République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et la Recherche Scientifique
Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire « RABIE BOUCHAMA »

الجمهورية الجزائرية الديموقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
المدرسة الوطنية العليا للبيطرة "ربيع بوشامة"

THESE

En vue de l'obtention du diplôme de Doctorat Es-Sciences En Sciences Vétérinaires

Thème :

Étude épidémiologique de la fièvre Q à *Coxiella brunetti* chez diverses espèces animale en Algérie

Présenté par M. **ANSEL Samir**

Les membres du jury

Mme : AZZAG. N	Professeure	Présidente	ENSV-Alger
Mme : AIT-OUDHIA. K	Professeure.	Directrice de thèse	ENSV-Alger
Mr :. BOUZID. R	Professeur.	Examinateur	ISV- El Taref
Mme : KOUIDRI. M	M.C.A.	Examinatrice	ISV- TRIAET

11/03/2021

Année universitaire : 2020/2021

REMERCIEMENTS

Avec l'aide de Dieu et notre foi en lui, je termine ce modeste travail. Dieu merci de m'avoir donné la force et la volonté de continuer mes études.

Tout l'honneur est pour moi d'être sous la bienveillance de Professeur **AIT-OUDHIA Khatima**

Avec toute mon gratitude Madame ; vous avez été plus d'un guide professionnel avec vos précieux conseil et instruction Merci.

Nous adressons, aussi, nos vifs remerciements aux Membres du Jury pour l'attention qu'ils ont accordé à notre travail et à son évaluation, à leur tête leur présidente Professeur **AZZAG N**, Pr. **BOUZID R** et Pr. **KOUIDRI M**. pour avoir accepté d'examiner ce travail et pour toute l'attention qu'ils y auront portée.

Nous tenons à remercier Professeur **KAIDI R** pour nous avoir accueillis dans son laboratoire et mis à notre disposition le matériel nécessaire à la réalisation de nos manipulations.

Enfin nos remerciements s'adressent à tous nos Enseignants qui n'ont pas hésité à nous dispenser une Formation de qualité depuis le premier cours de notre première année au sein de notre chère Ecole ; l'Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire

Dédicaces

A mes très chers parents,

Je vous dois ce que je suis aujourd'hui grâce à votre amour, à votre patience et vos innombrables sacrifices.

Je ferai de mon mieux pour rester un sujet de fierté à vos yeux avec l'espoir de ne jamais vous décevoir.

En témoignage, je vous dédie ce travail qui clôture mon diplôme de magistère en science vétérinaire.

A ma deuxième famille, à mon adorable fille ***ISRAA,*** *à mon épouse bien aimée* ***IMENE,*** *qui a été toujours à mes côtés pour me soutenir dans les moments les plus difficiles pour me conseiller. Elle a été pour moi un très grand appui moral dans toutes les situations. Mille mercis*

A mes frères et sœurs bien aimés,

A mes chers amis(mohamed amine, karima, abdallah, moussabe….)

A Ma promotrice **Madame AIT-OUDHIA khatima**

Pour son engagement indéfectible à nous offrir le meilleur des enseignements durant toutes ces années.

Samir….

RESUME

Une étude transversale a été menée d'octobre 2016 à Octobre 2019 pour évaluer la séroprévalence de l'infection à *Coxiella burnetii* chez les équidés, les bovins, les ovins, les caprins et les dromadaires dans plusieurs wilayates d'Algérie et identifier les facteurs de risque qui lui sont associés. Les sérums de 370 équidés, 276 bovins, 550 ovins, 196 caprins, 574 camelins ont été analysés afin de détecter la présence d'anticorps anti-*C. burnetii* en utilisant la technique ELISA. Dans l'ensemble, la prévalence de l'infection à *C. burnetii* chez les équidés était de 13.78%, chez les dromadaires de 57.34% et chez les ruminants domestiques de 37.37% (382/1022). La séroprévalence chez les bovins, les ovins et les caprins était respectivement de 24.28%, 43.45% et 38.78%. Le sexe, l'âge, la taille du troupeau et le contact étroit entre animaux ont été identifiés comme principaux facteurs de risque d'infection à *C. burnetii*. Une séropositivité importante a été observée chez les femelles et chez les animaux âgés et vivant dans les troupeaux de petite taille. La présence de tiques et le système d'élevage extensif ont également été retrouvée facteur prédisposant à l'infection par *C. burnetii*, principalement chez les caprins et les dromadaires.

En conclusion, l'infection à *C. burnetii* est répandue chez toutes les espèces animales. La détermination des facteurs de risque sert à indiquer le type de mesures et de stratégies à mettre en œuvre pour réduire, contrôler et prévenir l'infection à *C. burnetii* chez les animaux domestiques et réduire ainsi l'infection humaine. LaFièvre Q reste une affection particulièrement grave qui impose la mise en place d'un programme de lutte et de prévention basé sur le respect des règles hygiéne.

Mots-clés : *C. burnetii*, Bovin, Ovin, Caprin, camelin, équidé, Séroprévalence, ELISA, Facteurs de risque, Algérie.

ABSTRACT

A cross-sectional study was conducted from October 2016 to October 2019 to assess the seroprevalence of *Coxiella burnetii* infection in equine, cattle, sheep, goats and camels in several wilayates of Algeria and identify the associated risk factors. The sera of 370 equines, 276 cattle, 550 sheep, 196 goats, 574 camels were analyzed for the presence of anti-*C burnetii* antibodies. using the ELISA technique. Overall, the prevalence of C. *burnetii* infection in equines was 13.78%, in camels 57.34% and in domestic ruminants 37.37% (382/1022). The seroprevalence in cattle, sheep and goats was 24.28%, 43.45% and 38.78%, respectively. Gender, age, herd size and close animal contact have been identified as the main risk factors for *C. burnetii* infection. Significant seropositivity was observed in females, old years and animals living in small herds. The presence of ticks and the extensive rearing system were also found to be a predisposing factor to infection by *C. burnetii*, mainly in goats and camels.

In conclusion, *C. burnetii* infection is widespread in all animal species. The risk factor determination is used to indicate the type of measures and strategies to be implemented to reduce, control and prevent *C. burnetii* infection in domestic animals and thereby reduce human infection. Q Fever remains a particularly serious condition which requires the establishment of a control and prevention program based on compliance with hygiene rules.

Keywords: C. *burnetii*, Cattle, Sheep, Goat, camel, equine, Seroprevalence, ELISA, Risk factors, Algeria.

ملخص

أجريت دراسة من أكتوبر 2016 إلى أكتوبر 2019 لتقييم الانتشار المصلي لعدوى Coxiella burnetii في الخيول والابقار والأغنام والماعز والإبل في عدة ولايات بالجزائر وتحديد عوامل الخطر المرتبطة بها.

تم تحليل 370 مصل من الخيول و276 من الأبقار و550 الأغنام و196 الماعز و574 من الإبل لوجود الأجسام المضادة لـ C. burnetii باستخدام تقنية ELISA.

.بشكل عام، كانت نسبة انتشار عدوى C. burnetii في الخيول 13.78٪ والإبل 57.34٪ والمجترات 37.37٪ (1022/382). كان معدل الانتشار المصلي في الأبقار والأغنام والماعز 24.28٪، 43.45٪، 38.78٪ على التوالي.

تم تحديد الجنس والعمر وحجم القطيع والاتصال الوثيق بالحيوانات على أنها عوامل الخطر الرئيسية لعدوى C. burnetii. لوحظ إيجابية مصلية كبيرة في الإناث والحيوانات المسنة التي تعيش في قطعان صغيرة. كما وجد أن وجود القراد ونظام التربية المكثف من العوامل المؤهلة للإصابة بالبكتيريا، وبالاخص في الماعز والإبل.

في الختام، تنتشر عدوى C. burnetii في جميع أنواع الحيوانات. يستخدم تحديد عامل الخطر للإشارة إلى نوع التدابير والاستراتيجيات التي سيتم تنفيذها للحد من عدوى C. burnetii في الحيوانات الأليفة والسيطرة عليها والوقاية منها وبالتالي تقليل انتقال العدوى الى البشر. يظل انتقال المرض حالة خطيرة بشكل خاص ويتطلب تنفيذ برنامج للوقاية والرقابة على أساس احترام قواعد النظافة.

الكلمات المفتاحية: الأبقار، الأغنام، الماعز، الجمل، الخيول، الانتشار المصلي، ELISA، عوامل الخطر، الجزائر.

TABLE DE MATIERES

Page

REMERCIEMENT

DEDICACES

RESUMES

TABLE DES MATIERES

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION 1

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

Revue de la littérature : « *Coxiella burnetii et la coxiellose* »

I. Historique et synonymie 4

II. Etude de l'Agent Pathogène 5

II.1. Systématique et taxonomie 5

II.2. Morphologie 6

II.3. Variation antégénique 8

II.4. Pouvoir immunogène 9

II.5. Cycle de multiplication 9

II.6. Génétique de Coxiella burnetii 11

II.7. Resistance 12

III. Epidémiologie de la Fièvre Q 14

III.1. Répartition géographique 14

III.2. Incidence et prévalence de l'infection à C. burnetii 15

III.3. Schéma épidémiologique 16

III.4. Modes de transmission 18

III.5. Matières virulentes 19

IV. Aspect clinique de la Fièvre Q 22

V. Diagnostic de la Fièvre Q 24

V.1. Diagnostic clinique 24

V.2. Diagnostic de laboratoire 24

VI. Mesures de lutte 26

VI.1. Mesures thérapeutiques 26

VI. 2. Mesures Prophylactiques 27

.PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre 1- La Fièvre Q chez le dromadaire 32

- RESUME 33
- OBJECTIF 34
- METHODOLOGIE 34
- RESULTATS 35
- DISCUSSION 36
- CONCLUSION 39

Chapitre 2- La Fièvre Q chez les Chevaux 42

- RESUME 43
- OBJECTIF 43
- METHODOLOGIE 44
- RESULTATS 44
- DISCUSSION 45
- CONCLUSION 46

Chapitre 3 : Enquête épidémiologique sur la séroprévalence de Coxiella burnetii, agent causal de la fièvre Q chez les bovins, ovins, caprins, dromadaires et chevaux dans le sud-est de l'Algérie et facteurs de risque associés 47

- RESUME 48
- OBJECTIF 49
- METHODOLOGIE 49
- RESULTATS 50
- DISCUSSION 53

CONCLUSION ET PERSPECTIVES 62

Liste des tableaux

pages

Tableau 1 : Classification taxonomique actuelle de Coxiella burnetii 5

Tableau 2 : caractéristiques des trois formes morphologiques de C. burnetii 8

Tableau 3 : Action des agents chimique sur C. brunetti 13

Tableau 4 : Action des principales familles d'antibiotiques sur C. burnetii 14

Liste des figures

Page

Figure 1 : Relation entre Coxiella burnetii et les autres espèces appartenant aux Protéobactéries. **6**

Figure 2 : micrographie de bactéries C. burnetii **7**

Figure 3 : Coxiella burnetii à l'intérieur des macrophages de souri **7**

Figure 4 : Modèle de cycle de multiplication de Coxiella burnetii **10**

Figure 5 : Les durées moyennes de survie de Coxiella burnetii dans les matières virulentes **12**

Figure 6 : Répartition géographique de la fièvre Q (en jaune) dans les différents Continents **15**

Figure 8 : Schéma récapitule la relation entre le cycle sauvage et domestique de la fièvre Q **17**

Figure 7 : Diversité des réservoirs et voies de transmission possibles de l'agent de la fièvre Q. Modes de transmission : A : par voie aérienne ; I : par ingestion ; T : par les tiques **19**

Liste des abréviations

% : Pourcentage.

