	44
3.1.	Population étudiée	44
3.2.	Méthode de diagnostic de laboratoire utilisées.....	44
3.3.	Résultats	45
3.4.	Conclusion.....	45
4.	Chez <i>panthera onca</i>	46
4.1.	Population étudiée	46
4.3.	Résultats	46
4.4.	Conclusion.....	47
	Conclusion générale	48

Résumé :

La reconnaissance de la brucellose, chlamydie abortive et la fièvre Q chez les grands félins eux même n'est pas suffisante pour les contre carrer, les stratégies de lutte et de traitements doivent être étendues aux autres animaux qui sont à leur proximités, toutes espèces confondues y compris les êtres humains, qu'ils soient parmi le personnel soignant ou visiteurs des parcs zoologiques/réserves naturels, pour cela non seulement les vétérinaires devront maitriser les symptômes qui sont variés avec toute fois prédominance d'avortement, échecs de conceptions, malformations fœtales ou mortinatalités mais également les tests de laboratoire étant donné la nature insidieuse que peuvent prendre les dit symptômes, les test les plus pratiques étant de loin la PCR puis l'ELISA suivi de l'IFI et la FC , qui doivent non seulement être appliqués aux animaux mais également aux tiques qu'il peuvent porter pour avoir des résultats optimaux, qui sont des éléments nécessaire pour le diagnostic différentiel qui peut s'avérer compliqué. En ce qui concerne le traitement, il est surtout à base d'antibiotiques notamment la doxycycline pour la fièvre Q et associée à de la streptomycine dans le cas de brucellose, tandis que pour la chlamydie abortive cela sera la tétracycline ou la rifampicine. La prophylaxie sera essentiellement sanitaire aux vues des résultats aléatoires de certain vaccin voir de leur inexistence pour les carnivores. Le but de cette étude est de rassembler le plus d'informations possibles sur les trois maladies et leur aspects chez le plus d'espèces possibles afin de faciliter leurs détections et de les différencier dans les plus brefs délais pour instaurer une stratégie de lutte rapide afin de protéger la population des grands félins déclinante mais également de servir de recueil des différentes littératures disponibles afin d'aider à l'initiation dans le domaine de la santé de la faune sauvage et les futures recherches sur ce sujet peu explorées.

Abstract

Recognition of brucellosis, abortive chlamydia and Q fever in big cats is not enough to control it, the control and treatment strategy must be extended to other animals in their vicinity, all species including humans, whether they are among the staff or visitors to the zoo/reserve, for this not only veterinarians will have to master the symptoms which are varied with a predominance of abortion, but also the laboratory tests ,most practical tests by far are PCR and ELISA followed by IFI and FC, those must be applied not only to the animals but also to the ticks they may be carrying in order to obtain optimal results, which are necessary for differential diagnosis, and can be complicated. Treatment is mainly based on antibiotics, notably doxycycline for Q fever and associated with streptomycin for brucellosis, while for abortive chlamydia it is tetracycline or rifampicin. Prophylaxis will be essentially sanitary in view of the

random results of certain vaccines or their non-existence for carnivores. The aim of this study is to gather as much informations as possible on the three diseases and their appearances, in as many species as possible in order to facilitate their detection and to differentiate them as quickly as possible, to be able to institute a rapid control strategy to protect the declining big cat population but also to serve as a collection of the different literatures available in order to help initiate the field of wildlife health and help futures research on this little-explored subject.

ملخص

إن تشخيص الحمى المالطية ، والكلاميديايسيس الإجهاضي و الحمى كو عند السنوريات غير كافي لمواجهة هذه الامراض. فمن الواجب توسيع نطاق استراتيجيات النضال والعلاج لتشمل الحيوانات الأخرى القريبة منها, وجميع الأنواع مجتمعة ، بما في ذلك البشر ، سواء كانوا من بين موظفي الرعاية الصحية أو زوار الحدائق الحيوانية/المحميات الطبيعية ، ولأنه لا يتعين على الأطباء البيطريين أن يتقنوا تمييز الأعراض المختلفة لهذه الامراض فحسب مهما كانت, من هيمنة الإجهاض ، والفشل في الحمل أو تشوهات الجنين أو الولادة الميتة. و لكن الفحوصات المخبرية كذلك بالنظر إلى الطبيعة الخبيثة للأعراض المذكورة، وأكثر الاختبارات العملية تطبيقا هو PCR ثم ELISA تليها IFI و FC, ولا يجب أن يطبق ذلك على الحيوانات فحسب ، بل أيضا على القراد التي يمكن أن تحملها تلك الحيوانات لتحقيق نتائج المثلى, و تمثل هذه الفحوصات عناصر ضرورية للتشخيص التفاضلي الذي من الممكن أن يكون صعبا و معقدا. ستكون الإجراءات الوقائية صحية بصفة أساسية بالنظر إلى النتائج العشوائية لبعض اللقاحات أو عدم تواجدها أساسا

تهدف هذه الدراسة إلى جمع أكبر قدر ممكن من المعلومات عن الأمراض الثلاثة وجوانبها في أكبر عدد ممكن من الفصائل و ذلك لتسهيل اكتشافها والتميز بينها في أسرع وقت ممكن من أجل وضع استراتيجية مراقبة سريعة لحماية السكان من السنوريات ولكنها تستخدم أيضا لدعم الكتابات المختلفة المتاحة للمساعدة في الشروع في مجال صحة الأحياء البرية والبحوث المقبلة بشأن هذا الموضوع المستكشف قليلا

Introduction

La brucellose, chlamydie abortive et la fièvre Q, sont toutes des zoonoses d'origine bactérienne causées respectivement par différentes espèces de *Brucella* notamment *B.abortus*, *Chlamydia abortus* et *Coxiella burnetii*. Ces maladies sont considérées comme étant des maladies notoires pour leurs conséquences sur la reproduction, se soldant majoritairement par des avortements. Elles représentent donc une cause importante de pertes d'effectifs et d'individus de valeur étant donné qu'elles touchent non seulement le bétail et les animaux de compagnies mais également les animaux sauvages qu'ils soient en captivité ou en liberté, de ce fait chez ces derniers, reconnaître ces maladies est d'une importance capitale dans la perspective de la lutte contre l'extinction exponentiel des animaux sauvages, tout particulièrement les grands félins qui sont parmi les espèces les plus en danger (**IUCN, 2021**)

Ces trois maladies sont sensiblement semblables et difficiles à différencier sur le terrain autant entre elles qu'avec les autres maladies abortives mais vue au fait de la différence et surtout conditions spécifiques à leurs traitements et prophylaxies médicales respectifs, il est indispensable de réduire le champ des suspicions Diagnostics au maximum (**Peric et al., 2018 ; Zineddine 2015**).

Le dernier panthera leo en liberté en Algérie était un lion de l'atlas (*Panthera leo leo*), tué par des chasseurs en 1942 conduisant à l'extinction de l'espèce qui était endémique au pays et plus généralement à l'Afrique du nord, depuis les seuls spécimens de grands félins sont officiellement uniquement dans les parcs zoologiques (**Yamaguchi et al., 2002**).

En 2007 fut signalé un léopard de Barbarie dans la limite frontalière entre le Maroc et l'Algérie. En outre, la présence du léopard a été signalée auparavant en 2006 dans les montagnes de l'Ahaggar, dans le désert algérien, où l'espèce n'a jamais été recensée auparavant. Il est également possible qu'il y ait encore quelques léopards dans les zones désertiques de l'est de l'Égypte. (**Henschel et al., 2011**).

Afin de sauvegarder l'existence du genre panthera en Algérie il est nécessaire non seulement de les protéger du danger braconnier mais également du danger infectieux étant donnée la présence des trois maladies citées plus haut en Algérie chez les ruminants, -pouvant être sources de contaminations-, et leurs effets sur la reproduction. Ainsi il est indispensable de pouvoir déceler ces maladies chez le maximum d'espèces que les grands félins peuvent rencontrer en captivité ou dans les susceptibles régions éligibles pour la création d'une réserve naturel (**Khames et al., 2017 ; Lacheheb et al., 2009 ; Benaissa et al., 2020**).

Chapitre 1 : Etude de la brucellose

1. Introduction

La brucellose a été décrite pour la première fois en 1859 par la British Royal Army Medical Corps (BRAMC) parmi les troupes déployées à Malte pendant la guerre de Crimée. La brucellose est l'une des zoonoses les plus répandues transmises par les animaux et dans les zones d'endémie, elle est présente dans le monde entier, mais surtout dans les pays en voie de développement, le bassin méditerranéen, le sous-continent indien, le Mexique et l'Amérique centrale et du Sud. La maladie est également réapparue en Europe de l'Est et les États-Unis (Spink *et al.*, 1948) depuis l'effondrement de l'Union soviétique (Pappas *et al.*, 2006b).

2. Agent pathogène

Les *Brucella* spp sont des coccobacilles intracellulaires facultatifs à Gram négatif, non sporulés et non capsulés (Jonathan *et al.*, 2010), décrites comme non-mobiles mais elles portent tous les gènes, sauf le système chimiotactique, nécessaires à l'assemblage d'un flagelle fonctionnel (Fretin *et al.*, 2005). Elles font partie de la subdivision alpha-2 des *Protéobactéries*, avec *Ochrobactrum*, *Rhizobium*, *Rhodobacter*, *Agrobacterium*, *Bartonella* et *Rickettsia* (Yanagi *et al.*, 1993).

3. Classification

- ❖ Royaume *Bactéries*
 - Sous-royaume *Négabactéries*
 - * Phylum *Protéobactéries*
 - Classe *Alphaproteobacteria*
 - ★ Ordre *Rhizobiales*
 - * Famille *Brucellaceae*
 - Genre *Brucella*

Neuf espèces de *Brucella* sont actuellement reconnues, dont sept qui affectent les animaux terrestres et qui sont : *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. ovis*, *B. canis*, *B. neotomae*, et *B. microti* (Scholz *et al.*, 2008 ; Verger *et al.*, 1987) et deux qui affectent les mammifères marins sont : *B. ceti* et *B. pinnipedialis* (Foster *et al.*, 2007). Les trois premières espèces sont appelées *Brucella* classiques et à l'intérieur de ces espèces, sept biovars sont reconnus pour *B. abortus*,

trois pour *B. melitensis* et cinq pour *B. suis*. Les autres espèces n'ont pas été différenciées en biovars. Les souches de brucella ont été nommées en fonction de l'animal hôte préférentiellement infecté (**Vergier et al., 1987**). Les brucelles ne possèdent pas de gènes de virulences classiques codant pour des capsules, des plasmides, des pilis ou des exotoxines.

4. Espèces touchées

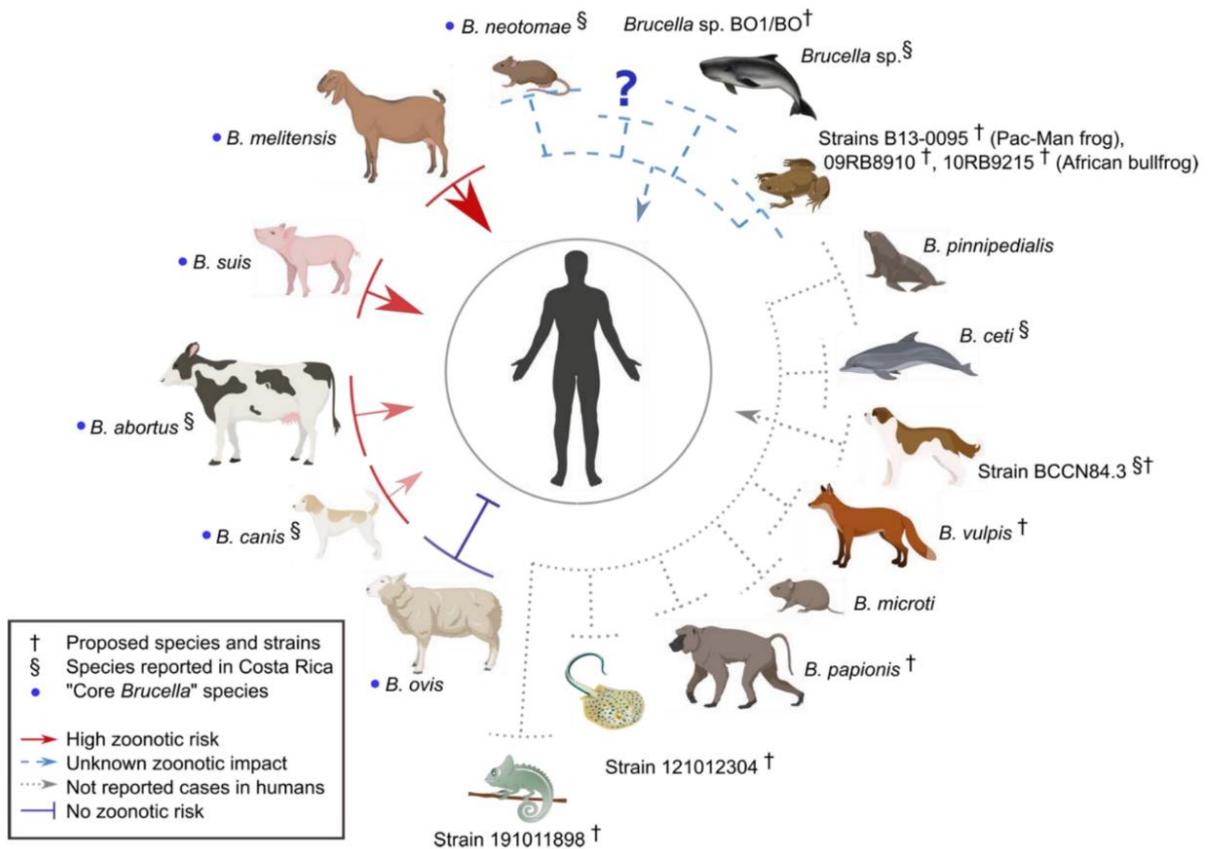


Figure N° 1 :Potentiel zoonotique des différentes espèces de Brucella. Les couleurs et la taille des flèches représentent le risque zoonotique pour chaque espèce isolée de son hôte préférentiel.

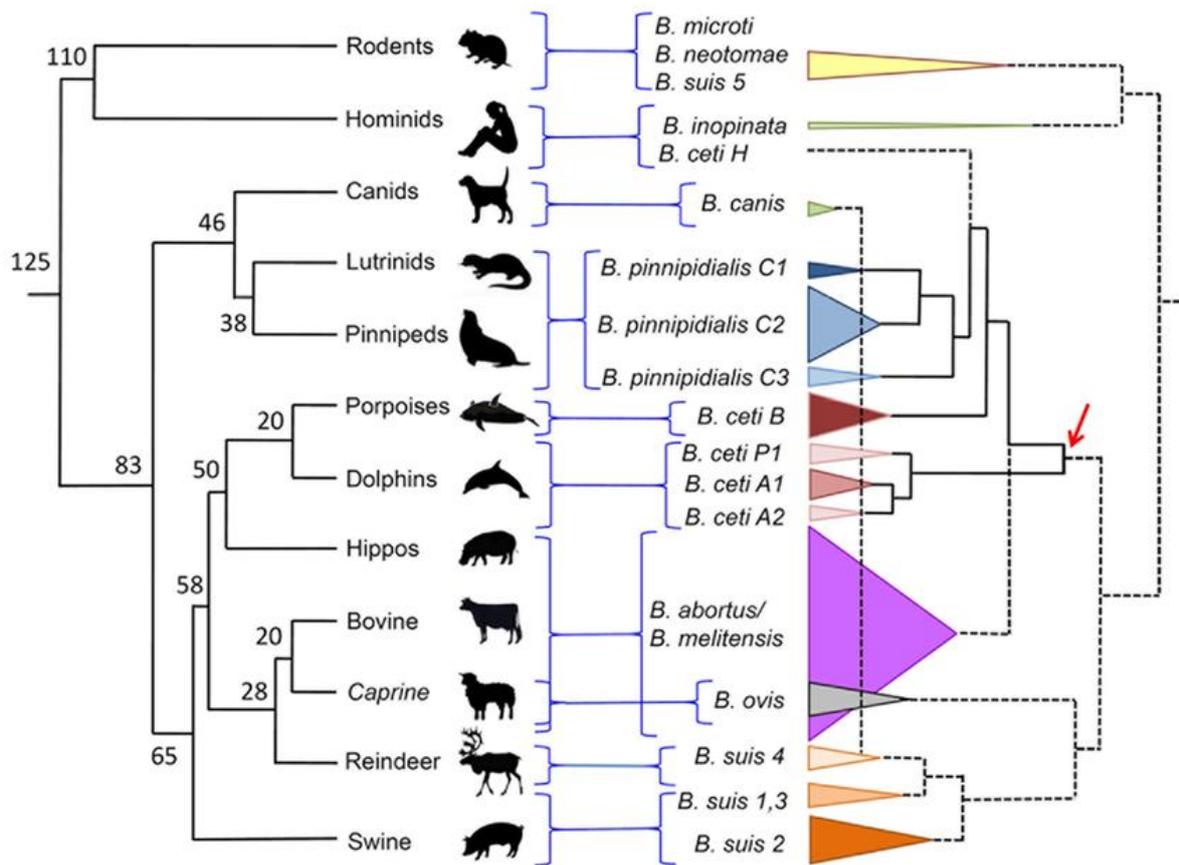


Figure N° 2 : Dispersion des espèces de *Brucella* confrontées à la phylogénie de leur mammifère hôte de prédilection. La dispersion des différentes espèces de *Brucella* est représentée par des cônes proportionnels au nombre de souches analysées. Les chiffres dans l'arbre phylogénétique des mammifères représentent les millions d'années qui ont été nécessaires à leurs apparitions.

5. Transmission

Les organismes *Brucella* sont présents dans les tissus reproducteurs et les produits de la parturition à des taux extrêmement élevés; (Alexander *et al.*, 1981) et également dans les pis, le lait et la viande, bien qu'à des concentrations plus faibles, et la contamination de la viande est rarement un risque pour la santé publique lorsque les produits carnés sont correctement manipulés et cuits. Les *Brucella* spp ont une dose infectieuse très faible estimée entre 10 et 100 organismes (Pappas *et al.*, 2006) et peut se transmettre par contact direct.

Chez les animaux, la voie d'exposition prédominante pour les souches lisses de *Brucella* est l'ingestion ou l'inhalation d'organismes présents dans les fluides fœtaux ou autres produits de la naissance ; les troupeaux sont généralement exposés à la suite de l'introduction d'un animal infecté qui met ensuite bas ou avorte un fœtus, les pâturages ou l'eau sont alors contaminés par ces excréments. Une maladie transitoire (par exemple, des avortements) peut également se développer après l'administration d'un vaccin vivant de *Brucella* notamment la souche 19 du vaccin contre *B. abortus*.

Chez les chiens et les moutons, la transmission pourrait être plus fréquente par voie vénérienne, bien que les données à l'appui soient limitées. Les Brucelles sont assez robustes ; des organismes ont été retrouvés dans des échantillons de fœtus et de fumier qui sont restés dans un environnement frais pendant plus de 2 mois. Cependant, l'exposition à la lumière du soleil tue l'organisme en quelques heures (**Waring SC,2005**) et l'organisme est sensible à de nombreux désinfectants courants.

6. Description

6.1. Signes cliniques

6.1.1. Chez les ruminants

Les principaux symptômes chez les femelles gestantes sont l'avortement (naissance prématurée ou à terme de veaux morts ou faibles) généralement au cours de la seconde moitié de la gestation avec rétention du placenta et métrite (**Acha et al., 2003**). La plupart des vaches infectées n'avortent qu'une seule fois, bien que le placenta sera fortement infecté lors de vêlages ultérieurs apparemment normaux (**Morgan, 1969**). Le principal agent étiologique de la brucellose chez la chèvre est *B.melitensis*. Dans certains pays comme le Brésil où il n'y a pas de *B. melitensis*, les chèvres peuvent être infectées par *B. abortus* (**Lilenbaum et al., 2007**). Comme chez les bovins, la brucellose chez les chèvres se caractérise par des avortements tardifs, des mort-nés, une baisse de la fertilité et une faible production de lait (**Lilenbaum et al., 2007**). La brucellose ovine peut être divisée en brucellose classique et l'épididymite du bélier. L'épididymite du bélier est causée par un agent non zoonotique *B. ovis*, tandis que la brucellose classique est causée par *B. melitensis* et constitue une menace majeure pour la santé publique au même titre que la brucellose caprine (**Acha et al., 2003**).

6.1.2. Chez les Carnivores

6.1.2.1.1. Chez les chiens

Les chiens peuvent être infectés par quatre des six espèces de *Brucella* (*B. canis*, *B. abortus*, *B. melitensis*, et *B. suis*) (Holleth *et al.*, 2006). Les chiens infectés par *B. canis* peuvent présenter des troubles liés à la reproduction (avortements au cours du dernier tier de la gestation, mortinatalités ou échecs de conceptions) et/ou des affections de l'appareil reproducteur et également des affections oculaires, musculo-oculaires, musculo-squelettiques ou dermatologiques) (Acha *et al.*, 2003 ; Wanke *et al.*, 2004). Les humains sont sensibles à *B. canis*, bien que moins que les brucellas classiques, plusieurs cas ont été rapportés aux États-Unis, au Mexique, au Brésil et en Argentine (Acha *et al.*, 2003).

Les animaux infectés excrètent l'organisme dans l'urine, les pertes vaginales, les tissus avortés, le sperme, et dans une moindre mesure dans les sécrétions mammaires, salivaires, nasales et vaginales (Johnson *et al.*, 1992). L'ingestion et l'inhalation sont les principaux moyens de transmission et la transmission transplacentaire et vénérienne sont également possibles (Johnson *et al.*, 1992).

6.1.2.1.2. Chez les chats

Récemment, il a été confirmé que les chats peuvent développer des infections actives dues à *Brucella abortus* provenant de bovins. Par conséquent, le contact étroit avec des chats infectés est un facteur de risque pour l'homme (Wareth *et al.*, 2016). Auparavant, un cas d'infection humaine par la brucellose d'un chat a été signalé, (Repina *et al.*, 1993) et les organismes de *Brucella* ont été cultivés à partir des chats signalés (Repina *et al.*, 1993). Dans une autre étude, un chat provenant d'une zone agricole a été testé positif par réaction en chaîne par polymérase (PCR) (Truong *et al.*, 2011).

7. Diagnostic

7.1. De laboratoire

7.1.1. L'isolement bactériologique de l'organisme

L'isolement bactériologique de l'organisme se fait à partir de sang, d'aspirations de ganglions lymphatiques ou de tissus ou écoulements infectés (Carmichael *et al.*, 1996). C'est la seule méthode qui permet un diagnostic définitif de la brucellose chez le chien.

7.1.2. L'hémoculture

L'hémoculture est le test le plus précis disponible dans les 8 premières semaines après l'infection, mais une culture négative ne permet pas à elle seule d'exclure la maladie.

7.1.3. Le dépistage sérologique

Les tests d'agglutination identifient la présence d'anticorps contre les antigènes de la paroi cellulaire des Brucelles. Un test d'agglutination rapide sur lame (RSAT) est disponible dans le commerce et couramment utilisé, il est sensible (**Carmichael et al., 1996**) mais peu spécifique (**Brown et al., 1976**). Cette faible spécificité s'explique par la présence d'organismes à réaction croisée, notamment *Bordetella*, *Pseudomonas*, *Moraxella* et d'autres bactéries gram-négatives (**Carmichael et al., 1979**).

7.1.4. Immunodiffusion en gélose (AGID)

Les antigènes protéiques cytoplasmiques étant plus spécifiques aux espèces de Brucella que les antigènes de la membrane cellulaires l'épreuve AGID utilisant les antigènes cytoplasmiques est plus spécifique (**Johnston et al., 2001**). Le test AGID est positive chez les animaux infectés à partir de 12 semaines après l'infection jusqu'à 36 mois après que l'animal soit devenu abactériémique (**Johnson et al., 1992 ; Carmichael et al., (1996)**).

7.1.5. Les autres tests utilisés

L'agglutination en tube (TAT), l'IFA et la PCR (**Hollett RB, 2006**) donnent des résultats prometteurs.

7.2. Le diagnostic différentiel

TABLEAU N° 1 : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL BASE SUR LA PRESENCE ET L'ABSENCE DE SYMPTOMES DES PATHOLOGIES ETUDIEE ET LA COMPARAISON AVEC LEUR ABSENCE OU PRESENCE LORS DE BRUCELLOSE.

(**Pappas G et al., 2005**) (**kasper et al., 2017**) (**Göke et al., 1993**) (**Nimmannitya et al., 1969**) (**Couvreur et al., 1962**) (**Ebell et al., 2004**) (**Parry et al., 2002**) (**Young et al., 1995**).

Pathologies	Présence	Absence
La fièvre typhoïde	Bactérie Salmonella typhi lors de culture du sang et des selles	Perte de poids Lymphadénopathie douloureuse

Paludisme	Diarrhée, parasites sur frottis sanguin	Éruption cutanée, Perte de poids Lymphadénopathie douloureuse
La tuberculose		Hépatomégalie
Lymphome		Éruption, Arthrite
Cytomégalovirus	Pharyngite Douleurs musculaires	
La leptospirose		
Virus d'Epstein-Barr :	Pharyngite, splénomégalie, œdème périorbitaire	
La dengue	Modèle de fièvre biphasique, éruption maculopapuleuse, arthralgie, et signes d'hémorragie	
La toxoplasmose :	Lymphadénopathie indolore, coprologie : Visualisation par microscopie tachyzoïtes et / ou des kystes	

8. Traitement

En raison de la localisation intracellulaire de *Brucella*, par exemple le macrophage (Seleem *et al.*, 2008), les taux d'échecs thérapeutique et de rechutes sont élevés. Le traitement optimal pour la brucellose est une combinaison utilisant deux antibiotiques qui est l'association de la doxycycline et de la streptomycine (DS) qui est actuellement la meilleure option thérapeutique avec moins d'effets secondaires et de rechutes, en particulier dans les cas de formes aiguës et localisées de brucellose (Alp *et al.*, 2006). Ni la streptomycine ni la doxycycline seules ne peuvent empêcher la multiplication de la brucellose intracellulaire (Shasha *et al.*, 1994).

Bien que les combinaisons de DS aient été considérées par l'OMS comme le traitement standard contre la brucellose, en 1986, le Comité mixte FAO/OMS d'experts de la brucellose a modifié ses recommandations pour le traitement de la brucellose aiguë à la doxycycline (200 mg/jour par voie orale) et à la rifampicine (600-900 mg/jour par voie orale) « DR » pendant 6 semaines comme étant le nouveau traitement de choix. Cependant, les études qui ont comparé l'efficacité de l'association DR avec la combinaison traditionnelle DS ont conclu que la combinaison DR est moins efficace que la DS surtout chez les patients atteints de brucellose aiguë. (**Solera et al., 1995**).

Chez les carnivores la plus efficace serait une combinaison de tétracyclines et d'aminoglycosides., ou de fluoroquinolones et d'aminoglycosides (**Wanke et al., 2004**).

9. Prophylaxie

9.1. Sanitaire

-Chez les ruminants :

Dans le cadre de mesure offensive (**Laaberki, 2020**) préconise : le dépistage des animaux infectés, l'isolement et leur élimination rapide vers la boucherie, contrôler toutes les espèces réceptives dans un élevage infecté, (par exemple, dans une exploitation bovine, les chiens et les petits ruminants) et les éliminer s'ils sont reconnus brucelliques, l'isolement strict des animaux infectés (tout particulièrement en période de mise-bas ou lorsqu'ils présentent les signes prémonitoires d'un avortement) dans un local facile à désinfecter, ainsi qu'utiliser l'insémination artificielle pour contrer la transmission vénérienne de la maladie, tandis que dans le cas de mesure défensive toute ces préventives sont à utilisées en y joignant les précautions de n'introduire que des bovins en provenance de cheptels présentant toutes garanties sanitaires, avec quarantaine et contrôle individuel en évitant tout contact avec des animaux de statut sanitaire inconnu durant le transfert et également maintenir le cheptel à l'abri de contaminations de voisinage.

-Chez les carnivores :

Le contrôle de *B. canis* dans un chenil comprend (i) la confirmation de la maladie ; (ii) la mise en quarantaine du chenil ; (iii) la détermination de la source de l'infection ; (iv) l'élimination du mode de transmission dans le chenil ; v) l'identification et l'abattage des animaux infectés ; et (vi) la mise en œuvre de pratiques visant à prévenir d'autres foyers (**Johnson et al., 1991**). Les

animaux d'un chenil doivent avoir été testés négatifs pendant trois mois consécutifs avant que le chenil puisse être déclaré indemne de la maladie (**Johnson et al., 1992**). L'infection bactérienne en général, comme cause de perte de gestation est rarement rapportée chez les chats (**Kustritz et al., 2006**). Il existe peu d'informations disponibles dans la littérature concernant les infections à *Brucella* chez les chats.

9.2. Médical

Le seul moyen de contrôle et d'éradication de cette zoonose est la vaccination de tous hôtes sensibles et l'élimination des animaux infectés (**Briones et al., 2001**). Les vaccins les plus couramment utilisés contre la brucellose bovine sont la souche 19 de *B. abortus* et la souche RB51 récemment approuvée par l'USDA. La souche RB51, contrairement à la souche 19, n'interfère pas avec les diagnostics sérologiques (**Moriyon et al., 2004**). L'utilisation du vaccin contre la souche 19 de *B. abortus* entraîne la production d'anticorps dont la persistance dépend principalement de l'âge des animaux au moment de la vaccination. Une politique d'éradication doit être sur la base du test et de l'abattage couplés à la lutte par vaccination, pour qu'elle soit réussie, il doit y avoir un contrôle rigide de l'âge auquel la vaccination contre la souche 19 est autorisée (**Morgan et al., 1969**).

La souche Rev. 1 de *B. melitensis*, bien que très infectieuse pour l'homme, est considérée comme le meilleur vaccin disponible pour le contrôle de la brucellose ovine et caprine surtout lorsqu'il est administré à la dose standard par voie conjonctive. Cependant, le Rev. 1 présente un degré considérable de virulence et provoque des avortements lorsqu'il est administré pendant la grossesse. De plus, la réponse des anticorps à la vaccination ne peut pas être différenciée de celle observée après une infection sur le terrain, ce qui entrave les programmes de contrôle. Des tentatives ont été faites pour développer de nouveaux vaccins vivants atténués contre le *B. melitensis*, qui sont dépourvus de l'ADN de la bactérie notamment de la chaîne latérale O. Ces vaccins attendent une évaluation plus approfondie dans des expériences sur le terrain (**Adone et al., 2008**).

La vaccination seule ne permettra pas d'éradiquer *Brucella*, car l'immunité produite par les vaccins contre *Brucella* n'est pas absolue et peut être contournée en augmentant le niveau d'infection. Il est donc évident qu'une politique de vaccination a plus de chances de réussir si elle est associée à de bonnes mesures d'élevage (**Morgan, 1969**). Les vaccins humains vivants de la souche 19-BA et de la souche 104M de *B. abortus* ne sont utilisés que dans l'ex-Union soviétique et en Chine respectivement (**Acha et al., 2003**).

Chapitre 2 : Etude de la chlamydiae abortive

1. Introduction

MDO touchant les êtres humains, le bétail, les animaux de compagnie, les animaux de laboratoire, la faune sauvage, les espèces exotiques et la volaille et est une zoonose potentielle (Borel *et al.*, 2018). La chlamydie, est présente de l'Europe à l'Afrique, en passant par l'Amérique du Nord (Campos *et al.*, 2014) et l'Asie.

La vaccination est l'un des meilleurs moyens de lutter contre la chlamydie qui provoque essentiellement des avortements.

2. Agent pathogène

Chlamydia abortus, bactérie intracellulaire obligatoire à Gram négatif, immobile, de 0,3 à 0,5 micron souvent sphérique, filtrable et agent zoonotique, est reconnue depuis 1950 comme l'espèce responsable d'avortement enzootique notamment de l'avortement enzootique des brebis dit l'EWE (enzootic abortion of ewes). *C. abortus* été précédemment identifié comme *Chlamydia psittaci* sérotype 1, appartenant à l'ordre des Chlamydiales (Diaz *et al.*, 2014).

3. Classification

❖ Règne : *Bacteria*

➤ Phylum : *Chlamydiae*

★ Classe : *Chlamydiae*

◆ Ordre : *Chlamydiales*

✱ Famille : *Chlamydiaceae*

• Genre : *Chlamydia*

- Espèce : *Chlamydia muridarum*
- Espèce : *Chlamydia suis*
- Espèce : *Chlamydia trachomatis*
- Espèce : *Chlamydophila abortus*
- Espèce : *Chlamydophila caviae*
- Espèces : *Chlamydophila felis*

- Espèces : *Chlamydophila pecorum*
- Espèce : *Chlamydophila pneumoniae*
- Espèce : *Chlamydophila psittaci*

4. Espèces touchées

Les infections de *C. abortus* sont courantes chez les ruminants tels que les moutons, les chèvres et les bovins dans de nombreux pays du monde, mais également chez, les porcs, les chevaux, les lapins, les cobayes et les souris ainsi que les êtres humains. Des avortements à répétition et des mortinatalités chez les renards, les chiens, les chiens viverrins et les visons ont été couramment observés en chine, pour des raisons inconnues et la chlamydie abortive figurent parmi les maladies suspectées (Everett *et al.*, 1999).

5. Transmission

5.1. Mode de transmission

5.1.1. Transmission directe

-Horizontale : c'est la voie la plus importante, Lors de contact direct entre les sujets sains et les porteurs sécréteurs de la bactérie, notamment par le léchage mutuel. L'excrétion de la bactérie dans la semence des mâles infectés a évoqué la contamination sexuelle chez les femelles reproductives mais le doute fut créé lors de la découverte du germe dans les voies vaginales de génisses jamais saillies fessant supposer que celles-ci peuvent subir une contamination de leur appareil reproducteur par voie non sexuelle (Wehrend *et a*, 2005).

-Verticale : la transmission verticale n'existe pas. La contamination des nouveaux nés se fait essentiellement par le lait maternel ou bien par les bactéries disséminées dans l'étable (Teankum *et al.*, 2007).

5.1.2. Transmission indirecte

Les animaux malades excrètent la bactérie dans le milieu extérieur contaminant la nourriture, l'eau de boisson, le matériel ainsi que le sol, la literie (mais la voie digestive est considérée comme la plus importante), la contamination de ces deux derniers les place comme principaux suspect lors de contamination de génisse n'ayant jamais été saillies ou inséminées (Wehrend *et al.*, 2005).

5.2. Sources de contamination

- Les animaux infectés : l'émission des chlamydies au moment de la mise bas est la principale source de contamination.
- Les matières virulentes : on rencontre les chlamydies dans les tissus de l'avorton (sauf dans le cerveau), le placenta, les eaux fœtales, les urines et excréments. On le rencontre également au niveau des cotylédons qui présentent un aspect nécrosé et œdématié. Dans l'œdème sous-cutané et les transsudats teintés de sang observés chez le fœtus rejeté, le germe peut également être mis en évidence.
- Le réservoir des chlamydies : L'infection est entretenue dans le troupeau par les jeunes mâles et femelles qui naissent vivants de mère infectée. Un grand nombre de porteurs sains excrètent des Chlamydia dans leurs fèces. De nombreux animaux (petits rongeurs sauvages, oiseaux, chiens de berger, ayant mangé des placentas infectés) jouent le rôle de réservoir temporaire de germes. On a également isolé des Chlamydia chez des arthropodes, mais on n'a aucune preuve décisive du rôle de ces derniers en tant que vecteurs de L'infection (**Schachter *et al.*, 1973**).

5.3. Résistance des Chlamydies :

La Chlamydia étant un parasite intracellulaire obligatoire, ne vit que sur un substrat vivant. Dans le milieu extérieur sa résistance est assez faible. Hors du corps de l'animal, elle se conserve à l'état desséché pendant quelques semaines seulement, au maximum cinq semaines. Dans les membranes fœtales, elle perd encore plus rapidement son infectiosité par suite de la putréfaction (4 jours). Elles sont sensibles à l'action des sulfamides et des antibiotiques (tétracycline, terramycine, chloromycétine). Sur un pâturage infecté le germe peut persister 6 mois (**Fatoux, 1983**).