°C : Degré Celsius**.**

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments.

ARN : Acide ribonucléique.

BSL 3 : Laboratoire de sécurité biologique au niveau 3

C : Coxiella

CFT : Teste de fixation de complément.

CI : intervalle de confiance.

ELISA: Enzyme linked immunosorbend assay.

IFA : Immunofluorescence assay.

IS1111 : séquence d'insertion.

K Da: kilo dalton.

LCV : Large cell variant

LPS : Lipopolysaccharide.

min : minute**.**

ml : Millilitre.

Mo : mégaoctet

OIE : Office international des épizooties.

OR : Odds Ration.

P : Probabilité.

PCR (LCN-PCR): Light Cycler Nested.

PCR : Polymerase chaine reaction.

PH : Potentiel hydrogène.

qPCR : Real-time PCR.

RFLP : Polymorphisme de longueur des fragments de restriction

SCV : Small cell variant

SDC: Small Dense Cell

UV: Ultra-violet.

INTRODUCTION

Les maladies abortives d'origine infectieuse occasionnent des pertes économiques sévères, ayant à la fois des effets directs sur les animaux (avortements, stérilité, diminution de la production laitière) et des effets indirects sur les productions animales telles que le coût des interventions vétérinaires et de la reconstitution des cheptels (Rekiki et al., 2005).

Ces pathologies abortives sont perçues par les éleveurs, non seulement comme un manque à gagner, mais aussi comme une entrave au développement de leurs troupeaux, sans oublier que certaines d'entre elles sont zoonotiques. Leur étude et leur prophylaxie trouvent surtout leur importance dans le risque sanitaire aussi bien pour la santé publique animale qu'humaine (Bouzebda et al., 2007)

Les zoonoses dues à des agents abortifs chez les animaux domestiques sont assez nombreuses. Certaines d'entre elles ont été largement étudiées, telles que la brucellose, la chlamydiose ou encore la leptospirose, la salmonellose voire la toxoplasmose, d'autres, longtemps négligées commencent à se faire de plus en plus connaitre, telle que la coxiellose, ou plus communément appelée la Fièvre Q (Kpomassi, T., 1991)

La fièvre Q est une zoonose bactérienne due une bactérie intracellulaire obligatoire, *Coxiella burnetii*. La multiplication de cette dernière a lieu uniquement à l'intérieur des cellules de l'hôte, principalement des phagocytes. Elle est très résistante dans le milieu extérieur, d'où la survenue parfois d'épizooties avec des formes cliniques assez sévères, telles que les avortements et des stérilités (Fenollar et al., 2001 ; Raoult et al., 2002). Chez l'homme par contre, l'infection se rapproche plus d'une grippe aiguë, et se manifeste parfois par une l'hépatite, une pneumonie et une endocardite chronique (Raoult et al., 2002). Chez la femme enceinte, les manifestations cliniques sont beaucoup plus sévères, avec un risque immédiat d'avortement lorsque l'infection survient au premier trimestre de la grossesse, risque de prématurité et de petit poids à la naissance voire d'hypotrophie lorsque l'infection est contractée au deuxième ou troisième trimestre (Stein & Raoult, 1998 ; Ghanem-Zoubi & Paul, 2020)

L'incidence de cette zoonose est mal connue en raison de sa similitude avec d'autres pathologies abortives (Rodolakis, 2006), de la variété symptômatique qui s'y rapportent et de la difficulté de son diagnostic. Une large gamme d'espèces animales a été identifiée comme réservoir pour *C. burnetii*, incluant les mammifères (Szymanska-Czerwinkak et al., 2017 ; Klemmer et al., 2018), les oiseaux (Touratier, 2010, Berthová et al., 2016), les tiques (Sprong et al., 2012 ; Berthová et al., 2016).

Dans la plus grande majorité des cas, l'infection animale passe assez souvent inaperçue (Raoult et al., 2002). Des auteurs ont classé la fièvre Q comme maladie latente, mais lors de son expression clinique, l'infection est responsable d'avortement (avec placentite et endométrite), de certains troubles de la reproduction caractérisés par des naissances prématurées, une descendance faible ou non viable, une infertilité et une mammite (Tissot-Dupont et Raoult, 2008 ; Georgiev et al., 2013 ; Klemmer et al., 2018 ; Hireche et al., 2020).

Lorsque les animaux sont infectés, ils peuvent excréter la bactérie, par diverses voies, entrainant ainsi, la contamination de l'environnement, des autres animaux et de l'homme. L'excrétion la plus importante a lieu lors de la mise bas ou lors d'avortements car le placenta ainsi que tous les produits de la parturition, ainsi que le lait renferment pendant des années un grand nombre de particules infectieuses, extrêmement résistante dans le milieu extérieur (Arricau-Bouvery et al., 2003 ; Nicollet & Valognes, 2007 ; Rodolakis et al., 2007).

Cependant, étant donné que la fièvre Q ne présente parfois aucun symptôme spécifique, le seul moyen de confirmation du diagnostic ne peut se faire que grâce aux analyses de laboratoire, parmi lesquelles la sérologie reste la plus couramment utilisée en raison de la facilité de prélèvement des échantillons biologiques. En médecine vétérinaire, le test ELISA permet la détection des anticorps de phase I et II, et en raison de sa sensibilité, il est préféré à la fixation du complément (CFT) et à l'immunofluorescence (IFA) qui est la technique de choix pour la détection des anticorps contre *C. burnetii* pendant la coxiellose humaine aiguë (Horigan et al., 2011 ; Stephen et al., 2017).

A l'heure actuelle, la Fièvre Q est une maladie à déclaration en Algérie, mais sa recherche n'est pas systématique. Cependant, vu la grande variabilité de l'expression clinique chez l'homme et la maladie presque asymptomatique chez l'animal, l'infection par *C. brunetii* passe assez souvent inaperçue, ce qui la rend très mal connue des médecins et vétérinaires praticiens.

En général les avortements rapportés par les vétérinaires chez les animaux domestiques en fin de gestation sont presque systématiquement associés à des infections brucelliques, souvent par méconnaissance de la fièvre Q comme l'une des étiologies possibles de ces avortements, mais également par manque de moyens de dépistage sur le terrain, leur permettant d'effectuer un diagnostic différentiel et de certitude.

Sur le plan épidémiologique, actuellement, peu d'information sont disponible sur la prévalence de la fièvre Q en Algérie. En effet, peu d'études ont été entreprises sur cette infection en raison du manque d'outils de diagnostic ; même si elle semble être disséminée dans toutes

plusieurs régions du pays, puisque elle a été signalée chez les bovins et ovins au centre (Blida et Médéa) et à l'Est (Bejaïa et Sétif) du pays (Yahiaoui et al., 2013 ; Agag et al., 2016 ; Menadi et al., 2019).

C'est dans ce contexte que cette étude s'est proposée à nous, dans le but de déterminer la séroprévalence de la Fièvre Q dans plusieurs wilayates du Sud-Est à travers le pays, et chez diverses espèces animales (bovins, ovins, caprins, équins et camelins) afin de mieux estimer le risque zoonotique que représentent les produits animaux dans le cycle transmission et de dissémination de la bactérie.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la maladie en partant de l'étude de l'agent responsable de son apparition, les méthodes permettant son diagnostic, ainsi que les principaux moyens de lutte et de prévention. La seconde partie correspond à notre étude expérimentale, qui décrit les résultats de la prévalence de la fièvre Q dans des réservoirs domestiques (bovins, les ovins, les caprins, les équins, les camelins) et d'étudier les facteurs de risque qui lui sont associés. Celle-ci a été structurée en trois volets :

(1) La Fièvre Q chez le dromadaire : **« Seroprevalence and risk factors for *Coxiella burnetii*, the causative agent of Q fever in the dromedary camel (Camelus dromedarius) population in Algeria** »

(2) La Fièvre Q chez les Chevaux : « **First Report of Coxiella Burnetii among Horses in Algeria: Seroprevalence and Associated Risk Factors** »

(3) La Fièvre Q chez les animaux domestiques : « **Epidemiological survey of *Coxiella burnetii* specific antibodies in cattle, sheep, goats, camels and horses** »

Chaque volet a fait l'objet d'une publication dans une revue scientifique à comité de lecture et à facteur d'impact. Pour chaque article, nous avons résumé en langue française une introduction, la méthodologie de recherche, ainsi qu'une discussion permettant d'interpréter et d'analyser les résultats obtenus. Nous avons par la suite rédigé une conclusion globale et des recommandations générales, afin de réduire les risques sanitaires et zoonotiques dus à cette pathologie.

I. Historique et synonymie

La fièvre Q tient son nom de l'anglais, « Query fever » ou « fièvre à élucider », en raison des incertitudes concernant son étiologie et son épidémiologie, lors de sa mise en évidence.

Coxiella burnetii a été découverte lors d'un examen de santé publique d'une maladie affectant les travailleurs des abattoirs à Brisbane, Australie de 1933 à 1935 (Derrick., 1983).

Le symptôme le plus courant était la fièvre, qui durait de 7 à 24 jours. Le Docteur Edward Derrick a été la première personne à déterminer que la maladie fébrile était causée par un nouvel organisme infectieux et a donné à la maladie le nom de fièvre Q. Par la suite, il a pu provoquer une réponse fébrile chez les cobayes lorsqu'il leur a inoculé du sang et de l'urine de patients infectés. Cependant, il n'a pas été en mesure d'isoler ou d'identifier l'organisme infectieux (Derrick., 1983).