6. Cycle de développement

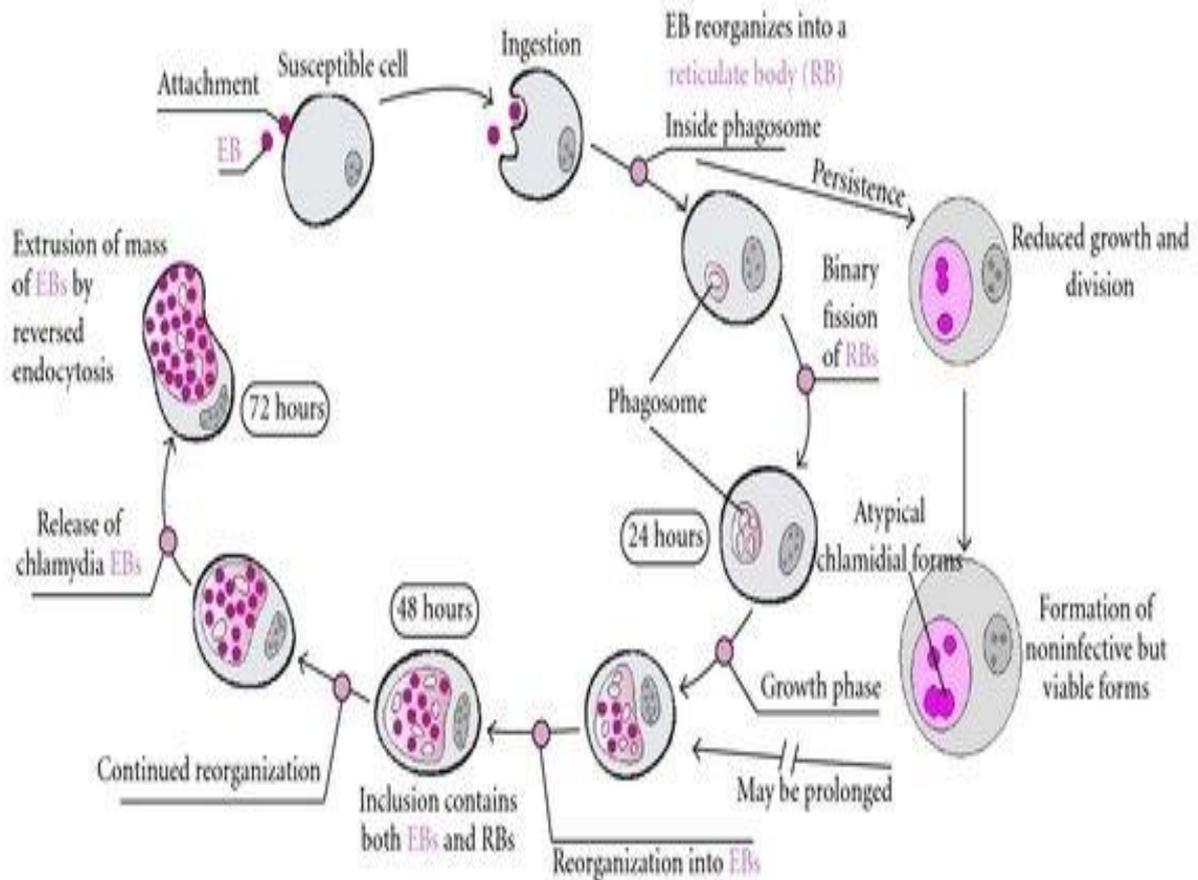


Figure N° 3 : Le cycle de vie de chlamydia spp. Le cycle de croissance des chlamydias implique une transformation entre des formes distinctes : le corps élémentaire (CE) et le corps réticulé (CR). (Stephens et al., 2011)

Leur cycle de vie est biphasique et consiste en deux formes morphologiques distinctes, le corps élémentaire (CE) le corps réticulé (CR), qui sont spécifiquement adaptées aux environnements extracellulaires et intracellulaires respectivement (Longbottom et Coulter, 2003). Le CE, qui est la forme infectieuse de la bactérie, est de petite taille (200-300 nm de diamètre) et métaboliquement inactif. Les CE. s donnent lieu à une infection primaire en se fixant sur la surface des cellules épithéliales des muqueuses. Dès son entrée, le CE, qui réside à l'intérieur d'une inclusion intracytoplasmique, se transforme en un CR plus grand (500-1000 nm), qui est non infectieux et métaboliquement actif. Le CR se multiplie par fission binaire, remplissant rapidement l'inclusion qui augmente en taille. Vers la fin du cycle de développement, les CR se transforment à nouveau en CE, qui sont ensuite libérées par lyse ou exocytose et infectent les cellules voisines (Beatty et al., 1994).

7. Pathogénie

Après une infection initiale, on pense que l'organisme réside d'abord dans l'amygdale, d'où il est disséminé par le sang et la lymphe vers d'autres organes (**Jones et Anderson, 1988**).

7.1. Infection placentaire

Chez les ruminants le contact entre le chorion fœtal et l'épithélium maternel est maintenu par l'interdigitation microvillositaire dans le placentome, à travers la pénétration des villosités choriales dans les cryptes maternelles. Suite à l'infection des hématomes maternels (**Longbottom et al., 2003**). Cela résulte d'une fuite de sang au niveau des extrémités septales de la caroncule maternelle, et correspond probablement au moment où les organismes infectieux passent de la mère au fœtus. Après l'établissement de l'infection dans les cellules épithéliales trophoblastiques du fœtus, l'infection se propage dans les régions intercotylédonaires du chorion, ce qui entraîne des lésions épithéliales, l'œdème et l'inflammation à cause de l'infiltration par des neutrophiles, des macrophages, des lymphocytes et des plasmocytes ce qui compromet les échanges materno-fœtaux de nutriments et d'oxygène, ce qui contribue à la mort fœtale et à l'avortement (**Buxton et al., 2002**).

7.2. Réponse inflammatoire

Deux cytokines inflammatoires, l'IFN- γ et le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), produites en réponse à l'infection, contribueraient à la pathologie et menaceraient le maintien de la gestation

Le TNF- α est considéré comme jouant un rôle crucial dans l'immunité contre *C. abortus*, par l'activation des cellules phagocytaires qui dégradent rapidement les cellules infectées ou les CE extracellulaires. Une concentration élevée de TNF- α à l'interface materno-foetale est incompatible avec la gestation (**Igiertseme et al., 2002**).

L'IFN- γ est exprimé dans le tissu placentaire pendant la gestation normale, mais il peut également être cytotoxique pour les cellules trophoblastes à des concentrations élevées (**Yui et al., 1994**). Par conséquent, une augmentation de sa concentration porterait atteinte aux activités fonctionnelles des cellules du trophoblaste placentaire.

7.3. Influences hormonales

Les hormones impliquées dans la gestation sont susceptibles de jouer un rôle crucial dans le déclenchement de l'avortement et la progestérone, le 17 β oestradiol et la prostaglandine E2

(PGE2) sont tous des éléments centraux de la gestation. Les niveaux de progestérone diminuent dans les placentas infectés, tandis que les concentrations d'œstradiol et de PGE2 augmentent dans let il a été suggéré que ce déséquilibre hormonal est une cause sous-jacente de l'avortement (**Longbottom et al., 2003**). Puisque la multiplication des organismes chlamydia a lieu dans les cellules épithéliales chorioniques, principale source de progestérone dans les derniers stades de la gestation.

8. Diagnostic

8.1. Diagnostic clinique

-chez les brebis

L'infection des brebis gestantes par *C. abortus* jusqu'à 5-6 semaines avant la parturition conduit à la maladie clinique, et entraîne soit un avortement dans les 2 ou 3 dernières semaines de la gestation, soit la naissance d'agneaux mort-nés ou faibles qui meurent fréquemment dans les premiers jours de leur vie. Des états persistants, subcliniques ou latents peuvent être maintenus pendant plusieurs mois après l'infection des animaux non gestante avant que l'apparition de la gestation ne déclenche la multiplication bactérienne, des pertes vaginales peuvent être observées jusqu'à 48 heures avant la perte de l'agneau. Ces écoulements peuvent se poursuivre pendant 2 à 3 semaines, ce qui ajoute à la gravité de la situation (**Brown et Entrican, 1996**),

-Chez les bovins

L'infection par *Chlamydophila abortus* est fréquemment inapparente chez les bovins. Lors de l'expression de la maladie, les animaux présentent une température corporelle plus élevée (subfébrile), une anorexie et une faiblesse transitoire avec une légère perte de poids corporel (**Reinhold et al., 2011**). Les troubles de reproduction et les avortements sont les signes dominateurs de la chlamydophilose abortive bovine apparente. Les avortements, moins fréquents que les troubles de reproduction, se produisent généralement au cours du dernier trimestre de la gestation sans signes cliniques préliminaires. Les rétentions placentaires sont rares et l'avorton expulsé ne porte généralement pas de malformations ou de lésions macroscopiques apparentes, il est souvent recouvert d'exsudat brun-rouge provenant du placenta (**Longbottom et Coulter, 2003**).

-Chez l'être humain :

L'infection à *Chlamydomphila abortus* chez l'être humain est souvent inapparente, la maladie a tendance à s'exprimer par un syndrome pseudo-grippale ordinaire. Chez les femmes enceintes, le germe peut provoquer des avortements pendant le premier trimestre de la grossesse (Jorgensen, 2017).

TABLEAU N° 2 : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ENTRE LES PATHOLOGIES CAUSEES PAR LES DIFFERENTES ESPECES DE CHLAMYDIA

(Zhou et al., 2018 ; Sykes 2005)

Espèce	Hôte	Manifestation clinique
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Humains	Conjonctivite chronique (trachome) Maladie sexuellement transmissible ; maladie inflammatoire pelvienne ; infertilité
<i>Chlamydia muridarum</i>	Souris, hamster	Infection des voies respiratoires et génitales (modèle pour l'infection par <i>C. trachomatis</i> chez l'homme)
<i>Chlamydia suis</i>	Porcs	Maladies intestinales, respiratoires et reproductives
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Humains	Pneumonie, bronchite, pharyngite ; également associé à l'athérosclérose, L'arthrite réactive et l'asthme

<i>Chlamydia psittaci</i>	Oiseaux, volailles	Maladie respiratoire (agent pathogène zoonotique)
<i>Chlamydia abortus</i>	Ruminants, porcs	Avortement (pathogène zoonotique)
<i>Chlamydia pecorum</i>	Ruminants, porcs	Maladie entérique ; pneumonie ; conjonctivite ; polyarthrite ; métrite ; et encéphalomyélite
<i>Chlamydia felis</i>	Félidés	Conjonctivite (agent pathogène zoonotique probable)
<i>Chlamydia caviae</i>	Cochons d'inde	Infection des voies oculaires et génitales (semblable à l'infection par C. trachomatis chez l'homme)

8.2. Diagnostic de laboratoire

Il est illusoire, le plus souvent, d'espérer porter un diagnostic clinique de chlamydie, en effet celle-ci revêt des formes cliniques très variées : avortements, pneumonies, polyarthrites, et kérato-conjonctivites. Le diagnostic étiologique est donc nécessairement expérimental selon l'une des différentes méthodes suivantes :

a) Recherche de l'agent infectieux : Elle s'effectue par isolement des chlamydies ou par bactérioscopie.

- l'isolement direct de l'agent dans des systèmes de culture de tissus mais, les chlamydies exigent des tissus vivants : soit un animal, soit une culture cellulaire, soit un œuf embryonné.

L'isolement se réalise selon trois méthodes :

- Par passage sur poumons de souris : Des souris sont anesthésiées et inoculées par voie nasale avec le broyat de prélèvement ; la présence de chlamydies se traduit par une chute

de poids importante, très rarement la mort, et par une pneumonie d'aspect caractéristique.

- Par passage sur œuf embryonné : Les œufs de 6 jours sont inoculés par la voie intra vitelline, puis sacrifiés vers le 13ème jour. Le test est positif si le prélèvement contient des chlamydiae,
- Par passage sur culture cellulaire et observation de l'effet cytopathogène :

Rodolakis, 1998 a expérimenté une méthode d'isolement sur culture cellulaire à partir d'écouvillons vaginaux prélevés 24 à 48 heures après l'avortement. L'écouvillon est repris le plus rapidement possible dans du tampon phosphate. La suspension est alors utilisée sur culture cellulaire suivant la technique des plages de lyse. D'après l'auteur, cette technique est plus sensible que la culture sur œuf embryonné.

-la bactérioscopie, complètement abandonnée en médecine humaine à cause des erreurs qu'elle entraîne, est encore largement utilisée en médecine vétérinaire. La chlamydie est mise en évidence par frottis colorés à partir de cotylédons placentaires ou de mucus cervical recueilli par écouvillonnage. La coloration se fait avec de l'iode, ou des procédures d'immunofluorescence mais également par : May-Grünwald- Giemsa, Stamp, Macchiavello, Ziehl Neelsen's...

La coloration la plus utilisée est celle de Stamp, les corps élémentaires apparaissent alors comme de petits points rouges brillant à la limite de la visibilité.

b) Recherche des témoins de l'infection :

- La réaction de fixation du complément est la méthode la plus utilisée. Elle est facile à réaliser, permet de tester un grand nombre d'animaux et peut être facilement automatisée. Elle peut se faire classiquement en tube ou en micro-tubes (**Saint Aubert C et al., 1975**).

L'antigène chlamydien est préparé par des laboratoires spécialisés.

Mais la réaction de fixation du complément, n'est pas spécifique de la chlamydie abortive. En effet il est essentiel de noter que l'antigène servant à la réaction de fixation du complément est un antigène de groupe, il peut donc révéler des anticorps spécifiques de pneumonies, de polyarthrites ou de chlamydie intestinale dont beaucoup d'animaux sont porteurs sains.

Actuellement l'interprétation en fonction des taux sériques est la suivante :

- Taux sériques de 1/20 à 1/40 : foyer latent de chlamydie
- Taux sériques de 1/80 : l'avortement est chlamydien si des résultats homogènes ont été obtenus à l'examen de 4 ou 5 sérums. Ces résultats doivent être comparés à ceux des autres tests sérologiques : Brucellose, Listériose, Salmonellose, Toxoplasmose.

En pratique, lors d'enzooties d'avortements à Chlamydia, les animaux ayant avorté récemment présentent des taux généralement très élevés, dépassant souvent 1/320 (**Fatoux M, 1983**).

- L'Immuno fluorescence indirecte n'est pas une méthode utilisée couramment pour le diagnostic de la chlamydie abortive. Cependant, cette méthode apparaît fidèle, sensible, simple, de lecture aisée et rapide. Pour certains auteurs (**Hartley et al 1982**) le test d'immunofluorescence indirecte est bien meilleur pour le diagnostic que le test de fixation du complément, car l'immunofluorescence permet d'éliminer les réactions douteuses avec la réaction de fixation du complément, et apparaît ainsi comme la technique de choix pour le diagnostic des avortements chlamydien. En raison de son prix élevé, cette technique est réservée actuellement à quelques laboratoires, et n'est donc pas d'un usage courant.

-L'Electrosynérèse (**Farre et al., 1980**) est un test simple et rapide, pouvant être utilisé dans chaque laboratoire équipé d'un matériel d'électrophorèse. Le test est plus qualitatif qu'un titrage, sa grande spécificité élimine les résultats faussement positifs obtenus par la réaction de fixation du complément.

-L'hémagglutination constitue une méthode de choix dès que l'on a à résoudre un problème de diagnostic de troupeau ou d'enquête épizootologique.

-diagnostic allergique de la chlamydie : La méthode comprend l'apparition d'un état d'hypersensibilité retardée liée à une immunité cellulaire, que l'on peut mettre en évidence grâce à un test cutané. L'intradermoréaction est réalisée à l'encre par l'inoculation de Chlamydia tuées purifiées. La lecture est faite 72 heures après l'injection. (**Fatoux M, 1983**)

8.3. Diagnostic lésionnel

Après parturition normale ou après avortement, la placentite purulente ou nécrosante constitue la lésion la plus fréquente lors de l'infection par Chlamydia abortus. Les vascularites sont fréquentes mais se limitent au placenta généralement (**Longbottom et Coulter, 2003**).

Les fœtus avortés ou les nouveau-nés chétifs ne montrent pas de lésions macroscopiques spécifiques. À l'autopsie, les veaux nés de mères infectées peuvent présenter une bronchiolite

folliculaire avec une inflammation et un poids élevé des amygdales pharyngées (**Reinhold et al., 2011**)

8.4. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel se fait avec toutes les pathologie pouvant conduire à un Avortements tout (particulièrement ceux du dernier tiers de gestation) tel que : Campylobactériose, Brucellose, Diarrhée virale bovine ,Fièvre catarrhale du mouton, Infection à *Ureaplasma diversum*, *Trueperella pyogenes*, Trichomonase, Néosporose, Listériose, La leptospirose, Avortement bovin épizootique (foothill abortion), comme dit précédemment les chances de faire un diagnostic correct sur la seul base des signes clinique sont illusoire , le recours au diagnostic expérimental est inévitables. Le test le plus rapide est permettant à distinction entre les nombreuses maladies semblable étant la PCR (**Opota, O et al., 2015**).

9. Traitement

La meilleure technique consiste une fois le germe isolé à faire un antibiogramme et à déterminer ainsi l'antibiotique le plus efficace, à défaut il faut savoir que les Chlamydia sont sensibles aux antibiotiques à large diffusion comme les tétracyclines, la rifampicine, le chloramphénicol oxytétracycline et la pénicilline sodique (**Zhou et al., 2018**) qui vont détruire les chlamydie sous leurs formes intracellulaires, mais les formes extracellulaires sont invulnérables (**Fatoux M, 1983**).

- Pour les Tétracyclines intramusculaire ou per os Utilisation également d'oblets gynécologiques dosés à 500 mg et déposés au fond du vagin 2 jours de suite.

- Pour le Chloramphénicol : par voie intramusculaire ou per os.

10. Prophylaxie

10.1. Prophylaxie Sanitaire

Les mesures de prophylaxie sont différentes en milieu infecté et en milieu indemne.

-En milieu infecté

On utilise des mesures offensives pour réduire l'agression microbienne : Lors d'avortements sur il faut isoler les animaux malades du reste du troupeau. (**Wehrend et al., 2005**), détruire les placentas provenant des femelles venant d'avorter ou de mettre bas (**Borel et al., 2006**), abattre

les sujets jugés atteints en état grave, détruire les éventuels réservoirs et vecteurs, désinfecter les litières et les locaux, en cas de transhumance, séparer les troupeaux de différentes espèces de ruminants, suivre les mesures d'hygiène et de protection pour les êtres humains en contact avec les animaux malades (**Wehrend et al., 2005**).

-Dans un environnement libre :

Les mesures sont alors défensives et consistent à préserver l'environnement. Pour ce faire, il faut : Ne pas introduire d'animaux d'origine inconnue ou provenant d'une zone touchée dans un troupeau en bonne santé. (**Rodolakis, 2006**), Vérifier l'introduction de nouveaux animaux (femelles et mâles) en prélevant un échantillon de sang pour rechercher la présence éventuelle d'anticorps contre la Chlamydia, effectuer une quarantaine d'environ 2 mois sur les animaux introduits, mettre l'animal qui va mettre bas ou avorter dans un endroit isolé et facile à désinfecter, laissez-le pendant quelques jours. (**Borel et al., 2006**), adopter une bonne conduite d'élevage, suivre les règles d'hygiène, désinfecter régulièrement les locaux, lutter contre les rongeurs.

10.2. Prophylaxie médicale

A. L'Antibioprévention

L'administration de l'oxytétracycline à la dose de 20 mg/Kg pour les femelles en fin de gestation semble diminuer les risques d'avortement mais ne diminue pas l'excrétion de la bactérie par les femelles atteintes (**Rodolakis, 2006**).

B. La vaccination

Est réalisée à l'aide soit de :

a) Vaccins huileux inactivés, préparés par culture cellulaire ou sur œufs embryonnés.

L'utilisation de vaccins disponibles dans le commerce ne donne que des résultats très irréguliers, Le protocole de vaccination est :

-La première année : Vaccination de tous les animaux du troupeau, un mois avant la saillie de préférence.

-Rappels annuels car l'immunité que procure le vaccin ne dure pas plus d'un an, et vaccination de tous les animaux nouvellement introduits dans le troupeau. Actuellement, cette vaccination

permet de diminuer le nombre d'avortements, mais ne supprime ni l'infection, ni l'excrétion de chlamydiae au moment de la mise-bas (**Fatoux M ,1983**).

b) Vaccin vivant atténué contenant la souche de *C. abortus* 1B thermosensible (CEVACChlamydia® ou OVILIS Chlamydia®) ce dernier a démontré son efficacité protectrice sur les ovins pendant 3 saisons de reproduction (**Rodolakis, 2006**)

La vaccination chez les bovins est très peu pratiquée, les vaccins destinés aux ovins sont utilisés chez les bovins avec des résultats satisfaisants (diminution des taux d'avortements et amélioration des performances des veaux nouveaux nés) (**Rodolakis, 2006**). En 2013, un vaccin bivalent OVIVAC® CS anti Chlamydia abortus et anti Salmonella abortus a été développé pour être utilisé chez les petits ruminants et chez les bovins à la fois mais aucune étude n'a été menée pour tester l'efficacité de ce vaccin. Une primo vaccination est administrée suivie d'une seconde après 20-25 j. Un rappel est effectué chaque 12 mois.

Chapitre 3 : Etude de la fièvre Q

1. Introduction

La fièvre Q ou Q Fever a été décrite pour la première fois en 1935 dans le Queensland, en Australie, lors d'une épidémie de maladie fébrile d'origine inconnue (d'où le nom Query fever signifiant littéralement fièvre questionnable) parmi les travailleurs des abattoirs (**Derrick EH et al., 1937**). Elle a ensuite été classée comme agent biologique critique de catégorie B par le "Center for Diseases Control and Prevention" et zoonose. Elle est considérée comme une arme potentielle pour le bioterrorisme (**Alibek K et al., 1999**). La fièvre Q est un problème de santé publique dans le monde entier (**Angelakis E et al., 2010**). Bien qu'elle soit une maladie à déclaration obligatoire auprès de l'OIE, elle reste peu signalée et sa surveillance est souvent gravement négligée.

2. Agent pathogène

Coxiella burnetii est une petite bactérie Gram-négative intracellulaire obligatoire qui ne peut être cultivée en milieu axénique. C'est un petit bâtonnet pléomorphe (0,2-0,4 µm de large, 0,4-1,0 µm de long) (**Maurin et Raoult, 1999**). Il se réplique en grand nombre dans une vacuole parasite des cellules hôtes eucaryotes, avec un temps de dédoublement estimé à 20-45 h (**Mertens et Samuel, 2007**) L'organisme peut se présenter sous la forme d'une variante à petites cellules ou d'une variante à grandes cellules. Le variant à petites cellules est un petit bâtonnet compact avec un centre très dense en électrons. La variante à grandes cellules est plus grande et moins dense. Elle subit une différenciation sporogénique pour produire des formes résistantes, semblables à des spores, (**Raoult et al., 2005**).

3. Classification

C. burnetii a été initialement nommée *Rickettsia burneti* car elle partage certaines caractéristiques avec les Rickettsiae, telles que le fait d'être un organisme intracellulaire obligatoire et d'avoir la tique comme réservoir. Cependant, le séquençage de l'ARNr du génome (**Seshadri R et al., 2003**) de *C. burnetii* a permis d'identifier une homologie avec *Legionella pneumophila* (**Vogel JP, 2004**). Ces deux bactéries font partie de la subdivision gamma des protéobactéries, loin des Rickettsies qui appartiennent à la subdivision alpha (**Raoult et al., 1995**).

❖ Règne : *Bactéries*

★ Sous-règne : *Négabactéries*

★ Phylum : *Protéobactéries*

➤ Classe : *Gammaproteobacteria*

• Ordre : *Legionellales*

◆ Famille : *Coxiellaceae*

▪ Genre : *Coxiella*

○ Espèce : *Coxiella burnetii*

4. Espèces touchées

Les réservoirs de l'agent pathogène sont nombreux

Chez les animaux :

- Sauvages :

Des études sur le rôle de la tique dans la transmission de *Coxiella burnetii* ont démontré la présence de celle-ci chez les kangourous, le marsupial bandicoot cerfs, ours noirs, rongeurs, lagomorphes et oiseaux sauvages

- Domestiques :

On peut le détecter chez les bovins, ovin, caprin chevaux, porc, chats, chiens, lapins, chameaux, buffles d'eau, rats et souris ainsi que les tiques les être humain peuvent être contaminé uniquement par des vertébrés infectés et pas par les tiques. Les oiseaux peuvent également être infectés, et *C. burnetii* a été isolé chez des pigeons, des poulets, des canards, des oies et des dindes (**Maurin et Raoult, 1999**).

5. Transmission

5.1. Matières virulentes

Surtout par l'inhalation mais les animaux infectés contaminent l'environnement en excréant *Coxiella burnetii* dans le lait, les matières fécales, l'urine, la salive et, ce qui est très important, dans les sécrétions vaginales, le placenta, les liquides amniotiques et autres produits de la conception (**Hirai K, 1998**).

5.2. Transmission chez les animaux

Les tiques infectées sont probablement les plus importantes dans le maintien du cycle complet de *C. burnetii* (**Widmer *et al.*, 2011**) Les tiques peuvent jouer un rôle significatif dans la transmission de *C. burnetii* parmi les vertébrés sauvages, les animaux peuvent également être infectés par la consommation de placentas ou de lait de ruminants infectés, et par voie aérosol (**Sanford *et al.*, 1994**).

5.3. Transmission chez les être humain

- Aérosols : Les personnes en contact avec des animaux d'élevage peuvent être infectées par l'inhalation d'aérosols contaminés provenant du liquide amniotique ou du placenta ou de la laine contaminée, mais sont également à risque le personnel de laboratoire qui travaille avec des animaux infectés (**Johnson et Kadull, 1966**).
- Voie orale : Les mammifères excrètent également *C. burnetii* dans le lait, et donc la consommation de lait cru peut être une source d'infection (**Maurin et Raoult, 1999**).
- Voie percutanée : Les tiques transmettent *C. burnetii* aux mammifères domestiques mais pas à l'homme (**Kazar, 1996**).
- Transmission de personne à personne : La transmission de personne à personne de *C. burnetii* est rare mais des cas de transmission de la fièvre Q aux assistants pendant les autopsies (**Gerth *et al.*, 1982**) et la contamination du personnels soignants hospitaliers par un patient a été recensée
- Transmission par voie sexuelle : La transmission sexuelle de la fièvre Q a été démontrée chez les souris et des *C. burnetii* viables ont été trouvés dans le sperme de taureaux (**Kruszewska and Tylewska Wierzbanska, 1997**).

6. Pathogénie

Une caractéristique majeure de *C. burnetii* est sa variation antigénique, appelée variation de phase. Les organismes isolés à partir des animaux, d'arthropodes ou d'humains infectés de manière aiguë expriment une forme virulente, avec un LPS lisse, appelée phase I puis la phase I est remplacée par la phase II avirulente similaire à la variation de lisse à rugueux décrite pour de nombreuses Enterobacteriaceae La variation de phase n'est probablement pas un processus à une seule étape, car des types de LPS de phase intermédiaire ou semi-grossière ont été décrites (**Angelakis *et al.*, 2010**).

Les cellules cibles de *Coxiella burnetii* sont les monocytes et macrophages. Lors de contamination par voie respiratoire, les macrophages broncho-alvéolaires sont les premiers infectés. Lors de contamination par voie orale, les cellules de Kupffer du foie sont les premières atteintes. Secondairement, de nombreux organes sont touchés, à la suite d'une diffusion par voie hématogène, les principaux étant la rate, l'utérus et les glandes mammaires.

Lors des infections chroniques expérimentales, les bactéries peuvent persister dans différents tissus tel que le foie, la rate, les reins, le cerveau, les testicules et les vésicules séminales (**Herbeuval, 2002**).

Les bactéries en phase I pénètrent passivement dans les cellules par phagocytose après s'être fixées sur des récepteurs membranaires. Après leur pénétration, ces bactéries sont tout d'abord incluses dans les phagosomes puis dans les phagolysosomes qui fusionnent entre eux pour former une vacuole unique. Le pH à l'intérieur de cette vacuole est de 4,7 à 5,2. Ce pH très acide est nécessaire à la survie et à la multiplication de *Coxiella burnetii* (**Herbeuval, 2002**).

Les bactéries en phase II pénètrent dans les cellules après fixation sur les récepteurs mais sont rapidement détruites par les phagolysosomes, ce qui explique qu'elles ne sont que très faiblement infectieuses (**Herbeuval, 2002**).

7. Description

7.7. Bovins

La fièvre Q est fréquemment asymptomatique. Dans le cas d'un animal symptomatique les manifestations cliniques sont l'avortement, la mortinatalité, la mise bas prématurée et la mise bas d'une progéniture faible, Les vaches cliniquement infectées développent une infertilité, des métrites, des mastites et des placentite mais également de la nécrose placentaire et la bronchopneumonie fœtale (**Bildfell et al., 2000**)

7.8. Caprins

La fièvre Q chez les chèvres peut provoquer une pneumonie, des avortements, une mortinatalité et la mise bas de chevreaux faibles, ces deux derniers signes cliniques étant les plus fréquemment observés. Ces animaux développent fréquemment des infections chroniques avec persistance de la bactérie dans l'utérus et les glandes mammaires. Le lait a été considéré comme

la principale voie d'excrétion des bactéries pour cette espèce par plusieurs auteurs **Haldane et al., 1983**).

7.9. Ovins

Les moutons ont une prédisposition à l'avortement similaire à celle des chèvres. Cependant, la fièvre Q chez les moutons provoque rarement des infections chroniques. Les moutons infectés, excrètent *Coxiella burnetii* dans les sécrétions vaginales, l'urine et les fèces, et dans une moindre mesure dans le lait. Chez les moutons infectés naturellement, la bactérie a été isolée dans les sécrétions vaginales longtemps après l'avortement et peut être excrétée lors de gestations ultérieures (**Heinzen et al., 1996**).

7.10. Chats

Les chats peuvent être infectés par la fièvre Q et ont été associés à des infections humaines dans des zones rurales et urbaines mais aucun signe clinique n'a été observé chez tous les chats infectés elle est considérée asymptomatique et reste non diagnostiquée. Cependant, les chats infectés excrètent des bactéries dans l'environnement et deviennent une source potentielle d'infections humaines (**Marrie et al., 1989**).

7.11. Chiens

L'importance potentielle des chiens pour la transmission de la fièvre Q à l'homme est rarement mentionnée. Les chiens peuvent potentiellement être infectés par inhalation, morsure de tique, consommation de placentas ou de lait de ruminants infectés. Buhariwalla et al ont rapporté trois cas humains de fièvre Q associés à une chienne parturiente infectée. Les chiots sont tous morts dans les 24 heures suivant la naissance (**Buhariwalla et al., 1996**).

7.12. Chevaux

Des études antérieures ont montré que les chevaux étaient séropositifs pour la fièvre Q mais elle n'est pas recherchée en routine dans les cas d'infertilité ou de complications obstétriques chez cette espèce (**Willeberg et al., 1980**).

7.13. Tiques et autres vecteurs potentiels

Parmi les ectoparasites, les tiques sont considérées comme le réservoir primaire naturel de *Coxiella burnetii*. Plus de 40 espèces de tiques sont naturellement infectées notamment *holocyclus*, *Haemaphysalis bispinosa*, *Rhipicephalus sanguineus*, et *Dermacentor andersoni*.

Les tiques excrètent les bactéries dans la salive et les excréments. Après s'être multipliées dans les cellules de l'intestin moyen et de l'estomac d'une tique infectée, les bactéries extrêmement infectieuses sont déposées sur la peau de l'animal lors de l'excrétion fécale.

La transmission trans-ovarienne est suspectée car des bactéries ont été isolées dans les ovaires de tiques infectées (**Ho et al., 1995**).

4.3. Fièvre Q chez l'homme

La principale caractéristique de la fièvre Q chez l'homme est son polymorphisme clinique (**Benenson et al., 1956**). La fièvre Q est donc considérablement sous-diagnostiquée et sous-déclarée. Après une période d'incubation de 1 à 3 semaines, la fièvre Q peut provoquer une maladie aiguë ou chronique. La taille de l'inoculum, la zone géographique, la voie et le moment de l'infection, ainsi que les facteurs liés à l'hôte influencent la durée de la période d'incubation et peuvent contribuer à l'expression clinique de l'infection aiguë ou chronique (**Porter et al., 2011**).

8. Diagnostic

8.7. Diagnostic direct

Les méthodes de diagnostic directes permettent d'identifier la présence de la bactérie ou de l'un de ses composants.

A. Coloration et visualisation directe

La visualisation directe de *Coxiella burnetii* sur des frottis est une méthode de diagnostic de la fièvre Q. Les frottis sont prélevés sur le placenta des fœtus avortés, sur le contenu de l'estomac du fœtus ou sur d'autres tissus corporels. *Coxiella burnetii* ne se colore pas de manière fiable avec la coloration de Gram, et la coloration de Gimenez est utilisée de préférence. Une coloration de Stamp-Macchiavello, communément appelée coloration de Macc peuvent également être réalisées. La spécificité et la sensibilité de la visualisation directe par examen bactérioscopie sont faibles, en raison de la confusion possible avec d'autres agents pathogènes tels que *Brucella* spp ou *Chlamydia* spp (**Guatteo et al., 2006**).

B. Immunohistochimie (IHC)

L'IHC a été réalisée pour le diagnostic des cas chroniques de fièvre Q. Elle peut être utilisée pour la détection de *Coxiella burnetii* dans des tissus fixés en paraffine ou dans des frottis à l'acétone. Dilbeck et McElwain (**Dilbeck et al., 1994**) ont développé une méthode de coloration

IHC du complexe avidine-biotine-peroxydase pour le diagnostic et le dépistage de routine des tissus placentaires ovins et caprins après avortement. Cette technique est rapide et ne nécessite pas de bactéries vivantes ou de tissus frais pour le diagnostic. En outre, elle permet de réaliser des études rétrospectives sur des échantillons conservés.

C. Culture bactérienne

La culture cellulaire in vitro des bactéries est le gold standard pour le diagnostic des infections bactériennes. *Coxiella burnetii* peut être cultivée efficacement dans le sac vitellin d'embryons de poulet, ainsi que sur divers spécimens cellulaires, tels que les fibroblastes de poumon embryonnaire humain, les cellules de moustique, les cellules de rein de singe vert (*Chlorocebus sabaeus*), les cultures de tissus de tiques, etc. Cependant, d'un point de vue technique, la culture de *Coxiella burnetii* reste un processus difficile et la sensibilité de cette méthode de diagnostic est faible. Depuis peu, *Coxiella burnetii* peut être cultivé en dehors d'une cellule hôte dans un milieu de laboratoire acellulaire. Ce milieu a une composition qui correspond strictement aux besoins métaboliques de l'organisme dans le phagolysosome (in vivo, *Coxiella* est strictement intracellulaire). Cette découverte est révolutionnaire et permettra de poursuivre les études sur *Coxiella burnetii*. Une autre limite pratique à l'isolement de la bactérie est qu'elle nécessite un laboratoire de biosécurité 3 en raison de sa forte infectiosité. De ce fait, la culture est rarement réalisée, notamment en médecine vétérinaire (**Omsland et al., 2009**).

D. Réaction en chaîne par polymérase (PCR)

La PCR offre des avantages substantiels pour l'identification de *Coxiella burnetii* par rapport aux autres techniques de laboratoire, en particulier dans les premiers stades cliniques de la maladie. Elle a permis de détecter l'ADN de *Coxiella burnetii* dans divers échantillons, notamment des cultures cellulaires, des échantillons de biopsie, du sang, des arthropodes et des échantillons de sérum. Sa sensibilité et sa spécificité sont élevées. Cependant, l'utilité de la PCR classique est limitée par son incapacité à quantifier les bactéries présentes. Le développement de la PCR quantitative en temps réel (RTq PCR) fait non seulement de la PCR un outil de diagnostic rapide mais fournit également des informations quantifiables. La RTq PCR peut être automatisée et peut donc être utilisée dans des études à grande échelle. Les qualités de la PCR la rendent très utile pour le diagnostic précoce de l'infection pendant la période où les anticorps ne sont pas encore présents. Plusieurs amorces sont disponibles pour le diagnostic (**Schneeberger et al., 2010**).