Des échantillons de foie de cobaye infectés ont été envoyé au virologue Dr. Francis Macfarlane Burnet qui a pu reproduire la maladie fébrile chez la souris et il a observé des particules de type rickettsie dans la rate (Burnet et Freeman.,1983)

Le Dr. Burnet et le Dr. Mavis Freeman ont infecté plusieurs espèces animales pour déterminer la pathogenèse et la virulence de l'organisme chez différents hôtes. Ils ont déterminé que l'émulsion de foie de cobaye était infectieuse pour les souris et les singes, que l'organisme était filtrable et que le pathogène a survécu dans la chorio-allantoïde des œufs en développement sans induire des lésions (Burnet et Freeman.,1983).

En 1938, le Dr. Herald Cox a isolé un pathogène Gram négatif de Dermacentor andersoniticks près de Nine Mile Creek, Montana et il l'a nommé *Rickettsia diaporica* **(**Davis et al., 1938**)**

Cox a renommé le pathogène *Rickettsia burnetii* après des découvertes faites par le Dr. Burnet. Le Dr. Cornelius Philip a demandé que le pathogène soit placé dans un nouveau genre, *Coxiella*, pour honorer la découverte du Dr. Cox (Hesdorffer et Duffalo.,1941).

Coxiella burnetii a été classée dans le phylum des protéobactéries, classe alpha-1, ordre des Rickettsiales, famille des Rickettsiaceae, dans les Rickettsiatribe (Benson.,2011).

L'agent pathogène a été évalué dans diverses études comparatives avec d'autres organismes de rickettsies, en particulier *Rickettsia prowazeki,* sans avoir les mêmes caractéristiques.

Sur la base de la comparaison des séquences du gène de l'ARN ribosomal 16S, *Coxiella burnetii* a été reclassée dans le phylum des protéobactéries, mais elle a été placée dans la classe des

gammaprotéobactéries, ordre des légionellales, dans la famille des Coxiellacées (Heinzen et al., 1999)

Les voisins phylogénétiques les plus proches de *Coxiella burnetii* sont *Legionella* et *Francisella*. *Legionella pneumophil* est l'agent pathogène le plus proche en raison de ses caractéristiques génétiques et phénotypiques, en particulier le fait que la bactérie subit une croissance intracellulaire dans une vacuole liée à la membrane (Heinzen et al., 1999).

II. Etude de l'Agent Pathogène

II.1. Systématique et taxonomie

Coxiella burnetii partage plusieurs propriétés avec les rickettsies et a donc pendant longtemps été classée dans la famille des Rickettsiaceae, ordre des Rickettsiales. Cependant, elle s'en distingue par de nombreuses caractéristiques telles qu'un contenu en guanine + cytosine de 43% (, une grande résistance dans le milieu extérieur avec une forme pseudo-sporulée, une croissance dans le phagolysosome, et une réponse thérapeutique différente (THIELE et al., 1992).

L'agent de la fièvre Q partage de nombreuses propriétés morphologiques et biochimiques avec les Rickettsies, ce qui explique son classement dans la famille des Rickettsiaceae, ordre des Rickettsiales. Grâce aux méthodes de biologie moléculaire, cette classification a été revisitée. Des études phylogénétiques basées sur l'analyse de l'ARN ribosomal 16S placent la bactérie dans l'ordre des Legionellales, dans le groupe des Gammaproteobacteria (Stein et al. 1993)

Tableau 1 : Classification taxonomique actuelle de *Coxiella burnetii* (Burgey, 2003)

Coxiella burnetii	
Règne	Bactérie
Embranchement (ou Phylum)	**Proteobacteria**
Classe (ou Groupe)	*Proteobacteria Gamma*
Ordre	***Legionellales***
Famille	***Coxiellacae***
Genre	***Coxiella***
Espèce	***C. burnetii***

Le genre *Coxiella* comprend : C. *burnetii* et d'autre espèces à savoir *C. cheraxi* (Tan et Owens 2000) et d'autre organismes semblables à Coxiella identifiés chez les oiseaux et des espèces non vertébrées, notamment les tiques ((Seshadri et al. 2003; Arricau-Bouvery et Rodolakis 2005 ; Duron et al. 2015).

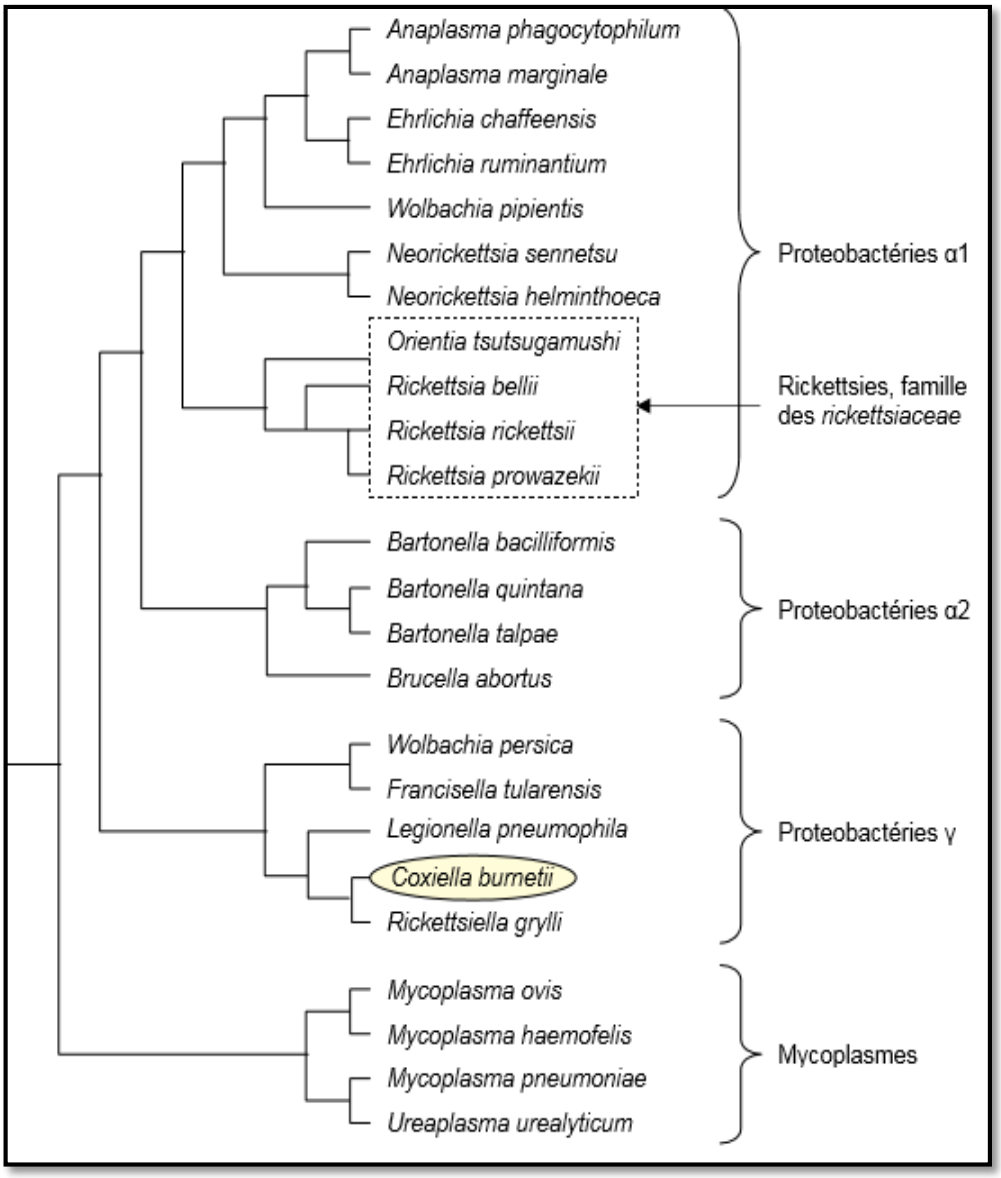


Figure 1 : Relation entre *Coxiella burnetii* et les autres espèces appartenant aux Protéobactéries. (Malosse Nelly, 2008)

II.2. Morphologie

Coxiella burnetii est une bactérie Gram négatif intracellulaire obligatoire et immobile. Elle a une membrane cellulaire similaire aux bactéries à Gram négatif (Kováčová et Kazar 2002). C'est une bactérie de petite taille (0,2 à 0,4 mm de largeur x 0,4 à 1mm de longueur), situé à la limite de la visibilité en microscopie optique (Kosatsky, 1984). L'agent diffère des autres rickettsies par sa

filtrabilité et son degré élevé de résistance aux agents physiques et chimiques. Il s'est avéré avoir plusieurs plasmides différents, dont les fonctions ne sont pas encore comprises.

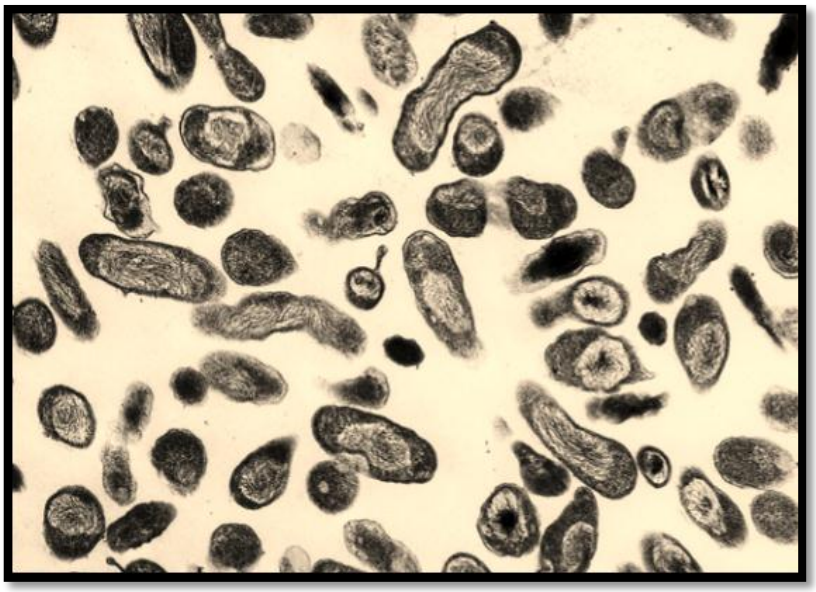


Figure 2 : micrographie de bactéries *C. burnetii* (Debin, 2007).