8.8. Diagnostic indirect

Les méthodes de diagnostic indirectes permettent d'identifier une immunité humorale ou cellulaire spécifique en réponse à une infection par *Coxiella burnetii*. Les méthodes de diagnostic disponibles en médecine humaine et vétérinaire diffèrent, et peu d'informations sont disponibles concernant la sensibilité et la spécificité épidémiologiques des méthodes de diagnostic.

1. Test de fixation du complément (FC)

La FC utilise généralement des antigènes de phase 2 uniquement. La FC est plus laborieuse, moins spécifique et moins sensible que le test d'immunofluorescence indirecte (IFI) ou le test ELISA. La FC, contrairement à l'ELISA, est incapable de détecter toutes les sous-classes d'IgG. Chez les ruminants, seules les IgG1 fixent le complément et peuvent donc être détectées par la FC. De plus, les IgG2, IgM et les substances anti complémentaires potentiellement présentes dans les sérums sont capables d'interférer avec la fixation des IgG1 au complément. Rousset et al. (Rousset *et al.*, 2010) ont conseillé de ne pas utiliser la FC pour le dépistage sérologique des animaux en raison de sa faible sensibilité.

2. Test immunologique lié à l'enzyme (ELISA)

Une autre méthode de diagnostic pour les cas humains et animaux est l'ELISA. Cette méthode est plus sensible et plus facile à réaliser que la FC. Cette sensibilité plus élevée du test ELISA par rapport à la FC pourrait être due à la détection de la sous-classe IgG2 des anticorps, qui sont incapables de se lier au complément. Les kits ELISA sont à base d'antigènes de phase 1 et de phase II. Les antigènes présents sont de deux origines possibles : antigènes de la souche américaine Nine Mile de *Coxiella burnetii* isolée d'une tique endogène ou antigènes d'une souche provenant de ruminants domestiques européens infectés. En France, les tests ELISA disponibles ne différencient pas les anticorps anti-phase 1 et anti-phase 2 mais détectent les anticorps totaux (Rousset *et al.*, 2010).

3. Test d'immunofluorescence (IF)

Il est précis, très sensible et spécifique. L'étude de Rousset et al de 2010 sur des chèvres a démontré une bonne concordance globale entre les résultats de l'IF et de l'ELISA. L'étude a également indiqué que les résultats de l'IF obtenus sur des sérums de chèvres ayant avorté et de chèvres n'ayant pas avorté étaient significativement différents et étaient associés à la survenue d'un avortement. De plus, l'IF est capable de détecter les deux variantes antigéniques de

Coxiella burnetii (phase I et phase II), les anticorps anti-phase II sont détectés dans les phases aiguës. Dans les infections chroniques, des anticorps anti-phase I et anti-phase II sont présents mais les anticorps anti-phase I prédominent. Comme les anticorps anti-phase II sont présents à tous les stades de l'infection, le dépistage à des fins épidémiologiques est basé sur la détection des anticorps anti-phase II. En outre l'IF distingue les IgG et les IgM. Des titres d'IgG anti-phase II supérieurs ou égaux à 200 et d'IgM anti-phase II supérieurs ou égaux à 50 correspondent à une infection aiguë. Un titre élevé isolé d'IgM (≥ 50) peut correspondre au début d'une infection aiguë. Une infection chronique est caractérisée par un titre élevé d'IgG anti-phase I (≥ 800) (Rousset *et al.*, 2010).

4. Test cutané

Une méthode de test cutané a été proposée pour étudier la réponse cellulaire. Le test cutané consiste en une injection intradermique de vaccin inactivé extrêmement dilué (Coxevac, CEVA-Santé Animale, Libourne, France). Le vaccin dilué induit une réaction antigénique. Si l'animal a déjà été infecté par la fièvre Q, un nodule de taille variable apparaîtra à l'endroit de l'injection (Guatteo *et al.*, 2006).

3. Aspects négatifs des méthodes de diagnostic indirectes

La dépendance de la FC, de l'IFA et de l'ELISA à la présence d'anticorps limite leur valeur Diagnostic. En effet, les anticorps spécifiques sont souvent absents pendant les 2 à 3 premières semaines de l'infection, ce qui rend le diagnostic précoce par sérologie difficile, voire impossible. Dans le cas de la fièvre Q, les anticorps de phase II peuvent être détectés dans les deux semaines suivant l'infection dans la plupart des cas et dans les trois semaines, 90% sont séropositifs. L'AFSSA rapporte que le diagnostic définitif des cas humains par IFA ne peut être confirmé qu'un mois et demi après les premiers signes cliniques. Le virus d'Epstein-Barr, le cytomégalovirus, le parvovirus, *Bordetella pertussis* et *Mycoplasma pneumonia* conduisent à une élévation des IgM et à des faux positifs de par leur similitude avec ceux de la fièvre. **QVardi et al en 2011** ont conclu que le diagnostic ne devrait pas reposer sur une approche Diagnostic unique. Le contexte clinique et épidémiologique global doit être pris en compte ainsi que les limites des tests de diagnostic. Les analyses bactériologiques sont nécessaires pour confirmer ou infirmer toute suspicion de fièvre Q (Rousset *et al.*, 2010).

8.3. Diagnostic par histopathologie

Dans les cas aigus d'hépatite, la présence de granulomes en forme de donut peut être visualisée dans les échantillons hépatiques d'histopathologie, mais ils ne sont pas pathognomoniques de la fièvre Q. Par contre, dans les cas d'infections chroniques, les granulomes sont moins organisés mais les bactéries peuvent être détectées dans de grandes vacuoles. La placentite est significativement associée à l'infection par *Coxiella burnetii* (**Bildfell et al., 2000**). L'examen microscopique permet d'identifier un nombre accru de cellules mononucléaires (macrophages, lymphocytes et plasmocytes) dans le stroma chorionique. En outre, la nécrose placentaire est significativement associée à la présence de *Coxiella burnetii*. Les cellules épithéliales chorioniques et les extrémités des villosités sont les plus fréquemment touchées. Les cytoplasmes des cellules infectées apparaissent rouge vif avec la coloration de Macc, et leurs noyaux sont souvent excentrés. Une coloration acidofast modifiée de Koster (MAF) des frottis de placenta frais est considérée comme un bon test de dépistage, mais une confirmation par des techniques immunohistochimiques reste nécessaire. Dans les lésions d'endocardite, *Coxiella burnetii* est visible sous la forme d'une masse intracytoplasmique volumineuse dans les cellules mononucléaires infectées (**Porter et al., 2011**).

9. Traitement

Lorsque l'infection primaire est symptomatique, il est recommandé d'initier un traitement antibiotique à base de doxycycline (200 mg par jour). La première étude comparative a été réalisée en 1962. **Powell et al en 1962** ont comparé deux schémas thérapeutiques et ont montré que la durée de la fièvre était plus courte (1,7 jour) chez les patients traités par la doxycycline que chez les non traités (3,3 jours). Ce traitement semblait être plus efficace lorsqu'il était initié dans les 3 premiers jours des symptômes. **Sobradillo et al en 1989** ont également observé que le traitement par doxycycline était associé à une diminution plus rapide de la fièvre. Une étude rétrospective récente réalisée par **Dijkstra et al en 2007** pendant a confirmé que le traitement par la doxycycline, fluoroquinolone, de la clarithromycine ou du cotrimoxazole était associé à une réduction de l'intensité des symptômes par rapport à celui des sujets recevant des bêtalactamines ou de l'azithromycine. La même étude a montré qu'un retard de plus de 7 jours dans l'initiation du traitement était associé à un moins bon résultat. Les effets secondaires de la doxycycline. Les bêtalactamines et aminoglycoside semblent être inefficace du fait de leur incapacité à se concentrer dans les cellules, or pour fonctionner dans le contexte du traitement des infection à *Coxiella burnetii* les antibiotiques utilisés doivent avoir l'aptitude de pénétrer

les cellules et se concentrer dans les lysosomes et de conserver leur activité et intégrité malgré le ph acide (Malosse Nelly, 2008).

10. Prophylaxie

10.7. Prophylaxie sanitaire

La prophylaxie sanitaire repose sur des stratégies appropriées de contrôle des tiques et une bonne hygiène pour réduire la contamination environnementale. Les fluides et membranes foetal infectées, les fœtus avortés et la literie contaminée doivent être incinérés ou enterrés et les locaux désinfectés la Health Protection Agency suggèrent l'utilisation de formaldéhyde à 2 %, de Lysol à 1 %, de peroxyde d'hydrogène à 5 %, d'éthanol à 70 % ou de chloroforme à 5 %) Il est également recommandé de traiter le fumier à la chaux ou au cyanure de calcium avant de l'épandre, et l'épandage doit être effectué par temps calme. Un traitement antibiotique peut être utilisé pour réduire le nombre d'avortements et la quantité de *C. burnetii* excrétée lors de la parturition. Bien que cela soit très coûteux, les animaux infectés doivent être retirés des troupeaux ou leur fournir des installations de confinement séparées pour mettre bas. Les travailleurs de l'industrie animale doivent être pleinement informés des facteurs de risque de contamination par la fièvre Q et les laboratoires doivent être dotés d'installations et d'équipements de sécurité appropriés (Porter et al 2011).

-cas des élevages laitier

En France Lorsque la fièvre Q a été diagnostiquée dans un troupeau d'une exploitation fromagère, le lait des femelles avortées doit être écarté. En effet, la vente, la transformation et le traitement de ce lait sont strictement interdits (AFSSA, 2007). Le lait du reste du troupeau peut être utilisé pour la transformation, sauf s'il existe une forte suspicion que les produits laitiers issus de ces animaux sont dangereux pour la consommation humaine. Dans ce dernier cas, le lait doit être pasteurisé à 72°C pendant 15 minutes ou par un traitement thermique équivalent (Moodie et al., 2008) (AFSSA, 2007). Si la fièvre Q est diagnostiquée dans une exploitation produisant du lait cru destiné à la consommation humaine directe, la vente de lait est interdite pendant un an après le diagnostic initial de la fièvre Q chez un animal (AFSSA, 2007).

Chez les être humain : La fièvre Q reste principalement un risque professionnel chez les personnes en contact avec des animaux domestiques tels que les bovins, les moutons et, moins fréquemment, les chèvres. Les personnes exposées à la fièvre Q sont les agriculteurs, les

vétérinaires, les travailleurs des abattoirs, les personnes en contact avec du lait non pasteurisé, ainsi que le personnel de laboratoire effectuant la culture de *C. burnetii* et, au niveau humain, il est conseillé de porter des gants et des masques lors de la manipulation des animaux ou de leur litière (**Moodie et al., 2008**). Des recommandations de prophylaxie post-exposition pour la population générale ont été établies aux USA. La doxycycline à la dose de 100 mg par jour ou 500 mg de tétracycline deux fois par jour, commencée 8 à 12 jours après l'exposition, est conseillée. Aucune recommandation n'est disponible pour les femmes enceintes bien que le cotrimoxazole ait été suggéré (**Moodie et al 2008**).

10.8. Prophylaxie médicale

-Chez les animaux, les vaccins considérés comme les plus efficaces sont composés de bactéries entières inactivées de phase 1. En effet, chez la chèvre, le vaccin inactivé de phase I (Coxevac, CEVA-Santé Animale, Libourne, France) protège efficacement contre l'avortement et il a été démontré qu'il prévient l'excrétion bactérienne dans le mucus vaginal, les fèces et surtout dans le lait. Cependant, la vaccination s'est avérée plus efficace chez les nullipares que chez les primipares (**Guatteo et al., 2008**).

Le principal problème associé à la vaccination avec le vaccin inactivé de phase 1 est l'impossibilité de distinguer les animaux vaccinés des animaux naturellement infectés à l'aide des méthodes ELISA. Au niveau du troupeau (**Guatteo et al., 2008**).

-chez l'être humain trois types de vaccins ont été proposés pour assurer une protection contre la fièvre Q : le vaccin vivant atténué (produit et testé en Russie mais abandonné par la suite en raison d'inquiétudes quant à son innocuité), le vaccin extrait de résidus de chloroforme et de méthanol ou autres vaccins extraits et le vaccin inactivé au formol à cellules entières (Q-Vax), est considéré comme acceptablement sûr pour les êtres humains (**Chiu et Durrheim, 2007**).

**Chapitre 4 : Etude de la brucellose,
chlamydie abortive et fièvre Q chez les
grands félins**

1) Brucellose chez les grands félins

1. Source d'infection

Les félinés pourraient être infectés après avoir mangé des membranes placentaires ou des fœtus avortés de bovins infectés par *B. abortus* (Almeida, 2013). L'infection a été rapportée chez différents animaux sauvages répartis dans le monde entier, tels que le Bison (*Bison bison*), l'élan (*Cervus elaphusnelsonii*), le porc sauvage (*Sus scrofa*), lechwe de Kafue (*Kobus lechekafuensis*) et le buffle africain (*Syncerus caffer*) (Godfroid, 2002)

2. Chez *Panthera Onca*

2.1. Population étudiée

-en captivité : l'objectif de l'étude de Almeida et al en 2013 était de vérifier l'état de santé des félinés détenus dans le zoo de l'Université Fédérale du Mato Grosso, Cuiabá, Brésil. Des échantillons de sang ont été prélevés sur sept Puma *Panthera concolor*, cinq Jaguar *Panthera onca*, quatre Ocelot *Leopardus pardalis* et un lion *Panthera leo*. Une sérologie de la brucellose et une réaction en chaîne par polymérase ont été réalisées

-en liberté : l'étude de Futardo et al en 2015 a porté sur l'exposition des populations de jaguars et des animaux domestiques aux virus lisses de Brucella, Leptospira spp et Toxoplasma gondii dans les biomes du Cerrado, du Pantanal et de l'Amazonie du Brésil entre février 2000 et janvier 2010, des échantillons de sérum provenant de 31 jaguars (*Panthera onca*) dont 30 adultes et un juvénile dont 17 ont été utilisés pour le diagnostic de la brucellose.

2.2. Méthodes de capture et de diagnostic de laboratoire utilisées

-En captivité : à partir de la population étudiée et citée plus haut des échantillons de sang de 10 ml, avec et sans acide éthylène diamine tétra acétique (EDTA : anticoagulant), ont été prélevés sur les 17 par ponction sur la veine céphalique. Après le prélèvement, les échantillons de sang et de sérum ont été conservés à -20°C jusqu'à ce que les analyses sérologiques et moléculaires soient effectuées.

L'analyse sérologique de *B. abortus* a été réalisée à l'aide d'un test d'agglutination rapide tandis que la technique de l'immunodiffusion en gélose a été utilisée pour *B. canis*, Les analyses moléculaires des échantillons ont été soumis à une extraction d'ADN par le phénol chloroforme (Sambrook et Russell, 2001). La réaction en chaîne par polymérase a été réalisée

pour *B. abortus* conformément à **Bricker & Halling (1994)** et pour *B. canis* en utilisant le protocole décrit par **Kim et al. (2006)**.

-en liberté : Les jaguars ont été anesthésiés par voie intramusculaire avec une combinaison de tiletamine-zolazepam (Zoletil® ou Telazol®), avec une dose moyenne de 9,7 mg/kg Les échantillons de sang ont été prélevés par ponction de la veine fémorale interne dans des tubes sous vide sans anticoagulant. Des anticorps ont été détectés à l'aide du test au rose bengale et *Brucella abortus* (coloration 1119-3) comme antigène. Du sérum provenant de bovins précédemment connus pour être infectés par *B. abortus* a été utilisé comme témoin positif (**Futardo et al., 2015**)

La possibilité a été émise que les jaguars des trois zones d'étude se nourrissent d'animaux qui pourraient être infectés (comme les bovins, pécaris et pécaris à collier).

2.3. Résultats

-en captivité : selon les résultats des différentes méthodes de diagnostic utilisées 4 des 5 jaguars et 11 des 17 félinidés sauvages étudiés se sont avérés être infectés par *B. abortus* et/ou *B. canis* Une co-infection entre les agents a été observée chez quatre Ocelots et un Puma. La présence d'anticorps et d'ADN de *Brucella abortus* et de *Brucella canis* n'ont pas été détectés chez *P. leo*.

L'ADN de *B. abortus* et de *B. canis* a été observé chez les quatre Ocelots. L'ADN de *B. abortus* a été détecté chez un jaguar, et l'ADN de *B. canis* chez deux pumas et un jaguar. La sérologie pour *B. abortus* était positive deux pumas et deux jaguars, tandis que *B. canis* a été observé chez un Ocelot et deux Jaguars (**Almeida et al., 2013**).

-En liberté : Un seul jaguar de l'ENP était séropositif pour des *Brucella*. Toutes les propriétés rurales dans le Pantanal et le CSP, où les bovins ont été échantillonnés, avaient au moins un individu séropositif pour *Brucella* lisse, et les chiens d'une propriété rurale du Pantanal étaient séropositifs pour cet agent (**Futardo et al., 2015**).

2.4. Conclusion

Selon les deux études, autant les félin sauvages que captifs peuvent être infectés par la brucellose, cependant le détail important à noter dans l'étude des jaguars en liberté est que le territoire et différentes localisations du jaguar positifs se trouvaient à la frontière des zones où des bovins d'élevages et des chiens étaient séropositifs par rapport à celle où les bovins et chiens

était séronégatifs, comme le montre la (**figure N°4**), cela couplé à la séropositivité des félin sauvage en captivité du zoo de moto grosso impliquera effectivement que les grands félins sont contaminé par les animaux domestique plus que vis versa

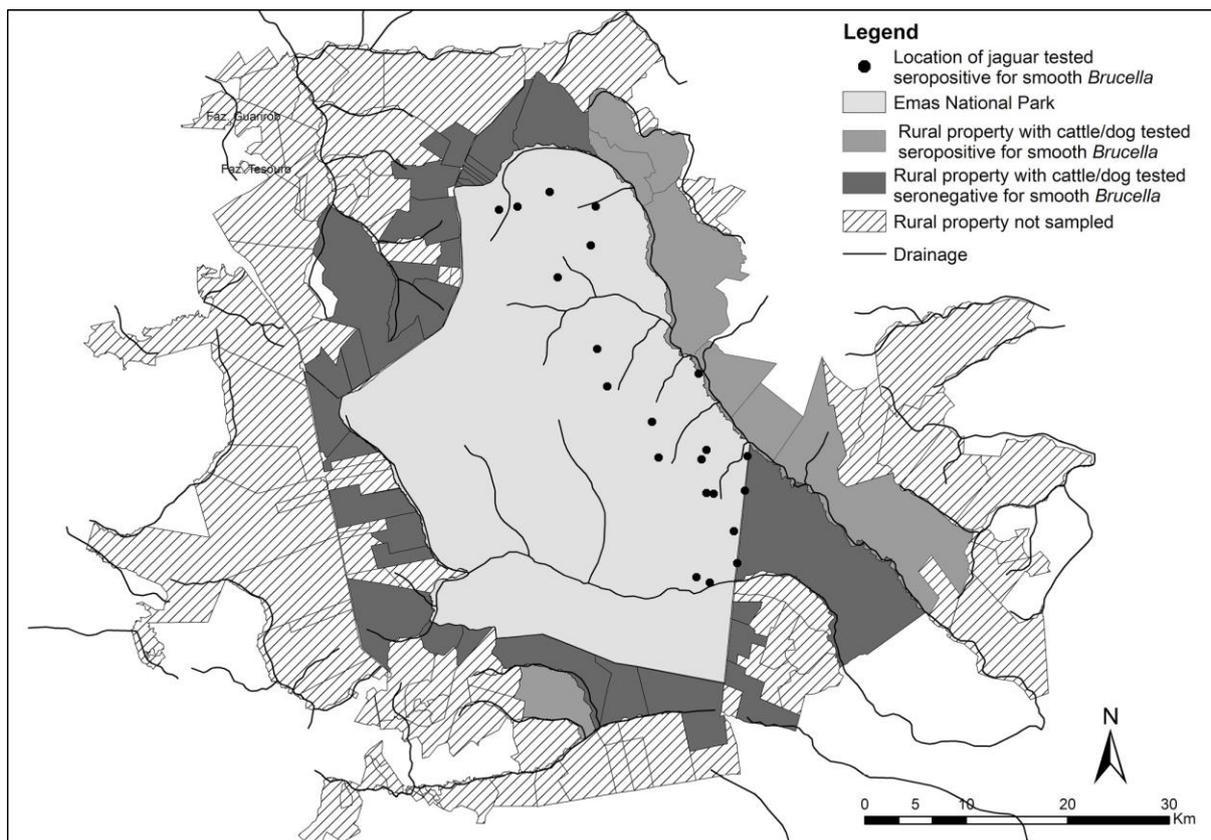


Figure N°4 : localisation par radio télémétrie du jaguar séropositif à la brucellose par rapport aux zones où le bétail et chiens étaient séropositifs dans la région du parc national Emas

2) Chlamydie abortive chez les grands félins

1. Source d'infection

Les études relatives à cette maladie chez les animaux sauvages sont minces mais la présence d'anticorps anti *Chlamydia abortus* chez un buffle d'eau en Inde, (Gupta *et al.*, 1976) et les grands buffles noirs des savanes couplés à la théorie de Wehrend *et al.*, qui décrit la voie digestive comme étant la voie de contamination la plus fréquente par *Chlamydia abortus*, les principaux soupçons quant à la présence éventuelle de *Chlamydia abortus* seraient leur contamination par la consommation de proies infectées, notamment les bovidés sauvages.

2. Chez *Felis Concolor*

2.1. Population étudiée

Les échantillons de sérum de 58 pumas (*Felis concolor*) en Californie (USA) ont été collectés entre avril 1987 et février 1990. La population de l'échantillon se composait de 34 femelles, 22 mâles et deux sujets dont le sexe n'a pas été enregistré. La répartition par âge comprenait 44 adultes (2 ans), 10 animaux de 1,5- ans, et quatre âges non enregistrés (Paul-Murphy *et al.*, 1994).

2.2. Méthode de diagnostic de laboratoire utilisées

- capture : Les traqueurs professionnels ont utilisé des chiens pour armer les lions dans la plupart des pièges à pattes. Les animaux étaient capturés dans le cadre de plusieurs études différentes d'évaluation des populations de pumas.

- anesthésie : Ils ont été immobilisés avec une combinaison de kétamine (Ketas *et*, Bristol Laboratories, Syracuse, New York, USA) et de xylazine (Rompun, Laboratoires Haver-Lockhart, Shawnee, Kansas, USA) (Jessup, 1983) à des doses d'environ 7,26 à 7,7 mg/kg de kétamine et 0,88 à 0,99 mg/kg de xylazine.

- prélèvements : Un échantillon de sang de 30 cc a été prélevé dans une veine périphérique et placé dans des tubes de sérum stérile. Les échantillons de sang ont été placés avec de la glace lorsque possible et centrifugés dans les 24 heures pour l'extraction du sérum. Les sérums ont été stockés à -20°C jusqu'à ce qu'ils soient analysés.

Vingt-deux sérums ont été testés pour les anticorps contre *Chlamydia abortus* (anciennement *psittaci*) au NVSL, Ames, Iowa. Le test était un test de fixation du complément. Trente-six

sérums ont été testés pour les anticorps au Texas A&M Veterinary Diagnostic Laboratory en utilisant l'IFI.

2.3. Résultats

- Sur les 22 échantillons testés par la technique de fixation du complément tous étaient négatifs

- Sur les 34 échantillons testés par la technique d'immunofluorescence indirecte tous étaient négatifs

2.4. Conclusion

Les résultats de cette étude semblent contradictoires avec les théories énoncées quant à la source d'infection mais jusqu'à ce jour seules 2 études ont été menées sur la présence ou non de *Chlamydia abortus* chez les animaux sauvages l'une étant chez les bovidés africains (2015) et l'autre chez les pumas de Californie (1990) mais leur décalage dans le temps et l'espace rend toute tentative d'infirmer ou confirmer la théorie de contamination proie-prédateur illusoire, seules de futures études sur la prévalence simultanée de la maladie chez les félins sauvages et leur proie dans un même territoire permettront de connaître le schéma de contamination des félins sauvages par *Chlamydia abortus* si toutefois cela est possible étant donné que les seuls cas de grand félin infecté étaient ceux de lion et de tigre par *Chlamydia felis* et qui encore là étaient tout de même rares (**Kruger Mbaye, 2011**).

3) Fièvre Q chez les grands félins

1. Source d'infection :

La source d'infection majeure chez les grands félins sont différentes espèces de tiques (**Widmer et al., 2011**) parmi lesquelles on peut citer :

Amblyomma hebraeum : un léopard étaient infesté par des tiques immatures, tandis qu'un guépard et un lion hébergeait quelques tiques adultes (**Horak et al., 2010**)

Amblyomma marmoreum : Les félinés sauvages figurent en bonne place parmi ses espèces hôtes, avec des collections enregistrées chez des chats sauvages, des guépards, des caracals, des lions et des léopards (**Horak et al., 1987**),

Haemaphysalis elliptica : un grand nombre ont été collectés sur les trois plus grands félins sauvages d'Afrique, à savoir les guépards, les lions et les léopards (**Horak et al., 1987**).

Hyalomma truncatum Les adultes de *Hyalomma truncatum* préfèrent les bovins domestiques et les gros bovidés sauvages comme hôtes (**Horak et al., 2007**), mais une seule tique a été prélevée sur un chat sauvage africain et 4 sur un lion au Zimbabwe (**Norval 1982**). Alors qu'en Afrique du Sud, 3 tiques ont également été prélevées sur un guépard et deux lions (**Horak et al., 2000**).

Rhipicephor bicornis Theiler (1962) signale des *R. bicornis* adultes sur des chacals, des genettes et plusieurs félinés sauvages. Dans cette étude, 10 guépards, un lion et un léopard en Namibie, ainsi qu'un seul caracal, dans la province du Cap en Afrique du Sud, ont été infestés par des tiques adultes.



Figure N° 5 : *Amblyomma hebraeum*



Figure N° 6 : *Hyalomma truncatum*



Figure N° 7 : *Amblyomma marmoreum*

Rhipicentor nuttalli Dans cette étude, un seul chat domestique 5 guépards, 2 caracals et un léopard ont été infestés de tiques adultes (**Horak et al., 2000**).

Rhipicephalus simus Horak et al. (2000) ont ajouté 2 occurrences de *R. simus* sur des guépards, 17 sur des lions et 2 sur des léopards.

Rhipicephalus turanicus Walker et al. (2000) enregistrent 4 occurrences de *R. turanicus* sur des chats domestiques et 35 sur des félidés sauvages.

2. Chez *panthera leo*

2.1. Population étudiée

10 jeunes lionnes adultes (entre 2 et 4 ans) nées dans le parc de Fasano (Fasano, Brindisi, Italie) ont été évaluées (**Torina et al., 2007**).

2.2. Méthodes de diagnostic de laboratoire utilisées.

- Capture : Les lionnes ont été capturées au printemps 2005 et ont reçu des implants d'acétate de mélangestrol pour prévenir la reproduction.

- Anesthésie : la détomidine (Domosedan®, Pfizer, Rome, Italie) plus de la tiletamine et zolazépam (Zoletil®, Virbac, Carros cedex, France) ont été utilisées.

2.2.1. Pcr :

L'ADN a été extrait des échantillons de sang et de sédiments sériques avec le TriReagent® (Sigma). L'ADN de *C. burnetii* htpB, ont été amplifiés par réaction en chaîne par polymérase (PCR) (**Torina et al., 2007b**). Les fragments amplifiés ont été purifiés et clonés. Au moins deux clones indépendants ont été ont été séquencés pour chaque PCR analysée.

2.2.2. Immunofluorescence

Tests d'immunofluorescence indirecte d'anticorps (IFA) (Fuller Laboratories, Fullerton, Californie 92831, États-Unis) contenant des immunoglobines G extraits de chèvres contaminées par des chats infectés par *Coxiella burnetii* couplé à la fluorescéine isothiocyanate (Sigma, St. Louis, Missouri 63178, USA) (dilution 1:32) selon les recommandations du fabricant (**Torina et al., 2007b**). Ces types d'anticorps ont été validés précédemment pour les analyses sérologiques de félidés sauvages, y compris les lions (**Kania et al., 1997**) Les échantillons ont été considérés comme négatifs lorsqu'aucune fluorescence n'a été détectée aux dilutions de 1:80, 1:16 et 1:64 du sérum à tester, comme recommandé par le fabricant.

Remarque : La divergence entre les résultats sérologiques et les analyses d'ADN pourrait s'expliquer, compte tenu du stade d'infection de ces animaux ou raisons techniques. Les lions négatifs en sérologie mais positifs en PCR lions pourraient se trouver dans les premiers stades de l'infection, pendant lesquels les niveaux d'anticorps sont inférieurs au niveau de détection.

2.3. Résultat

2.3.1. PCR :

Cinq lions (2-6) étaient positifs pour *C. burnetii* par PCR avec des séquences (numéro d'accèsion GenBank EF547935) identique à celui rapporté pour la souche Nine Mile I (M20482).

2.3.2. IF

Des anticorps contre *C. burnetii* ont été détectés chez deux animaux. Le lion 4 avait des anticorps anti-phase I et II, tandis que le lion 5 avait uniquement des anticorps anti-phase I

2.4. Conclusion

Les anticorps anti-*C. burnetii* de phase II sont généralement associés à des infections aiguës, alors que dans les infections chroniques, les niveaux d'anticorps de phase I sont généralement plus élevés que ceux de phase II (**Maurin et Raoult, 1999**). Bien que l'ADN de *C. burnetii* ait été détecté chez cinq lions, seuls deux d'entre eux présentaient des anticorps de phase I. Ces résultats suggèrent que ces lions sont infectés de façon chronique par *C. burnetii*. Les résultats de cette étude suggèrent que les lions captifs et sauvages sont infectés de manière asymptomatique par *C. burnetii* et pourraient servir de source d'infection pour les humains et les autres animaux (**Maurin et Raoult, 1999**).

3. Chez *panthera uncia*

3.1. Population étudiée

Vingt léopards des neiges dans les monts Tost de la province de Gobi au sud de la Mongolie ont été capturés et échantillonnés en dans le cadre d'une étude de suivi par radio télémétrie (**Esson et al., 2019**).

3.2. Méthode de diagnostic de laboratoire utilisées

- Capture : elle fut réalisée à l'aide de collets modifiés de **Frank et al. (2003)**, remboursés pour éviter de blesser l'animale. Un ressort a également été fixé sur la base du collet pour amortir l'impact au cas où l'animal se débattait.

- Anesthésie : grâce une combinaison de médétomidine et de tiletamine- zolazépam avec une dose moyenne de $0,02 \pm 0,004$ mg/kg de masse corporelle pour la médétomidine et $2,17 \pm 0,45$ mg/kg de tilétamine-zolazépam (**Johansson et al., 2013**). Chlorhydrate d'atipamezole (Anti sedan vet Orion Pharma Animal Health, Espoo, Finlande) inverse les effets de la médétomidine et a été administré par voie intramusculaire afin de faciliter la récupération de la sédation à la fin de la manipulation (**Johansson et al., 2013**).

- Prélèvement : Vingt millilitres de sang ont été prélevés dans la veine céphalique pour des analyses sérologiques ultérieures. Cinq millilitres de sang ont été placés dans un tube avec de l'éthanol pour les analyses ADN et un millilitre dans un tube d'héparine pour l'hématologie et la biochimie. Le reste de l'échantillon de sang a été réservé pour des études ultérieures. Les tubes de sérum sont restés debout toute la nuit pour séparer les cellules et le sérum

-Technique utilisée : ELISA fut utilisé dans le but de détecter les anticorps anti *Coxiella burnetii* selon les instructions du fournisseur tandis qu'une analyse de tique fut performée pour la détection de l'ADN bactériens en utilisant la technique du séquençage de nouvelle génération (NGS) (**Gillet et al., 2015**). Chaque tique a été hachée manuellement avec un scalpel stérilisé. Trois traitements ont été effectués pour permettre une meilleure récolte de l'ADN des bactéries.

3.3. Résultats

- Sérologie

Cinq léopards des neiges (25%) (M4, M10, F1, F7 et F8) étaient séropositifs pour *Coxiella burnetii*

- Analyse de tiques

Quatre tiques ont été collectées, sur quatre léopards des neiges différents (F8, M4, M7, M1). *Coxiella burnetii* fut détectée chez chaque tique sauf celle du sujet M1.

3.4. Conclusion

Coxiella burnetii peut provoquer des avortements, principalement chez les ruminants, mais sa pathogénicité chez le félinid n'a pas été établie à ce jour (**Woldehiwet, 2004**). En effet Il n'y avait aucune preuve d'effets négatifs sur la santé et la reproduction des léopards des neiges dans les montagnes de Tost. F8, qui était positif pour *C. burnetii*, était le petit de F7 qui était également positif pour *C. burnetii*, ce qui suggère une transmission verticale de l'agent pathogène.

4. Chez *panthera onca*

4.1. Population étudiée

10 jaguars (*Panthera onca* ; 3 mâles, 7 femelles) De juin à août 2008 vivants dans un ranch de bétail/réserve de faune sauvage de 100 km² dans la région du Pantanal du Mato Grosso au sud du Brésil ont servi de sujet à cette étude. L'âge a été estimé sur la base de l'usure des dents, âgés de 6 mois à 9 ans (Widmer *et al.*, 2011).

4.2. Méthode de diagnostic de laboratoire utilisé

- Capture : les jaguars ont été capturés à l'aide de chiens de chasse entraînés

- Anesthésie : avec l'association de chlorhydrate de tiletamine et de zolazépam hydrochloride. Une fois immobilisés, tous les animaux ont été sexés et examinés par un vétérinaire pour vérifier leur état clinique.

- Prélèvements : Des échantillons de sang ont été collectés à partir de la veine céphalique ou saphène de chaque jaguar et les tiques ont été récoltées. Tous les jaguars capturés étaient en bon état de santé général.

- Technique : exactement les mêmes techniques ont été utilisées sur les jaguars (*panthera onca*) que celle qui on était décrite plus haut chez les léopards des neiges (*panthera uncia*) pour les tests sur les tiques et chez les lions (*panthera leo*) pour la sérologie

4.3. Résultats

- Sérologie

3 sérums de jaguar (le jaguar 2, le 7 et le 8) ont été positifs pour les tests contre *C. burnetii*. Le jaguar 2 était infesté par *Amblyomma triste* (trois femelles), *Amblyomma* spp. (Trois nymphes, une larve), et *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (une nymphe) ; jaguar 7 infesté par *A. cajennense* (une femelle) et *Amblyomma* spp. (Cinq nymphes) ; et *Amblyomma* spp. (Cinq nymphes) ; jaguar 8 infesté par *A. cajennense* (deux mâles, deux femelles),

- Analyse des tiques

Bien que les résultats de recherches d'ADN n'étaient pas concluants pour *Coxiella burnetii*, le fait que les tiques étaient le dénominateur commun entre les jaguars infectés les places tout de même en qualité de théorie principale en tant que source d'infection de ces animaux surtout aux

vues des nombreuses recherches précédente confirmant leur rôle majeur dans la transmission de *C. burnetii* (Widmer *et al.*, 2011).

4.4. Conclusion

Les preuves sérologiques de l'exposition des jaguars à *C. burnetii* demandent des investigations supplémentaires pour évaluer les risques éventuels pour la santé humaine et animale, étant donné que l'élevage de bétail et l'écotourisme sont les principales activités économiques dans cette région du Pantanal.

Conclusion

Il semblerait selon les recherches menées sur la brucellose, la chlamydie abortive et la fièvre Q que ces trois maladies touchent effectivement les grands félins de différentes espèces notamment *panthera leo* (lion), *panthera onca* (jaguar), *panthera uncia* (Panthère des neiges) et *felis concolor* (puma) mais que la majorité des sujets était au moment des études asymptomatique mais il faut noter que pour la plupart les résultats sérologiques indiquent un stade chronique de la maladie. Afin de déceler tout les tenants et aboutissants des conséquences de l'infection il est indispensable de multiplier les recherches notamment sous forme de suivis à intervalles étroites et sur la longue durée pour augmenter les chances que les explorations soient en concordance avec un moment où la maladie serait en stade aiguë.