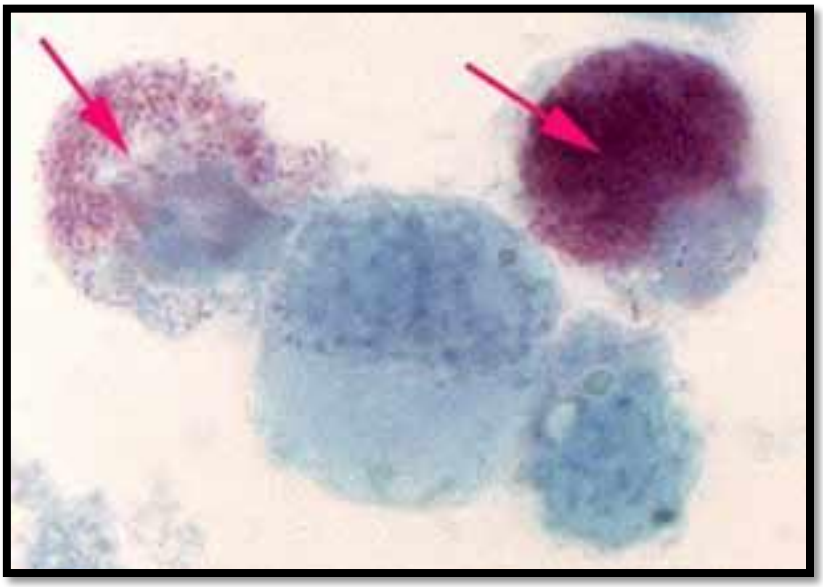


Figure 3: *Coxiella burnetii* à l'intérieur des macrophages de souris (http://www.microbes-edu.org/etudiant/coxiella.html)

La bactérie peut se présenter sous deux ou trois formes morphologiques aux propriétés différentes (Debin, 2007) :

* ***La forme large cell variant (LCV)***, de taille supérieure à 1 µm, métaboliquement très active, contenant peu de lipopolysaccharide de surface (LPS), très fragile en dehors du

milieu intracellulaire et obtenue par division binaire transversale. Il s'agit de la forme végétative de la bactérie, présente dans les cellules infectées ;

* ***La forme small cell variant (SCV),*** de petite taille (0.2-0.5 µm), métaboliquement inactive, très résistante dans le milieu extérieur et obtenue par division asymétrique. Il s'agit de la forme extracellulaire de la bactérie ;
* ***La forme small dense cell (SDC),*** plus petite que la forme SCV, assimilable à une pseudo-spore. Les SDC seraient produites à partir des LCV, après compartimentation de celles-ci. Elles ont été décrites à l'intérieur des LCV et détectées dans des valves cardiaques infectées par *C. burnetii*. Le développement des SDC mènerait à des SCV par un mécanisme aujourd'hui inconnu. Certains auteurs n'admettent pas cette hypothèse de sporulation.

Les LCV et SCV ont tous deux un pouvoir infectieux, tant *in vitro* que *in vivo*, mais l'absence de résistance des LCV suggère que seules les SCV jouent un rôle dans la transmission, tandis que les LCV sont responsables de la dissémination de la bactérie dans l'organisme infecté. (Nelly, 2008)

Tableau 2 : caractéristiques des trois formes morphologiques de *C. burnetii* (Debin, 2007)

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

II.3. Variation antigénique

Coxiella burnetii présente la particularité de posséder deux phases :

* **Phase I :** Elle présente un LPS (lipopolysaccharide) complet, composé de trois structures de 10 à 20 kDa qui masquent complètement les protéines de surface, ce qui bloque l'accès des anticorps (Fournier et al., 1998). D'autre part, elle résiste à l'action du complément,

grâce à l'absence de fixation de la fraction C3b. Elle a été isolée chez les ruminants, l'homme et les arthropodes infectés. Il s'agit de la forme infectieuse de la bactérie (Vishwanath & Hackstadt, 1988).

* **Phase II :** Son LPS est incomplet en raison d'une importante délétion chromosomique. Il ne comporte qu'une seule structure de 10 kDa qui s'avère fortement immunogène (Rousset et al., 2001). Cette phase est moins virulente et ne peut pas survivre après inoculation à un animal, car elle est très sensible à l'action du complément, et est rapidement éliminée par les macrophages (Vishwanath & Hackstadt, 1988).

Passage de la phase I à la phase II : le LPS de la phase II est incomplet en raison d'une forte délétion chromosomique, qui intervient de manière spontanée. Du fait de la délétion, le passage de la phase I à la phase II est irréversible. Les variations de composition du LPS entraîne une variation de la réponse immunitaire de l'animal infecté (Hoover et al, 2002)

Les deux phases diffèrent par la composition chimique de la membrane cellulaire, et font varier le pouvoir immunogène de *Coxiella burnetii*. (Boarbi et al,2016)

II.4. Pouvoir immunogène

Les antigènes majeurs sont représentés par le LPS pour la phase I, et par les protéines de la membrane externe pour la phase II. (Fournier et al., 1998)
En conséquence, les anticorps anti-phase I reconnaîtront l'ensemble LPS-protéines, tandis que les anticorps anti-phase II reconnaîtront seulement les protéines de surface.

En phase I, les cellules induisent la formation d'anticorps II précoces, puis d'anticorps I tardifs, spécifiques et protecteurs. En phase II, on observe la formation d'anticorps II précoces mais peu protecteurs (Rousset et al., 2001)

L'évolution de la maladie vers une forme aiguë ou chronique serait liée pour certains auteurs au statut immunitaire de l'individu. Pour d'autres, elle serait liée à la différence de taille et de position de la chaîne de polysaccharides de la phase I (Boarbi et al, 2016)

II.5. Cycle de multiplication

Une fois internalisée, la vacuole contenant *C. burnetii* de l'une ou l'autre des phases passe par la voie endocytaire pour former un phagosome tardif (Maurin et al., 1992). La bactérie est acidophile et

nécessite le pH bas du phagolysosome pour l'absorption de nutriments tels que le glutamate (Hackstadt et Williams, 1983), la proline (Hendrix et Mallavia, 1984) et la synthèse d'acides nucléiques et aminés. Le pH du phagosome est d'environ 4,8 ce qui active les processus métaboliques de la bactérie de *C. burnetii* (Howe et Mallavia, 2000).

Le phagosome fusionne avec les lysosomes et une multiplication rapide de *C. burnetii* se produit (Figure 4). La réplication de *C. burnetii* entraîne la production des vacuoles intracellulaires relativement importantes (Heinzen et al., 1996). Une étude récente a révélé que la génération et la maturation de ces vacuoles impliquent l'induction de la voie autophagique (Gutierrez et al., 2005). En outre, il a été constaté que l'organisme *C. burnetii* a subverti la voie autophagique afin de fournir les nutriments nécessaires à la conversion des SCV en LCV.

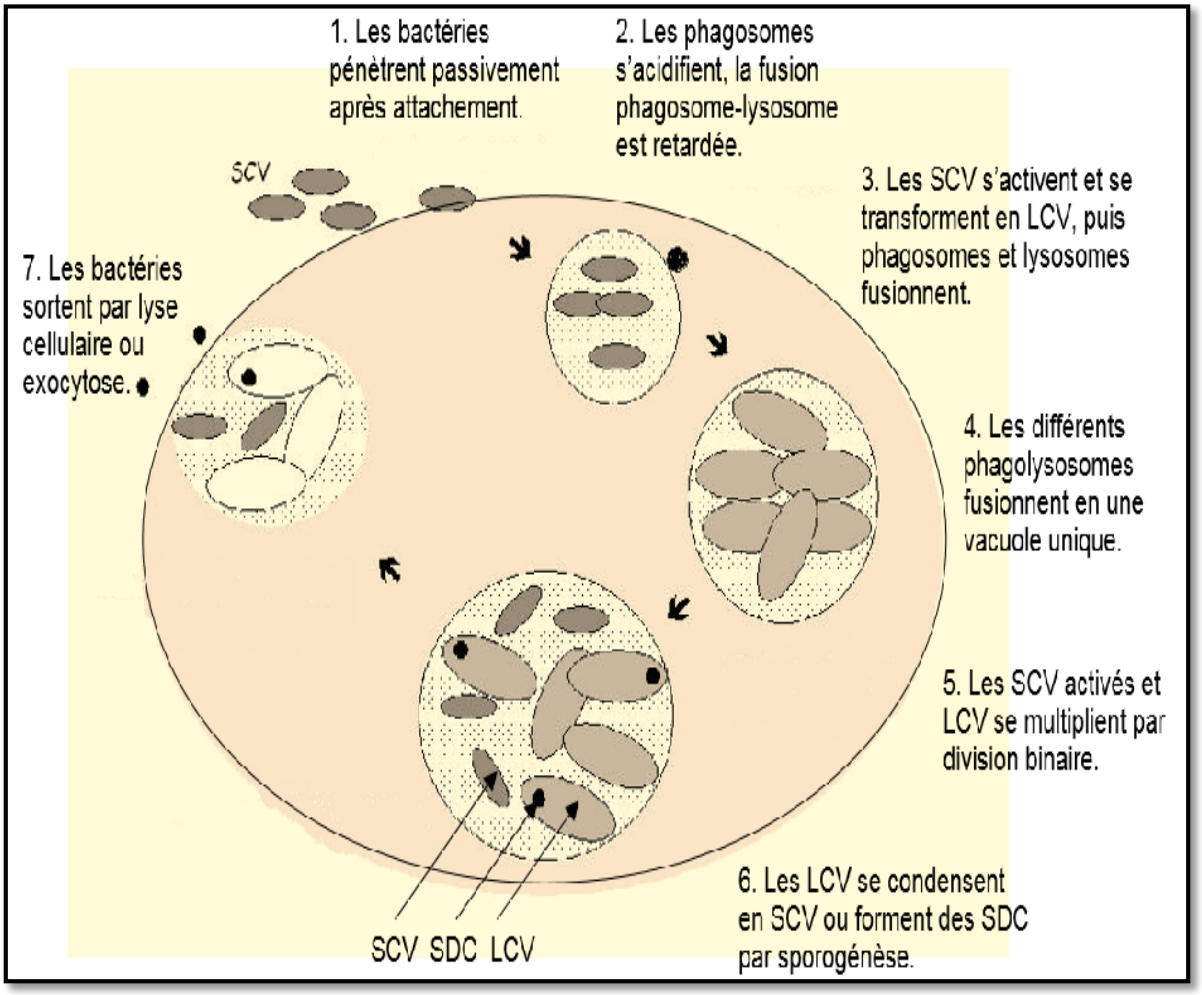


Figure 4 : Modèle de cycle de multiplication de *Coxiella burnetii* (AFSSA, 2004)

La maturation des lysosomes en phagolysosomes est retardée, ce qui est censé permettre la conversion du variant à petites cellules (SCV) écologiquement stable de *C. burnetii* en un variant à grandes cellules métaboliquement actif (LCV) (Howe et Mallavia, 2000). Il a été pensé que ce

processus est modulé par *C. burnetii* par interaction avec la voie autophagique, entraînant un retard de fusion avec le lysosome (Romano et al., 2007).