L'une des découvertes majeures à extraire de l'ensemble de la littérature sur le sujet traité dans cet ouvrage est la prévalence supérieure des trois maladies chez les félins ayant une plus grande proximité avec les animaux domestiques qui semblerait être la source de leurs infections tandis que les félins eux jouent le rôle de réservoirs des maladies et la propagent dans les régions environnantes de par leur nomadisme, infectant à leurs tours d'autres troupeaux ou canidés domestiques qui eux même infecteront d'autres grands félins dans une sorte de cercle vicieux.

Références bibliographiques

1. **Acha, N.P., Szyfres, B., (2003).** Zoonoses and Communicable Diseases Common to Man and Animals, thirded., vol. 1. Pan American Health Organization (PAHO), Washington, DC.
2. **Adone, R., Francia, M., Ciuchini, F.(2008).** Evaluation of Brucella melitensis B115 as rough-phenotype vaccine against B. melitensis and B. ovis infections. *Vaccine* 26, 4913–4917.
3. **AFSSA. (2004).** Fièvre Q : rapport sur l'évaluation des risques pour la santé publique et des outils de gestion des risques en élevage de ruminants. pp. 1–88.
4. **Alexander B, Schnurrenberger PR, Brown RR.(1981).** Numbers of Brucella abortus in the placenta, umbilicus and fetal fluid of two naturally infected cows. *Vet Rec* ;108:500.
5. **Alibek K.(1999).** **The Chilling True Story of the Largest Covert Biological Weapons Program in the World.** New York, NY, USA: Random House.
6. **Almeida, Arleana & Silva, C. & Pitchenin, Leticia & Arabia, Magyda & Silva, Glaucenyra & Sousa, Valéria & Souza, Roberto & Nakazato, Luciano & Dutra, V.(2013).**Brucella abortus and Brucella canis in captive wildfelids in Brazil. *International ZooYearbook*.
https://www.researchgate.net/publication/259551796_Brucella_abortus_and_Brucella_canis_in_captive_wild_felids_in_Brazil
7. **Alp, E., Koc, R.K., Durak, A.C., Yildiz, O., Aygen, B., Sumerkan, B., Doganay, M., (2006).** Doxycycline plus streptomycin versus ciprofloxacin plus rifampicin in spinal brucellosis [ISRCTN31053647]. *BMC Infect. Dis.* 6,72.
8. **Angelakis E, Raoult D.(2010).** Q fever. *VeterinaryMicrobiology* ;140(3-4):297–309.
9. **Beatty, W.L., Morrison, R.P., Byrne, G.I., 1994.** Persistent chlamydiae– from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microbiological Reviews* 58, 686–699.
10. **Benaissa, M. H., Mimoune, N., Youngs, C. R., Kaidi, R., & Faye, B. (2020).** First report of Chlamydophila abortus infection in the dromedary camel (Camelus dromedarius) population in eastern Algeria. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 73, 101557. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2020.101557>
11. **Benenson, A. S., & Tigertt, W. D. (1956).** Studies on Q fever in man. *Transactions of the Association of American Physicians*, 98–104. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13380951/>

12. **Bildfell, R. J., Thomson, G. W., Haines, D. M., McEwen, B. J., & Smart, N. (2000).** *Coxiella burnetii* infection is associated with placentitis in cases of bovine abortion. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 12(5), 419–425.
13. **Borel N, Polkinghorne A, Pospischil A.(2018).** A review on Chlamydial diseases in animals: still a challenge for pathologists? *Vet Pathol* 1:300985817751218.
14. **Brasil.2006.** Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT). Brasília: MAPA.
15. **Bricker, B. J., & Halling, S. M. (1994).** Differentiation of *Brucella abortus* bv. 1, 2, and 4, *Brucella melitensis*, *Brucella ovis*, and *Brucella suis* bv. 1 by PCR. *Journal of clinical microbiology*, 32(11), 2660–2666. <https://doi.org/10.1128/jcm.32.11.2660-2666.1994>
16. **Briones, G., Inon de Iannino, N., Roset, M., Vigliocco, A., Paulo, P.S., Ugalde, R.A., (2001).** *Brucella abortus* cyclic beta-1,2-glucan mutants have reduced virulence in mice and are defective in intracellular replication in HeLa cells. *Infect. Immun.* 69, 4528–4535.
17. **Brown J, Blue JL, Wooley RE, Dreesen DW, Carmichael LE.(1979).** A serologic survey of a population of Georgia dogs for *Brucella canis* and an evaluation of the slide agglutination test. *J Am Vet Med Assoc*;169:1214–6.
18. **Brown, J., Entrican, G.(1996).** Interferon-gamma mediates long-term persistent *Chlamydia psittaci* infection in vitro. *Journal of Comparative Pathology* 115, 373–383.
19. **Bruce, D.1887.** Note on the discovery of a micro-organism in Malta fever. *Practitioner*, 39:161-170
20. **Buhariwalla, F., Cann, B., & Marrie, T. J. (1996).** A dog-related outbreak of Q fever. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 23(4), 753–755. <https://doi.org/10.1093/clinids/23.4.753>
21. **Buxton, D., Anderson, I.E., Longbottom, D., Livingstone, M., Wattededera, S., Entrican, G., (2002).** Ovine chlamydial abortion : characterization of the inflammatory immune response in placental tissues. *Journal of Comparative Pathology* 127, 133–141.
22. **Campos-Hernández E, Vázquez-Chagoyán JC, Salem AZ, Saltijeral-Oaxaca JA, Escalante-Ochoa C, López-Heydeck SM, et al.(2014).** Prevalence and molecular identification of *Chlamydia abortus* in commercial dairy goat farms in a hot region in Mexico. *Trop Anim Health Prod* 46(6):919–24. doi: 10.1007/s11250-014-0585-6.

23. **Carmichael LE, Kenney RM. (1968).** Canine abortion caused by *Brucella canis*. *J Am Vet Med Assoc*;152:605–16.
24. **Carmichael LE, Shin SJ.(1996).** Canine brucellosis : a diagnostician's dilemma. *SeminVet Med Surg*;11:161–5.
25. **Carmichael LE.(1979).** Brucellosis (*Brucella canis*). In: Steele JH,editor. Handbookseries in zoonoses, Sect. A, v. 1. Boca Raton, FL: CRC Press Inc.; 1979. p. 185–94
26. **Carol Esson, Lee F. Skerratt, Lee Berger, Jonas Malmsten, Tanja Strand, Åke**
27. **Chiu, C. K., &Durrheim, D. N. (2007).**A review of the efficacy of human Q fever vaccine registered in Australia. *New South Wales public health bulletin*, 18(7-8), 133–136. <https://doi.org/10.1071/nb07057>
28. **Couvreur J, Desmonts G. (1962).** "Congenital and maternal toxoplasmosis. A review of 300 congenital cases"
29. **De, S., De Saint Aubert, C., & Mt, F.(1975).** Micromethode De Fixation Du Complement Pour Le Diagnostic Des Chlamydioses Ovines Et Applications Pratiques. pages 787-800
30. **Dennis,K., Fauci, A., Hauser, S., Longo,D., Jameson, JL., Loscalzo, J., (2017).** "Brucellosis" *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 19e Accessed on January.
31. **Derrick EH.(1937).** Q fever, a new feverentity : clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *The Medical Journal of Australia.*;2:281–299.
32. **Díaz JM, Fernández G, Prieto A, Valverde S, Lago N, Díaz P, et al.(2014).**Epidemiology of reproductive pathogens in semi-intensive lamb-producing flocks in North-West Spain: a comparative serologicalstudy. *Vet J* 200(2):335–8. doi:10.1016/j.tvjl.2014.02.022
33. **Dijkstra, F., Riphagen-Dalhuisen, J., Wijers, N., Hak, E., Van der Sande, M. A., Morroy, G., Schneeberger, P. M., Schimmer, B., Notermans, D. W., & Van der Hoek, W. (2011).** Antibiotictherapy for acute Q fever in The Netherlandsin 2007 and 2008 and its relation to hospitalization. *Epidemiology and infection*, 139(9), 1332–1341. <https://doi.org/10.1017/S0950268810002621>
34. **Dilbeck, P. M., &McElwain, T. F. (1994).** Immunohistochemical detection of *Coxiella burnetti* in formalin-fixed placenta. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of VeterinaryLaboratoryDiagnosticians, Inc*, 6(1), 125–127. <https://doi.org/10.1177/104063879400600129>
35. **Ebell MH (2004).** "Epstein-Barr virus infectiousmononucleosis". *American Family Physician*. 70: 1279–87.

36. **Everett, K. D. E , Bush, R. M. and Andersen, A. A.(1999)** . “Emended description of the order *Chlamydiales*, proposal of *Parachlamydiaceae* fam. nov. and *Simkaniaceae* fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family *Chlamydiaceae*, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms,” *International Journal of Systematic Bacteriology*, vol. 49, no. 2, pp. 415–440.
37. **Farre, R., Pichardo, S., Vittoz, J., & Edlinger, E. (1980)**. Serodiagnosis of chlamydiosis by electrosyneresis. In Proceedings of the Second International Symposium of Veterinary Laboratory Diagnosticians, June 24, 25, 26, 1980, volume III, Lucerne (Switzerland) 335-337
38. **Fatoux M.(1983)**. avortement infectieux non brucellique chez la chèvre Thèse de doctorat vétérinaire, Ecole Nationale vétérinaire d’Alfort, 13p.
39. **Foster, G., Osterman, B.S., Godfroid, J., Jacques, I., Cloeckert, A., (2007)**. *Brucella cetisp.* nov. and *Brucella pinnipedialis* sp. nov. for *Brucella* strains with cetaceans and seals as their preferred hosts. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 57, 2688–2693.
40. **Fournier, P. E., Marrie, T. J., & Raoult, D. (1998)**. Diagnosis of Q fever. *Journal of clinical microbiology*, 36(7), 1823–1834. <https://doi.org/10.1128/JCM.36.7.1823-1834.1998>
41. **Fretin, D., Fauconnier, A., Kohler, S., Halling, S., Leonard, S., Nijskens, C., Ferooz, J., Lestrade, P., Delrue, R.M., Danese, I., Vandenhoute, J., Tibor, A., DeBolle, X., Letesson, J.J., (2005)**. The sheathed flagellum of *Brucella*.
42. **Furtado, M. M. et al.(2015)**. ‘Serosurvey of Smooth *Brucella*, *Leptospira* spp. and *Toxoplasma gondii* in Free-Ranging Jaguars (*Panthera onca*) and Domestic Animals from Brazil’, *PLoS ONE*, 10(11). doi:10.1371/journal.pone.0143816.
43. **Gerth, H. J., Leidig, U., & Riemenschneider, T. (1982)**. Q-Fieber-Epidemie in einem Institut für Humanpathologie [Q-fever epidemic in an institute of human pathology]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* , 107(37), 1391–1395. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1070136>
44. **Gillet, F., Tiouchichine, ML., Galan, M. et al.(2015)**. A new method to identify the endangered Pyrenean desman (*Galemys pyrenaicus*) and to study its diet, using next generation sequencing from faeces. *Mamm Biol* **80**, 505–509 <https://doi.org/10.1016/j.mambio.2015.08.00>

45. **Godfroid J. (2002).** Brucellosis in wildlife. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 21(2), 277–286. <https://doi.org/10.20506/rst.21.2.1333>
46. **Göke M, Neurath M, Braunstein S, Daniello S, Knolle P, Dippold W; et al. (1993).** "Brucellosis:differentialdiagnosis of acute abdominal pain". *Z Gastroenterol*.
47. **Guatteo, R., Beaudeau, F., Berri, M., Rodolakis, A., Joly, A., & Seegers, H. (2006).** Shedding routes of *Coxiella burnetii* in dairy cows: implications for detection and control. *Veterinary research*, 37(6), 827–833. <https://doi.org/10.1051/vetres:2006038>
48. **Guatteo, R., Seegers, H., Joly, A., & Beaudeau, F. (2008).** Prevention of *Coxiella burnetii* shedding in infected dairy herds using a phase I *C. burnetii* inactivated vaccine. *Vaccine*, 26(34), 4320–4328. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.06.023>
49. **Gupta PP, Singh B, Dhingra PN. (1976).** Chlamydial Pneumonia in a buffalo calf. *Zentralbl Veterinarmed B. Nov* ;23(9):779-81. Doi : 10.1111/j.1439-0450.1976.tb00714.x. PMID: 1007707.
50. **Haldane, E. V., Marrie, T. J., Faulkner, R. S., Lee, S. H., Cooper, J. H., MacPherson, D. D., & Montague, T. J. (1983).** Endocarditis due to Q fever in Nova Scotia : experience with five patients in 1981-1982. *The Journal of infectious diseases*, 148(6), 978–985. <https://doi.org/10.1093/infdis/148.6.978>
51. **Hartley, W. J., & Seaman, J. T. (1982).** Suspected Toxoplasma infection in an adult goat. *Veterinary pathology*, 19(2), 210-212.
52. **Heinzen, R. A., & Hackstadt, T. (1996).** A developmental stage-specific histone H1 homolog of *Coxiella burnetii*. *Journal of bacteriology*, 178(16), 5049–5052. <https://doi.org/10.1128/jb.178.16.5049-5052.1996>
53. **Henschel, P., Hunter, L., Breitenmoser, U., Purchase, N., Packer, C., Khorozyan, I., Bauer, H., Marker, L., Sogbohossou, E. & Breitenmoser-Wursten, C. 2008.** *Panthera pardus*. In: IUCN 2011. IUCN Red List of Threatened Species. Version 2011.
54. **Herbeuval, D. (2002).** *Les bacteries hemotropes chez le chat* Thèse de doctorat vétérinaire, Ecole Nationale vétérinaire d'Alfort, 90-91
55. **Hirai K., & To, H. (1998).** Advances in the understanding of *Coxiella burnetii* infection in Japan. *The Journal of veterinary medical science*, 60(7), 781–790. <https://doi.org/10.1292/jvms.60.781>
56. **Ho, T., Htwe, K. K., Yamasaki, N., Zhang, G. Q., Ogawa, M., Yamaguchi, T., Fukushi, H., & Hirai, K. (1995).** Isolation of *Coxiella burnetii* from dairy cattle and ticks, and some

characteristics of the isolates in Japan. *Microbiology and immunology*, 39(9), 663–671.
<https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1995.tb03254.x>

57. **Hollett RB. (2006).** Canine brucellosis : outbreaks and compliance. *Theriogenology* 2006;66:575–87.
58. **Horak, I. G., Guillarmod, A. J., Moolman, L. C., & de Vos, V. (1987).** Parasites of domestic and wild animals in South Africa. XXII. Ixodid ticks on domestic dogs and on wild carnivores. *The Onderstepoort journal of veterinary research*, 54(4), 573–580.
59. **Horak, I. G., Heyne, H., & Donkin, E. F. (2010).** Parasites of domestic and wild animals in South Africa. XLVIII. Ticks (Acari: Ixodidae) infesting domestic cats and wild felids in southern Africa. *The Onderstepoort journal of veterinary research*, 77(1), E1–E7.
<https://doi.org/10.4102/ojvr.v77i1.3>
60. **Horak, I.G., Braack, L.E.O., Fourie, L.J. & Walker, J.B.(2000).** Parasites of domestic and wild animals in South Africa. XXXVIII. Ixodid ticks collected from 23 wild carnivore species', *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 67,239–250.
<http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=315>
<https://doi.org/10.1177/104063870001200505>
61. **Igietseme, J.U.(2002).** Functional immunobiology of Chlamydia: vaccine perspective. In: Schachter, J., Christiansen, G., Clarke, I.N., Hammerschlag, M.R., Kaltenboeck, B., Kuo, C.C., Rank, R.G., Ridgway, G.L., Saikku, P., Stamm, W.E., Stephens, R.S., Summersgill, J.T., Timms, P., Wyrick, P.B. (Eds.), *Chlamydial Infections: Proceedings of the 10th International Symposium on Human Chlamydial Infections*, San Francisco, CA, pp. 223–232.
62. **IUCN: International Union for Conservation of Nature**, The red list of endangered species, <https://www.iucnredlist.org/search?query=Pantera&searchType=species> consulté le 02 juillet 2021]
63. **Jessup, D. A. (1983).** Chemical immobilization of carnivores and fur bearers. In *Chemical immobilization of North American wildlife*, L. Nielsen, J. Haigh, and M. Fowler (eds.). Wisconsin Humane Society, Milwaukee, Wisconsin, pp. 227-244.
64. **Johansen, M. B., Koch, A., Wohlfahrt, J., Kamper-Jørgensen, M., Hoffmann, S., & Soborg, B. (2017).** Increased incidence of gonorrhoea and chlamydia in Greenland 1990–2012. *International journal of circumpolar health*, 76(1), 1324748.

65. **Johansson, Ö., Malmsten, J., Mishra, C., Lkhagvajav, P., & McCarthy, T. (2013).** Reversible immobilization of free-ranging snow leopards (*panthera uncia*) with a combination of medetomidine and tiletamine-zolazepam. *Journal of wild life diseases*, 49(2), 338–346. <https://doi.org/10.7589/2012-02-049>
66. **Johnson C, Jacobs J, Walker R. (1991).** Diagnosis and control of *Brucella canis* in kennel situations. In: Proceedings of the Annual Meeting of the Society for Theriogenology;. p.236–9.
67. **Johnson CA, Walker RD.(1992).** Clinical signs and diagnosis of *Brucella canis* infection. *CompCont Ed* ;14:763-72.
68. **Johnson, J. E., & Kadull, P. J. (1966).** Laboratory-acquired Q fever. A report of fifty cases. *The American journal of medicine*, 41(3), 391–403. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(66\)90085-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(66)90085-4)
69. **Johnston SD, Kustritz MVR, Olson PNS. (2001)** .Disorders of the canine testes and epididymes. In: Kersey R, editor. *Canine and feline theriogenology*. WB Saunders, Co.;. p. 312–32.
70. **Jonathan Ferooz, (2010).**« Morphological analysis of the sheathed flagellum of *Brucella melitensis*. », *BMC Research Notes*, no 3, 9 décembre 2010.
71. **Jones, G.E., Anderson, I.E.(1988).** *Chlamydia psittaci*: istonsillar tissue the portal of entry in ovine enzootic abortion. *Research in Veterinary Science* 44, 260–261.
72. **Kania, S. A., M. A. Kennedy, and L. N. D. Potgieter. (1997).** Serologic reactivity using conserved envelope epitopes in feline lentivirus–infected felids. *J. Vet. Diagn. Invest.* 9: 125–129.
73. **Khames, M., Mick, V., de Miguel, M. J., Girault, G., Conde-Álvarez, R., Khelef, D., Oumouna, M., Moriyón, I., Muñoz, P. M., & Zúñiga-Ripa, A. (2017).** The characterization of *Brucella* strains isolated from cattle in Algeria reveals the existence of a *B. abortus* lineage distinct from European and Sub-Saharan Africa strains. *Veterinary microbiology*, 211, 124–128. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.10.008>
74. **Kim, S., Lee, D. S., Suzuki, H., & Watarai, M. (2006).** Detection of *Brucella canis* and *Leptospira interrogans* in canine semen by multiplex nested PCR. *The Journal of veterinary medical science*, 68(6), 615–618. <https://doi.org/10.1292/jvms.68.615>.
75. **Kruger Mbaye. E (2011)** Pathologie comparée chez le lion d’Afrique (*Panthera leo*) et le tigre (*Panthera tigris*), risques sanitaires pour l’Homme et stratégies de gestion. Thèse de

doctorat vétérinaire. Ecole Inter Etats des Sciences et Médecine Vétérinaires de Dakar, 301 p.