Il a été suggéré que les SCV et les LCV se divisent par fission binaire. Cependant, dans les LCV, une forme sporulée est produite au pôle (McCaul, 1991). La forme sporulée se convertit en un SCV, qui est ensuite libéré par la cellule hôte. Les facteurs qui induisent la formation de SCV et son processus sont inconnus. Des hypothèses disent que de la cellule hôte entraîne la libération de SCV dans l'environnement extracellulaire (Boarbi et al, 2016).

II.6. Génétique de *Coxiella burnetii*

* **Le génome**

La taille du génome de *C. burnetii* varie entre les différents isolats, allant de 1,5 à 2,4 Mb (Willems et al, 1998). L'isolat de Nine Mile a une taille de génome de 2,1 Mo. Il a été initialement débattu de savoir si *C. burnetii* avait un génome linéaire ou circulaire.

Par la suite, le séquençage du *C. burnetii* et une analyse plus approfondie a confirmé que l'organisme avait un génome circulaire (Seshadri et al.y 2003).

Les analyses de polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP) ont abouti à la division des isolats de *C. burnetii* en six groupes génomiques (I à VI) (Hendrix et al., 1991). L'hétérogénéité entre les isolats menant à cette subdivision peut être due à des régions répétées dans le génome de certains isolats.

Une comparaison approfondie basée sur des micro-réseaux des génomes entiers de 24 isolats de *C. burnetii* a confirmé les groupements basés sur le RFLP et deux autres groupes génomiques distincts ont été identifié (Beare et al., 2006).

L'hétérogénéité entre les isolats était principalement due à des suppressions de cadres de lecture ouverts plutôt qu'à la présence de régions répétées. Les recherches sur le métabolisme et la survie intracellulaire de *C. burnetii* ont conduit au séquençage et à l'expression de gènes apparentés dans l'organisme.

* **Plasmides**

Il existe quatre principaux plasmides hébergés par *C. burnetii* : QpHl, QpRS, QpDV et QpDG (Mallavia, 1991). Un autre plasmide, encore désigné, a été trouvé dans un isolat de *C. burnetii* chinoise (Jager et al., 2002).

Les plasmides varient en taille de 36 à 42 kb, dont 30 kb sont conservées entre les types de plasmides (Mallavia, 1991). Ces plasmides sont associés à des groupes génomiques particuliers. En revanche, certains isolats ne contiennent pas de plasmide et d'autres contiennent des copies multiples ou un ADN plasmidique intégré dans le chromosome. Des recherches récentes ont suggéré que les plasmides QpHl et QpDG peuvent être identiques (Ager et al., 2002).

Le type de plasmide porté par les isolats de *C. burnetii* étaient supposés être en corrélation avec les présentations cliniques de la fièvre Q (Samuel et al., 1985).

Il a été suggéré que des plasmides particuliers peuvent coder un facteur de virulence qui est en corrélation avec la présentation aiguë ou chronique de la fièvre Q. Cependant, cette étude ne s'est concentrée que sur un petit groupe de 20 isolats et les études ultérieures impliquant une répartition géographiquement plus large des isolats n'ont pas soutenu cette hypothèse (Stein et Raoult, 1993). Une étude ultérieure a confirmé la conclusion de Stein et Raoult (1993) et n'a trouvé aucune corrélation entre le type de plasmide et la présentation de la maladie et la signification des plasmides reste indéfinie. (Thiele et Willems, 1994)

II.7. Resistance

C'est la forme pseudo-sporulée (SCV) qui rend *Coxiella burnetii* stable dans l'environnement et très résistante aux contraintes osmotiques, mécaniques, chimiques, thermiques et de dessiccation. (Eldin et al., 2017)

- ***Résistance dans les matières virulentes***

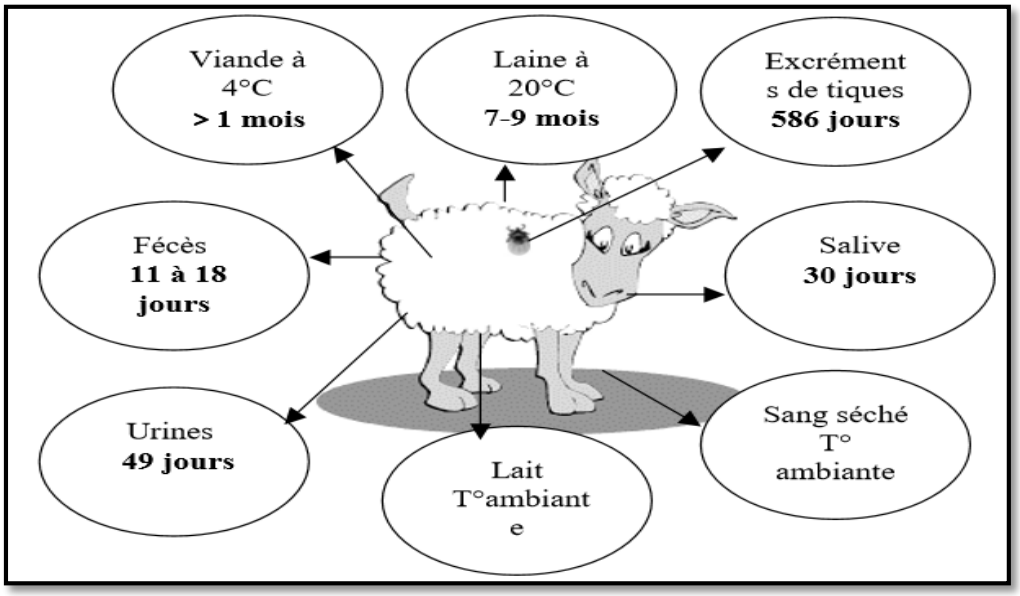


Figure 5 : Les durées moyennes de survie de *Coxiella burnetii* dans les matières virulentes (Malosse, 2008).

Résistance aux agents chimiques

Coxiella burnetii possède également une résistance exceptionnelle aux désinfectants usuels à leurs concentrations habituelles.

Tableau 3 : Action des agents chimique sur *C. brunetti* (Malosse, 2008)

RESISTANCE	DESTRUCTION
Eau oxygénée Eau de javel à 0,5 % Formol à 5% Phénol 1% Ammoniums quaternaires	Formaldéhyde 0,3 % Soude à 0,5 %, 6h Acide chlorhydrique à 1 % Formol > 5 % Diéthyléther Lysol dilué au 1/100ème Cyanamide calcique

Résistance aux agents physiques

Coxiella burnetii a une capacité importante de résistance à des conditions drastiques de température, de pH, de pression osmotique ou de rayonnements Ultra-violet.

Résistance au froid au moins 2 ans à –20°C

Résistance à la dessiccation 2 ans à 20 °C, 30 min à 63°C, 7 sec à 100°C

Résistance aux rayons UV
Destruction par exposition >> 30 min

Résistance à de grandes variations de pH Multiplication à pH acide

- **Résistance aux antibiotiques**

La résistance aux antibiotiques de l'agent de la fièvre Q semble variable selon les souches. Pour être efficace, l'antibiotique doit présenter la capacité de pénétrer dans les cellules, se concentrer dans les lysosomes et rester actif à un pH inférieur à 5.

Tableau 4 : Action des principales familles d'antibiotiques sur *C. burnetii* (Raoult & Brouqui, 1998)

ANTIBIOTIQUES EFFICACES	ANTIBIOTIQUES INEFFICACES
Tétracyclines surtout la Doxycycline	Pénicillines
Quinolones	Céphalosporines
Association Sulfamide + Triméthoprime	Chloramphénicol
	Clindamycine
	Erythromycine
	Gentamicine
	Sulfamides ou Triméthoprime seuls

III. Epidémiologie de la Fièvre Q

III.1. Répartition géographique

Coxiella burnetii est de répartition géographique mondiale, elle existe dans les cinq continents depuis 1955 à l'exception de la nouvelle Zélande et Hawaï.

Elle été identifié dans plus de cinquante pays (Australie, Etat Unis « Californie », Canada « Nouvelle Ecosse », Grande Bretagne, Espagne, France, Allemagne…) (Figure). La maladie survient principalement dans les pays où sont produits un grand nombre de bovins, ovins et caprins. La présence d'anticorps sériques contre *Coxiella burnetii* a été signalée chez des animaux d'élevage de plusieurs zones géographiques. Cependant, dans la plupart des pays, la fièvre Q n'est pas incluse dans la liste des maladies à déclaration obligatoire.

La connaissance de l'épidémiologie ne peut être qu'extrapolée à partir d'enquêtes sur des épidémies, d'enquêtes de séroprévalence chez l'homme et chez l'animal, ou de données issues des laboratoires de Santé Publique et des Centres de Référence. (Gozalane et al, 2004).

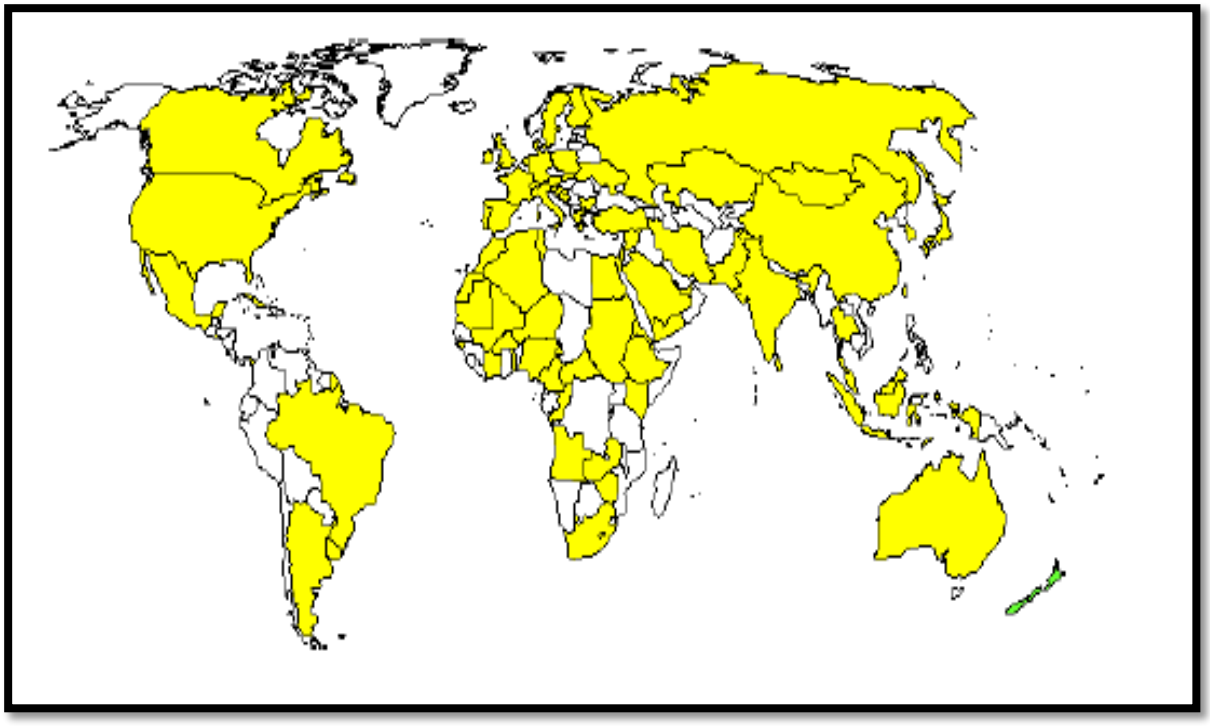


Figure 6 : Répartition géographique de la fièvre Q (en jaune) dans les différents continents. (Gozalane et al, 2004)

III.2. Incidence et prévalence de l'infection à *C. burnetii*

L'incidence clinique de la fièvre Q est souvent approchée par l'incidence de la fièvre Q abortive. En effet, l'avortement est un signe fréquent de fièvre Q chez toutes les espèces de rente, ce signe est facilement visible et économiquement pénalisant (RODOLAKIS *et al.,* 2004).

D'après l'Office international des épizooties (OIE), les pays dont le cheptel était officiellement atteint de fièvre Q clinique étaient les suivants : Allemagne, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Canada, Danemark, France, Israël, Jordanie, Pays-Bas, Territoire autonomes de Palestine, Pologne, Suisse, Taïwan, Tunisie, Algérie, Royaume-Uni, Uruguay (OIE, 2019). Au Chili, en Croatie, en Espagne, aux Etats-Unis et en Grèce, la maladie était restreinte à certaines zones ou régions. L'Australie et Chypre déclaraient des traces de l'infection sans maladie clinique, et un foyer non contrôlé persistait en Argentine (Guatteo et al. 2011).

Chez les animaux domestiques, la majorité des études de séroprévalence effectuées chez les animaux concerne les espèces domestiques. Ces études sont parfois utilisées pour estimer la prévalence de la maladie, mais tous les animaux séropositifs n'ont pas présenté de fièvre Q clinique, et un animal séropositif n'est pas nécessairement excréteur. Chez les animaux sauvages, des traces sérologiques de la circulation de *C. burnetii* ont été trouvées dans pratiquement toutes les espèces où elles ont été recherchées (Debin, 2007).

Bien qu'un grand nombre d'études de séroprévalence de C. burnetii aient été menées dans le monde, l'étendue de la maladie chez les ruminants productifs est difficile à quantifier. Les données rapportées sont principalement basées sur des troupeaux avec une forte augmentation des avortements (Georgiou 2013). Les données publiées ont révélé des différences de séroprévalence dans la population animale dans divers pays (Pexara et al., 2018).

En Afrique, on note la réalisation de 51 études sur séroprévalence et la maladie chez les humains et les animaux entre 1965 et 2018 (Pexara et al., 2018). Elles ont été conduites dans 15 pays, principalement dans les régions d'Afrique du Nord, Afrique occidentale et de l'Afrique centrale. Les études de séroprévalence ont le plus souvent révélé l'infection par *C. burnetii* chez ≤13 % des bovins et 11 a` 33 % des petits ruminants, alors que la séroprévalence humaine était en général <8 %. Dans les études de populations humaines, la fièvre Q était responsable de 2 à 9 % des hospitalisations pour maladie fébrile et de 1 à 3 % des cas d'endocardites. *Coxiella burnetii* représente donc un risque sous-estimé pour la santé humaine et animale en Afrique (Vanderburg et al., 2014).

En Algérie, le risque zoonotique de *C. burnetii* n'a pas été étudié de manière approfondie. Dans une étude menée par Lacheheb et Raoult. (2009), la mise en œuvre de l'IFAT indique une séroprévalence de 15,5% chez l'homme, à Sétif (nord de l'Algérie). Récemment, Ghaoui et al. (2018) ont identifié 4 placentas affectés par *C. brunettii* via IS1111 qPCR et IS30 qPCR ainsi que 3 individus séropositifs utilisant IFAT sur 745 avortements spontanés fébriles chez les femmes. Les résultats de plusieurs études sur des animaux utilisant des tests sérologiques ont indiqué une séroprévalence qui varie entre 10 et 75% chez les ruminants et les dromadaires (Yahiaoui et al., 2013; Agag et al., 2016; Khaled et al., 2016; Benaissa et al., 2017; Djellata et al., 2019; Bellabidi et al., 2020; Menadi et al., 2020).

III.2. Schéma épidémiologique

La Fièvre Q présente deux cycles épidémiologique, un cycle sauvage et un cycle domestique.

- **Le cycle sauvage**

Ce cycle serait responsable de la pérennité de la bactérie dans la nature, et le cycle domestique serait à l'origine de la plupart des contaminations humaines, l'homme constituant une impasse. Ces deux cycles sont relativement distincts, bien qu'ils puissent communiquer par l'intermédiaire de carnivores domestiques, de rongeurs, d'oiseaux, de tiques ou d'aérosols. La bactérie circule par l'intervention des tiques et lors de contacts directs entre les animaux (aérosols) (Debin, 2007). Les tiques jouent le rôle de réservoir, de vecteur et d'amplificateur du fait d'une transmission trans-

ovarienne possible du germe chez certaines espèces. Leur importance épidémiologique ne réside donc pas dans leur rôle, secondaire, de vecteur éventuel de la maladie pour l'homme, mais dans celui d'entretien et de dissémination du germe au sein du réservoir sauvage.

* **Le cycle domestique**

Il est caractérisé par une infection des bovins, ovins, caprins et parfois des carnivores domestiques. La transmission au sein du cycle s'effectue par aérosols (par contact direct ou à distance), par ingestion ou par le biais des tiques (importance mineure). Selon Joubert, la virulence du germe s'atténue peu à peu lorsqu'il est transmis par voie respiratoire, mais il est réactivé par passage sur les tiques (Rousset et al., 2002).

Il s'avère que le risque d'infection est plus élevé pour la population rurale (éleveurs, vétérinaires, personnels de laboratoire, techniciens d'abattoirs). Néanmoins, des bouffées épidémiques surviennent plutôt en zone urbaine ou semi-urbaine, car les personnes n'ont pas acquis d'immunité et apparaissent cliniquement plus sensibles à la fièvre Q. Les chats et chiens sont parfois à l'origine de cas sporadiques (manipulation des animaux mettant bas, des litières contaminées à la suite de mises bas). Les modalités de contamination à l'homme sont donc nombreuses et complexes et méritent d'être investiguées (Maurin and Raoult, 1999).

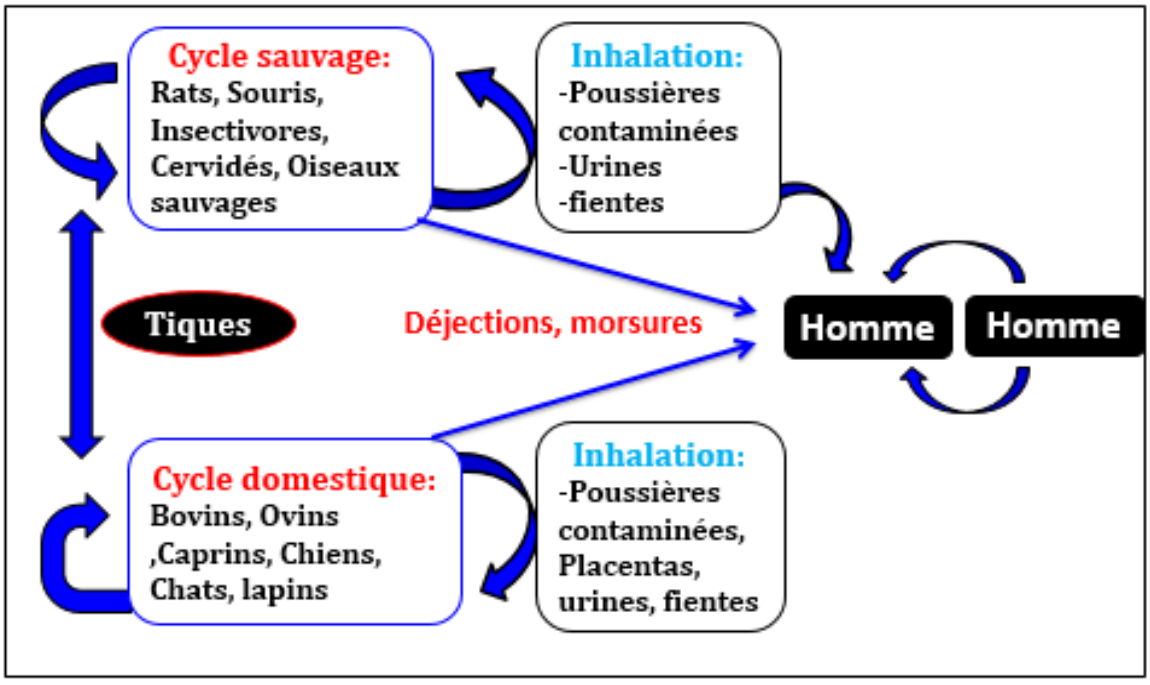


Figure 8 : Schéma récapitule la relation entre le cycle sauvage et domestique de la fièvre Q (Debin, 2007)

III.4. Modes de transmission

Les bactéries *Coxiella burnetii* ont des propriétés uniques qui contribuent à leur transmission entre hôtes : (1) contrairement aux autres membres des Rickettsiaceae, le cycle de vie de *Coxiella burnetii* ne dépend pas des arthropodes comme vecteurs ; (2) la forme SCV est très résistante dans un environnement difficile, L'inhalation de formes contaminés est le mode de transmission le plus courant à l'homme (Marrie., 1990).

Les ruminants domestiques sont la principale source d'infection humaine (Maurin et Raoult., 1999). Pourtant ; de nombreuses autres espèces animales peuvent jouer un rôle dans la transmission de *Coxiella burnetii*. Les bovins, les brebis et les chèvres parturientes peuvent excréter de très grandes quantités de bactéries par le liquide amniotique et les membranes fœtales (Arricau-Bouvery et al., 2005).