76. **Kruszewska, D., & Tylewska-Wierzbanowska, S. (1997).** Isolation of *Coxiella burnetii* from bull semen. *Research in veterinary science*, 62(3), 299–300. [https://doi.org/10.1016/s0034-5288\(97\)90210-1](https://doi.org/10.1016/s0034-5288(97)90210-1)
77. **Kustritz, M. V. R. (2006).** *The Dog Breeder's Guide to Successful Breeding and Health Management E-Book.* Elsevier Health Sciences.
78. **Lacheheb, A., & Raoult, D. (2009).** Seroprevalence of Q-fever in Algeria. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 15 Suppl 2, 167–168. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02211.x>
79. **Lilenbaum, W., de Souza, G.N., Ristow, P., Moreira, M.C., Fraguas, S., Cardoso Vda, S., Oelemann, W.M. (2007).** A serological study on *Brucella abortus*, caprine arthritis-encephalitis virus and *Leptospira* in dairy goats in Rio de Janeiro. *Braz. Vet. J.* 173, 408–412.
80. **Longbottom, D., Coulter, L.J., (2003).** Animal chlamydioses and zoonotic implications. *Journal of Comparative Pathology* 128, 217–244.
81. **Lundkvist, Josef D. Järhult, Johan Michaux, Tserennadmid Nadia Mijiddorj, Rana Bayrakçismith, Charudutt Mishra & Örjan Johansson (2019)** Health and zoonotic Infections of snow leopards *Panthera uncia* in the South Gobi desert of Mongolia, *Infection Ecology & Epidemiology*, 9:1, 1604063, DOI: 10.1080/20008686.2019.1604063
82. **Malosse, N. (2008).** La fièvre Q : risque zoonotique. Thèse pour le doctorat vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, 124p. 90-91
83. **Marrie, T. J., Langille, D., Papukna, V., & Yates, L. (1989).** Truckin' pneumonia--an outbreak of Q fever in a truck repair plant probably due to aerosols from clothing contaminated by contact with newborn kittens. *Epidemiology and infection*, 102(1), 119–127. <https://doi.org/10.1017/s0950268800029757>
84. **Maurin, M., & Raoult, D. (1999).** Q fever. *Clinical Microbiology Reviews*, 12, 518–553. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.4.518>
85. **Maurin, M., & Raoult, D. F. (1999).** Q fever. *Clinical microbiology reviews*, 12(4), 518–553.
86. **Mertens, K., Samuel, J.E., (2007).** Bacteriology of *Coxiella*: Rickettsial diseases 257-270.

87. **Moodie, C. E., Thompson, H. A., Meltzer, M. I., & Swerdlow, D. L. (2008).** Prophylaxis after exposure to *Coxiella burnetii*. *Emerging infectious diseases*, 14(10), 1558–1566. <https://doi.org/10.3201/eid1410.080576>
88. **Morgan, W.J.(1969).** Brucellosis in animals: diagnosis and control. *Proc. R. Soc. Med.* 62, 1050–1052.
89. **Moriyon, I., Grillo, M.J., Monreal, D., Gonzalez, D., Marin, C., Lopez-Goni, I., Mainar-Jaime, R.C., Moreno, E., Blasco, J.M.(2004).** Rough vaccines in animal brucellosis: structural and genetic basis and present status. *Vet. Res.* 35, 1–38 of Q fever. *Lancet Infect. Dis.* 5, 219–226.
90. **Nimmannitya, S., Halstead, S. B. Cohen, S. N. and Margiotta, M. R. (1969).** "Dengue and chikungunya virus infection in man in Thailand, 1962-1964. I. Observations on hospitalized patients with hemorrhagic fever". *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 18 (6): 954–971.
91. **Omsland, A., Cockrell, D. C., Howe, D., Fischer, E. R., Virtaneva, K., Sturdevant, D. E., Porcella, S. F., & Heinzen, R. A. (2009).** Host cell-free growth of the Q fever bacterium *Coxiella burnetii*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(11), 4430–4434. <https://doi.org/10.1073/pnas.0812074106>.
92. **Opota, O., Vanrompay, D., Greub, G., Branley, J., Longbottom, D., Erard, V., ... & Borel, N. (2015).** Improving the molecular diagnosis of *Chlamydia psittaci* and *Chlamydia abortus* infection with a species-specific duplex real-time PCR. *Journal of medical microbiology*, 64(10), 1174-1185.
93. **Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E (2005).** "Brucellosis". *N Engl J Med.* 352: 2325–36
94. **Pappas G, Panagopoulou P, Christou L, et al.(2006).** Brucella as a biological weapon. *Cell Mol Life Sci*2006;63:2229–2236.
95. Pappas, G., Akritidis, N., Tsianos, E., 2005. Effective treatments in the management of brucellosis. *Expert Opin. Pharmacother.* 6, 201–209.
96. **Pappas, G., Papadimitriou, P., Akritidis, N., Christou, L., Tsianos, E.V.,(2006b).** The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect. Dis.* 6, 91–99.
97. **Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ (2002).** "Typhoid fever". *N Engl J Med.* 347 : 1770–82
98. **Paul-Murphy, J., Work, T., Hunter, D., McFie, E., & Fjelline, D. (1994).** Serologic survey and serum biochemical reference ranges of the free-ranging mountain lion

(Felisconcolor) in California. *Journal of wildlifediseases*, 30(2), 205–215.
<https://doi.org/10.7589/0090-3558-30.2.205>

99. **Peric L, Sabadi D, Rubil I, Bogdan M, Guzvinec M, Dakovic Rode O, Kaic B, Tabain I, Vilibic-Cavlek T (2018).** Imported brucellosis and Q-fever coinfection in Croatia: a case report *J Infect Dev Ctries*. 499-503. doi: 10.3855/jidc.10151. PMID: 31940303.
100. **Pope, J. H., W. Scott, and R. Dweyer. (1960).** *Coxiella burnetii* in kangaroos and kangorro-ticks in Western Queensland. *Aust. J. Exp. Biol.* 38:17–19.
101. **Porter, S. R., Czaplicki, G., Mainil, J., Guattéo, R., & Saegerman, C. (2011).** Q Fever: current state of knowledge and perspectives of research of a neglected zoonosis. *International journal of microbiology*, 2011, 248418.
<https://doi.org/10.1155/2011/248418>
102. **Powell, O. W., Kennedy, K. P., Mciver, M., & Silverstone, H. (1962).** Tetracycline in the treatment of "Q" fever. *Austral asian annals of medicine*, 11, 184–188.
<https://doi.org/10.1111/imj.1962.11.3.184>
103. **Raoult, D., & Marrie, T. (1995).** Q fever. *Clinical Infectious Diseases*, 489-495.
104. **Raoult, D., Marrie, T., Mege, J., (2005).** Natural history and pathophysiology
105. **Reinhold, P., Sachse, K., and Kaltenboeck, B. (2011).** Chlamydiaceae in cattle: commensals, trigger organisms, or pathogens. *The Veterinary Journal*, 189(3), 257-267.
106. **Repina LP, Nikulina AI, Kosilov IA.(1993).**A case of human infection with brucellosis from a cat [In Russian]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.*; (4): 66-68.
107. **Rodolakis, A. (2006).** Chlamydiae et Fièvre Q, similitudes et différences entre ces deux zoonoses. *Renc Rech Ruminants*, 13, 395-402.
108. **Rodolakis, A., Salinas, J., & Papp, J. (1998).** Recent advances on ovine chlamydial abortion. *Veterinary research*, 29(3-4), 275-288.
109. **Rousset, E., Durand, B., Berri, M., Dufour, P., Prigent, M., Russo, P., Delcroix, T., Touratier, A., Rodolakis, A., & Aubert, M. (2007).** Comparative diagnostic potential of three serological tests for abortive Q fever in goatherds. *Veterinary microbiology*, 124(3-4), 286–297. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.04.033>
110. **Sambrook, J. & Russell, D.W. (2001):** Rapid isolation of yeast DNA. In *Molecular cloning : a laboratory manual*: 6.31–6.32. Sambrook, J. & Russell, D. W. (Eds). Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press <https://doi.org/10.1101/pdb.prot4039>

111. **Sanford, S. E., Josephson, G. K., & MacDonald, A. (1994).** *Coxiella burnetii* (Q fever) abortion storms in goatherds after attendance at an annual fair. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 35(6), 376–378.
112. **Schachter J, Storz J, Tarizzo ML, Bögel K (1973).** Chlamydiae as agents of human and animal diseases. *Bull World Health Organ.*;49(5):443-9. PMID: 4547157; PMCID: PMC2480990. Disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4547157/> consulté le [21 mai 2021]
113. **Schneeberger, P. M., Hermans, M. H., van Hannen, E. J., Schellekens, J. J., Leenders, A. C., & Wever, P. C. (2010).** Real-time PCR with serum samples is indispensable for early diagnosis of acute Q fever. *Clinical and vaccine immunology : CVI*, 17(2), 286–290. <https://doi.org/10.1128/CVI.00454-09>
114. **Scott, G. H., & Williams, J. C. (1990).** Susceptibility of *Coxiella burnetii* to chemical disinfectants. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 590, 291–296. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb42235.x>
115. **Seleem, M.N., Boyle, S.M., Sriranganathan, N., (2008).** Brucella : a pathogen without classic virulence genes. *Vet. Microbiol.* 129, 1–14.
116. **Serbezov, V. S., Kazár, J., Novkirishki, V., Gatcheva, N., Kováčová, E., & Voynova, V. (1999).** Q fever in Bulgaria and Slovakia. *Emerging infectious diseases*, 5(3), 388–394. <https://doi.org/10.3201/eid0503.990309>
117. **Seshadri, R., Paulsen, I. T., Eisen, J. A., Read, T. D., Nelson, K. E., Nelson, W. C., ... & Heidelberg, J. F. (2003).** Complete genome sequence of the Q-fever pathogen *Coxiella burnetii*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(9), 5455–5460.
118. **Shasha, B., Lang, R., Rubinstein, E. (1994).** Efficacy of combinations of doxycycline and rifampicin in the therapy of experimental mouse brucellosis. *J. Antimicrob. Chemother.* 33, 545–551.
119. **Sobradillo, V., Ansola, P., Baranda, F., & Corral, C. (1989).** Q fever pneumonia: a review of 164 community-acquired cases in the Basque country. *The European respiratory journal*, 2(3), 263–266.
120. **Solera, J., Martinez-Alfaro, E., Espinosa, A., (1997).** Recognition and optimum treatment of brucellosis. *Drugs* 53, 245–256.
121. **Solera, J., Rodriguez-Zapata, M., Geijo, P., Largo, J., Paulino, J, Saez, L., Martinez-Alfaro, E., Sanchez, L., Sepulveda, M.A., Ruiz-Ribo, M.D. (1995).** Doxycycline-rifampin versus doxycycline-streptomycin in treatment of human

- brucellosis due to *Brucella melitensis*. The GECME Group. Grupo de Estudio de Castilla-La Mancha de Enfermedades Infecciosas. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39, 2061–2067.
122. **Spink, WW(1948).** Pathogenesis of human Brucellosis with respect to prevention and treatment. *Ann Intern Med.*, 1948, 29:238-258.
123. **Stephens, A. J., Aubuchon, M., & Schust, D. J. (2011).** Antichlamydial antibodies, human fertility, and pregnancy wastage. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2011.
124. **Sykes J. E. (2005).** Feline chlamydiosis. *Clinical techniques in small animal practice*, 20(2), 129–134. <https://doi.org/10.1053/j.ctsap.2004.12.018>
125. **Teankum, K., Pospischil, Andreas, Janett, Fredi, et al.(2007).** Prevalence of chlamydiae in semen and genital tracts of bulls, rams and bucks. [En ligne], *Theriogenology*, 2007, vol. 67, no 2, p. 303-310. Disponible sur <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2006.07.012>. consulté le [25 mai 2021]
126. **Theiler, G. (1962).** ‘The Ixodoidea Parasites of Vertebrates in Africa South of the Sahara (Ethiopian Region)’, Project S 9958, Report to the Director of Veterinary Services, Onderstepoort. Mimeographed, 260 pp.
127. **Torina, A., J. Vicente, A. Alongi, S. Scimeca, R. Turla’, S. Nicosia, V. Di Marco, S. Caracappa, and J. de la Fuente. (2007b).** Observed prevalence of tick-borne pathogens in domestic animals in Sicily, Italy during 2003–2005. *Zoonoses Public Health* 54: 8–15.
128. **Torina, A., Naranjo, V., Pennisi, M. G., Patania, T., Vitale, F., Laricchiuta, P., Alongi, A., Scimeca, S., Kocan, K. M., & de la Fuente, J. (2007).** Serologic and molecular characterization of tick borne pathogens in lions (*Panthera leo*) from the Fasano Safari Park, Italy. *Journal of zoo and wild life medicine : official publication of the American Association of Zoo Veterinarians*, 38(4), 591–593. <https://doi.org/10.1638/2007-0043R1.1>
129. **Truong LQ, Kim JT, Yoon B, Her M, Jung SC, Hahn T.(2011).** Epidemiological survey for *Brucella* in wildlife and straydogs, a cat and rodents captured on farms. *J Vet Med Sci.* 2011; 73:1597-1601.
130. **Vardi, M., Petersil, N., Keysary, A., Rzotkiewicz, S., Laor, A., & Bitterman, H. (2011).** Immunological arousal during acute Q fever infection. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 30(12), 1527–1530. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1255-5>
131. **Verger, J.M., Grimont, F., Grimont, P.A., Grayon, M., (1987).** Taxonomy of the genus *Brucella*. *Ann. Inst. Pasteur Microbiol.* 138, 235–238.

132. **Vogel, J. P. (2004).** Turning a tiger into a house cat : using *Legionella pneumophila* to study *Coxiella burnetii*. *Trends in microbiology*, 12(3), 103-105.
133. **Walker, J.B., Keirans, J.E. & Horak, I.G., 2000,** 'The genus *Rhipicephalus* (*Acari, Ixodidae*): a guide to the brown ticks of the world', Cambridge University Press, Cambridge.
134. **Wanke, M.M., (2004).** Canine brucellosis. *Anim. Reprod. Sci.* 82–83, 195–207.
135. **Wareth G, Melzer F, El-Diasty M, et al.(2016).** Isolation of *Brucella abortus* from a dog and a cat confirms their biological role in re-emergence and dissemination of bovine brucellosis on dairy farms. *Transbound Emerg Dis*.
136. **Waring SC. Brucellosis. In: Kahn CM, Line S.(2005).**eds. Merck veterinary manual. 9th ed. Whitehouse Station, NJ: Merck ;2546
137. **Wehrend, Axel, Failing, Klaus, Hauser, Bernhard, et al.(2005),** Production, reproductive, and metabolic factors associated with chlamydial seropositivity and reproductive tract antigens in dairy herds with fertility disorders. [En ligne], *Theriogenology* vol. 63, no 3, p. 923-930. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2004.05.009> consulté le [25 mai 2021]
138. **Widmer, C. E., Azevedo, F. C., Almeida, A. P., Ferreira, F., & Labruna, M. B. (2011).** Tick-borne bacteria in free-living jaguars (*Panthera onca*) in Pantanal, Brazil. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 11(8), 1001–1005. <https://doi.org/10.1089/vbz.2011.0619>
139. **Willeberg, P., Ruppanner, R., Behymer, D. E., Haghghi, S., Kaneko, J. J., & Franti, C. E. (1980).** Environmental exposure to *Coxiella burnetii* : a sero-epidemiologic survey among domestic animals. *American journal of epidemiology*, 111(4), 437–443. <https://doi.org/10.1093/oxford journals.aje.a112919>
140. **Woldehiwet Z. (2004).** Q fever (coxiellosis): epidemiology and pathogenesis. *Research in veterinary science*, 77(2), 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2003.09.001>
141. **Yamaguchi, N., Haddane, B, 2002,** « The North African Barbary lion and the Atlas Lion Project », *International Zoo News*, p. 465-481
142. **Yanagi, M., Yamasato, K., (1993).** Phylogenetic analysis of the family Rhizobiaceae and related bacteria by sequencing of 16S rRNA genes using PCR and DNA sequencer. *FEMS Microbiol. Lett.* 107, 115–120.
143. **Young EJ (1995).** "Brucellosis : current epidemiology, diagnosis, and management". *Curr Clin Top Infect Dis.*: 115–28.

144. **Yui, J., Garcia-Lloret, M., Brown, A.J., Berdan, R.C., Morrish, D.W., Wegmann, T.G., Guilbert, L.J., 1994.** Functional, long-term cultures of human trophoblasts purified by column-elimination of CD9 expressing cells. *Placenta* 15, 231–246.
145. **Zineddine, Radja (2015)** Étude épidémiologique des infections et co-infections de *Chlamydia abortus* et *Coxiella burnetii* dans des exploitations bovines de la région de Jijel, Thèse de doctorat vétérinaire, Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire, Alger, 138 p.