Une contamination directe par des aérosols peut survenir à partir de ces produits de parturition. Les animaux abortifs peuvent continuer à excréter des bactéries pendant une longue période. Les animaux infectés peuvent également excréter *Coxiella burnetii* dans le lait, l'urine, les fèces et les sécrétions utérines (Arricau-Bouvery et al., 2005).

Le lait est la voie d'excrétion la plus courante chez les chèvres et les bovins, tandis que les brebis excrètent les bactéries le plus souvent dans les fèces et le mucus vaginal (Rodolakis., 2009). Les bactéries excrétées contaminent les matières dangereuses telles que la laine, les vêtements, la paille, le fumier, etc., qui peuvent servir de vecteurs de transmission (Dupont et al., 1994).

La transmission indirecte aux humains peut résulter de la manipulation d'ustensiles de ferme contaminés, de paille, de fumier ou de poussière provenant de véhicules agricoles.

Coxiella burnetii peut également se propager par voie aérienne et, par conséquent, une infection peut survenir chez une personne sans antécédent de contact avec les animaux (Raoult et al., Marrie., 2010) ; Gardon et al.,2001). Cependant, dans certaines études, il a été montré que la propagation du vent n'est pas un mode important de transmission de *Coxiella burnetii* (Gardon et al., 2001).

L'ingestion de lait et de produits laitiers contaminés pourrait être une source potentielle d'infection humaine. Cependant, ce n'était pas évident dans une étude expérimentale. Des cas rares, mais sporadiques, de transmission interhumaine de la fièvre Q sont survenus chez des préposés lors d'autopsies et après un contact avec une femme enceinte (Raoult et Stein., 1994).

La transmission sexuelle de l'infection à *Coxiella burnetii* a également été signalée dans une étude (Milazzo., Et al. 2001).

Les chiens et les carnivores sauvages peuvent être infectés par l'ingestion de placenta de ruminants ou de produits de naissance contaminés, ou par voie aérosol (Angelakis et Raoult., 2010).

Bien que les tiques ne soient pas essentielles pour le cycle de vie de *Coxiella burnetii*, elles peuvent encore jouer un rôle important dans la transmission de l'infection chez les vertébrés sauvages (Almeida et al., 2012)

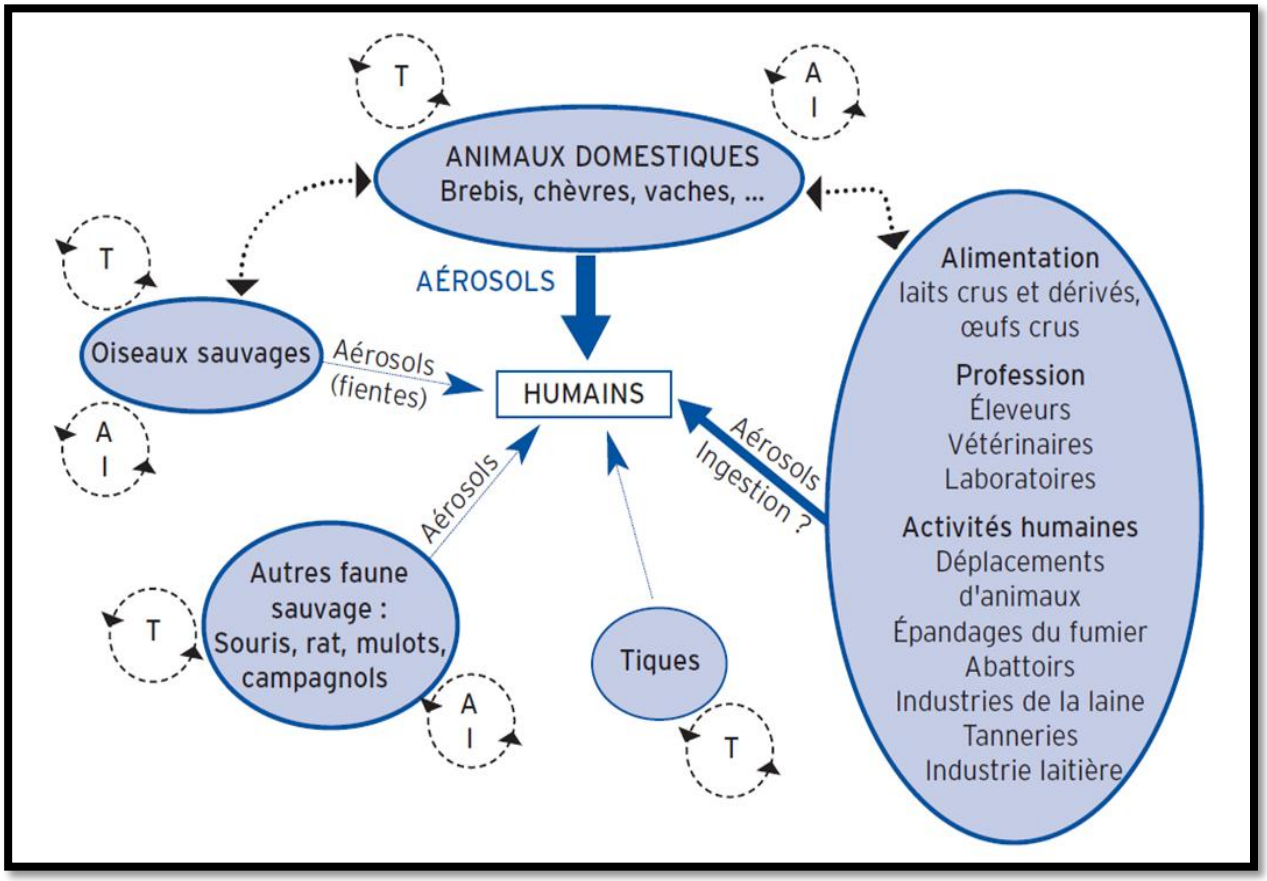


Figure 7 : Diversité des réservoirs et voies de transmission possibles de l'agent de la fièvre Q. Modes de transmission : A : par voie aérienne ; I : par ingestion ; T : par les tiques (Malosse, 2008)

III.5. Matières virulentes

Les principales sources de matière de virulence et dont ils sont le réservoir de la maladie sont les ruminant domestique. Leurs excréments contiennent la bactérie, cette dernière on la retrouve dans les produits de parturition, mise bas (en grande quantité placenta et annexe fœtal) Et même dans

le lait (de manière intermittente et de durée variable) et les fèces (Kruszewska & Tylewska-Wierzbanowska 1997).

Une forte contamination du milieu extérieure par ces excréments entraine une dissémination par aérosol qui provoquera une contamination humaine. En effet, *Coxiella burnetii* possède la capacité de donner des formes SCV, ou pseudo-spores, capables de résister longtemps dans le milieu extérieur. Ces pseudo-spores ont pu être mises en évidence jusqu'à deux semaines après la mise-bas, dans l'air, et jusqu'à 150 jours dans le sol, après émission des aérosols issus des sécrétions des animaux infectés.

Les poussières, la paille, les véhicules ou les vêtements sont donc autant de vecteurs inanimés de la bactérie. Elle peut être transportée dans l'air sur de longues distances. Ainsi, un temps sec et du vent sont des facteurs favorisant sa dissémination.

Une autre source de bactéries est constituée par les arthropodes, notamment les tiques, qui ingèrent la bactérie au cours d'un repas sanguin sur un hôte infecté, chez qui il existe une bactériémie transitoire. La bactérie se multiplie ensuite chez la tique. Il semble alors y avoir une transmission verticale, avec passage dans les ovaires, expliquant la persistance de la bactérie chez ces arthropodes.

Les ruminants domestiques constituent le principal réservoir de la maladie. A la suite d'une infection naturelle, ou expérimentale, ils peuvent excréter *C. burnetii* par différentes voies.

- **Produits de la parturition :** Lors de l'infection d'un animal par *C. burnetii*, la bactérie se localise préférentiellement au niveau de la sphère génitale. Après la mise-bas, ou un avortement, elle est donc excrétée en grande quantité dans les produits de la parturition (Morin & Raoult, 1999). Le placenta ainsi que les annexes fœtales peuvent contenir de nombreuses bactéries. On a en effet pu dénombrer jusqu'à 109 bactéries par gramme dans un placenta de brebis (Debin, 2007).

- **Sécrétions vaginales :** Des infections expérimentales ont montré la présence de bactéries dans les sécrétions vaginales chez la vache (pendant au moins 110 jours après l'avortement ou la mise bas), la brebis (jusqu'à plus de 10 semaines après l'agnelage) et la chèvre (de façon continue durant 3 jours à 5 semaines, avec 103 à 108 bactéries par ml) (Debin, 2007).

- **Lait :** Dans le lait, l'excrétion semble intermittente et de durée variable. Elle peut cependant persister jusqu'à deux ans dans un troupeau. Il n'a pas été mis en évidence de lien systématique entre l'apparition de signes cliniques, et l'excrétion dans le lait. Ainsi, certaines femelles avortent sans excréter dans le lait, tandis que d'autres, qui ont apparemment mis

bas normalement, peuvent excréter pendant plusieurs mois dans le lait, voire pendant plusieurs lactations, avec une intensité de 10 à 20 bactéries par millilitre chez les bovins. (Morin & Raoult, 1999). De même, aucune corrélation n'a pu être établie entre la présence de *C. burnetii* dans les sécrétions vaginales, et dans le lait. Enfin, il apparaît que l'excrétion de la bactérie dans le lait est plus fréquente et de durée plus longue chez les bovins et les caprins, que chez les ovins. (Malosse, 2008)

- **Fèces et urine :** Dans une infection expérimentale, des chèvres avaient excrété des bactéries dans leurs fèces dans les 20 jours suivant l'infection, pendant une durée de 40 jours en moyenne. Des poules infectées expérimentalement ont excrété *C. burnetii* dans leurs fèces durant 40 jours, à partir du septième jour post-infection (Rodolakis, 1994). Différente espèces animales semblent donc capables d'excréter la bactérie dans les fèces. Une autre infection expérimentale a montré chez le chat une excrétion dans les urines pendant plus de 2 mois. La charge bactérienne reste inconnue dans les fèces comme dans les urines (Morin & Raoult, 1999). Cette voie entraîne la contamination de la litière, dans laquelle *C. burnetii* peut persister durant près de deux ans, et qui constitue alors une source de contamination par inhalation d'aérosols.

- **Sperme :** Une seule étude a permis de mettre en évidence la présence de *C. burnetii* dans le sperme de taureaux séropositifs, pour lesquels la bactérie adhère à la surface des spermatozoïdes. (Kruszewska & Tylewska-Wierzbanowska 1997)

- **Œufs :** Les œufs crus provenant de volailles infectées peuvent héberger la bactérie.

- **Salive et fèces de tiques :** Ces matières sont hautement virulentes, la concentration en bactéries pouvant atteindre 1000 milliards par gramme de fèces. L'excrétion peut persister deux ans (Poncelet, 1994).

- **Poussières contaminées par les sécrétions animales :** Ces matières infectieuses sont fréquemment à l'origine de contaminations. Il peut s'agir de particules provenant du sol d'un élevage, du fumier ou lisier en période d'épandage, de déchets d'abattage, de laine lors de tonte, de déchets et cuirs dans les tanneries, des routes de transhumance, des véhicules de transport en relation avec les activités d'élevage… Ces poussières peuvent être transportées par le vent sur des kilomètres et expliquent parfois l'apparition de foyers à grande distance de la source (Morin & Raoult, 1999 ; Malosse, 2008).

IV. Aspect clinique de la Fièvre Q

Chez l'animal

La plupart des cas d'infection animale sont asymptomatiques (Lang., 1994). L'organisme se trouve dans le sang, les poumons, le foie et la rate au cours d'une infection expérimentale aiguë, tandis que les animaux infectés de façon chronique excrètent des bactéries de manière persistante dans leurs fèces et leur urine.

L'infection de la plupart des animaux domestiques n'est pas reconnue. La coxiellose est considérée comme une cause d'avortement et de troubles de la reproduction chez les animaux domestiques (Angelakis et Roult., 2010). Il existe des preuves scientifiques à l'appui de l'hypothèse que *Coxiella burnetii* peut provoquer des épidémies d'échec de la reproduction chez les ovins et les caprins, mais pas chez les bovins. Les troubles de la reproduction chez les animaux domestiques incluent l'endométrite, la métrite, la mortinaissance, la réduction du poids à la naissance et l'infertilité (Agerholm., 2013).

La mortalité prénatale dans le troupeau et le taux de mortinatalité n'étaient pas associés à la présence des anticorps *Coxiella burnetii* dans le lait des bovins laitiers danois (Lang., 1994).

Le taux d'avortement est comparativement plus élevé chez les brebis et les chèvres que chez les vaches. L'avortement est généralement observé en fin de gestation chez les brebis et les bovins (Lang., 1994). Dans la plupart des cas avortés, le fœtus avorté semble normal. Un exsudat décoloré et un épaississement fibreux intra-cotylédonaire peuvent être observés dans un placenta infecté.

Chez les cheveux les signes cliniques de la fièvre Q chez le cheval sont aujourd'hui méconnus. En effet, seules quelques études se sont intéressées à la détection de *C. burnetii* suite à l'apparition des syndromes inexpliqués chez cette espèce (Leon et al., 2012).

Chez l'homme

Les infections à *Coxiella burnetii* produisent des formes aiguës et chroniques chez l'homme. Cependant, 60% de l'infection reste asymptomatique et quelques patients développent une maladie grave (Dupont., 1994). La période d'incubation de la fièvre Q est de 2 à 3 semaines, selon la voie d'infection (Maurin et Raoult., 1994).

Les signes cliniques de fièvre Q aiguë ne sont pas spécifiques et varient selon les patients. Un état fébrile autolimitant est la manifestation la plus fréquente dans les cas cliniques, qui s'accompagne de maux de tête sévères, de myalgie, d'arthralgie et d'une toux (Tissot-Dupont et Raoult., 2007).

Une fièvre prolongée, qui peut atteindre 39 à 40 ° C, persiste généralement pendant 2 à 4 jours, puis diminue progressivement jusqu'à un niveau normal pendant les 5 à 14 jours suivants (Maurin et Raoult., 1994).

Une pneumonie typique est un autre symptôme courant de la fièvre Q. La pneumonie est bénigne dans la plupart des cas, caractérisée par une toux sèche, de la fièvre et une détresse respiratoire minimale.

Les patients peuvent également développer une hépatite avec hépatomégalie, mais sans jaunisse, hépatite sub-clinique et hépatite granulomateuse avec fièvre prolongée (Maurin et Raoult., 1994). Généralement, l'hépatite se développe chez les jeunes patients immunodéprimés, tandis que la pneumonie est souvent observée chez les patients plus âgés (Fournier et al., 1994).

La myocardite est retrouvée chez 2% des patients atteints de la maladie aiguë, qui peut être accompagnée d'une péricardite (Fournier et al., 2001).

Des éruptions cutanées et des troubles neurologiques tels que méningo-encéphalite ou encéphalite, méningite lymphocytaire et neuropathie périphérique ont également été observés dans des cas de fièvre Q aiguë (Bernit et al., 2002).

Une infection qui dure plus de six mois après son apparition est définie comme une fièvre Q. chronique. Cela se produit dans moins de 5% des cas (Raoult et Marrie., 2010). La manifestation clinique majeure de cette forme de la maladie est l'endocardite (Tissot-Dupont et Raoult., 2007). Elle survient dans 60 à 70% de tous les cas chroniques (Maurin et Raoult., 1999). La létalité des cas d'endocardite de la fièvre Q est inférieure à 10% lorsque les patients sont traités avec des antibiotiques. Les valvules aortique et mitrale sont généralement atteintes (Maurin et Raoult., 1999). Des signes non spécifiques tels que fièvre intermittente, insuffisance cardiaque, faiblesse, fatigue, perte de poids ou anorexie peuvent être présents. D'autres manifestations sont l'ostéomyélite, l'arthrose.

Un avortement spontané, une mort fœtale intra-utérine, un accouchement prématuré ou un retard de croissance intra-utérine peuvent survenir chez les femmes infectées pendant la grossesse (Carcopino et al., 2007). La femme enceinte peut devenir infectée de manière chronique et avorter lors de grossesses ultérieures (Maurin et Raoult., 1999). La mortalité est une issue rare de la forme aiguë de la maladie. Cependant, une détresse respiratoire sévère et une myocardite peuvent entraîner la mort (Fournier et al., 2001).

V. Diagnostic de la Fièvre Q

V.1. Diagnostic clinique

Il n'y a aucun signe clinique spécifique de l"'infection à *Coxiella burnetii* chez l'homme et l'animal. Par conséquent, le diagnostic de laboratoire est le seul moyen de confirmer la maladie. Comme *Coxiella burnetii* est hautement infectieuse, elle exige les laboratoires de niveau de sécurité biologique 3 et un personnel de laboratoire expérimenté (Fournier et al., 1998).

V.2. Diagnostic de laboratoire

- **Isolement de l'agent**

En raison de la nature zoonotique de l'agent, l'isolement de *Coxiella burnetii* n'est pas effectué pour le diagnostic de routine en médecine vétérinaire. Les principales raisons sont le haut niveau d'expertise requis, le temps consommé et l'exigence de confinement des laboratoires BSL3 (Berri et al., 2000). Par conséquent, l'isolement des bactéries se fait à l'aide des techniques de culture de cellules coquille-fiole ou de culture dans les sacs vitellins des œufs embryonnés (Raoult et al., 2005).

L'isolement de la bactérie à partir d'échantillons de PCR positifs a été amplifié par l'infection d'un œuf de poule embryonnaire libre spécifique âgé de 6 à 7 jours dans le sac vitellin. Les inoculations ont été réalisées dans des conditions stériles, à travers l'ouverture au centre d'une chambre à air. Les embryons ont été incubés à 37 ° C, l'ovoscopie étant réalisée quotidiennement pendant une période de 15 jours (Raoult et al., 2005).

- **Coloration**

Le diagnostic de routine de la coxiellose chez les ruminants avortés consiste à détecter le pathogène à l'aide de techniques de coloration. Les frottis sont généralement tachés de tampon, de Gimenez, de Machiavello ou de Giemsa (Angelakis et Raoult, 2010). La présence de grandes masses de coccobacilles de couleur rouge indiquera un diagnostic présomptif fort de *Coxiella burnetii*. Cependant, ces méthodes de diagnostic sont peu sensibles et non spécifiques en raison

d'une possible confusion avec les autres pathogènes tels que *Brucella* spp ou *Chlamydia* spp. (Berri, et al., 2009). Ceci suivi d'une analyse sérologique par le test de fixation du complément ou mieux par ELISA (Kovacova et al., 1998). Cependant, les techniques de coloration ne peuvent pas être spécifiques et elles ont une sensibilité réduite en particulier avec des écouvillons vaginaux, du lait et un échantillon fécal (Berri et al., 2000).

- **Tests sérologiques**

Le principe de ces méthodes de diagnostic indirect repose sur la mise en évidence du passage de la bactérie dans l'organisme. On peut rechercher les anticorps anti-*Coxiella burnetii* dans le sérum ou dans le lait. Cependant, aucune corrélation entre une sérologie positive et une excrétion bactérienne n'a pu être montrée à ce jour. En effet, un animal séropositif n'est pas forcément excréteur, et certains animaux sont excréteurs mais ont un taux d'anticorps très faible (Debin, 2007).

- ***Test de fixation du complément (CFT)***

Bien que le test CFT soit prescrit par l'OIE comme méthode de diagnostic pour *C. burnetii*, sa sensibilité est d'une semaine (Raoult et al., 2005). Les anticorps de *Coxiella burnetii* chez le mouton et la chèvre ne peuvent pas être détectés fréquemment par l'antigène du test spécifique (Horigan et al., 2011). Cependant, son utilisation est désormais peu fréquente, car elle a affiché une sensibilité inférieure à l'ELISA (Herremans et al., 2013). L'avantage du CFT est qu'il ne nécessite pas d'anticorps spécifiques à l'espèce hôte (Peter et al., 1985).

Ce test est très spécifique, mais faiblement sensible (Kovacova et al., 1998 ; Peter et al., 1985). De plus, la CFT ne peut pas détecter les stades précoces de l'infection car les anticorps fixant le complément n'apparaissent pas chez les individus exposés aux stades précoces de l'infection (Peter et al., 1985). Par conséquent, des échantillons des phases convalescente et aiguë sont nécessaires pour diagnostiquer avec précision l'infection. Il a été démontré que les antigènes utilisés dans la CFT échouent souvent à identifier les moutons et les chèvres séropositifs (Kovacova et al., 1998).

- ***Test d'immunofluorescence (IFA)***

L'IFA est un test spécifique à l'espèce et n'est pas souvent utilisé pour le diagnostic de l'infection à *Coxiella burnetii* chez les animaux. Elle a été largement utilisée et reste une méthode fréquemment utilisée pour le diagnostic de l'infection humaine [(Angelakis et Raoult, 2010; Maurin et Raoult, 1999; Bosnjak et al., 2010 ; Nielsen et al., 2011). L'IFA permet la différenciation entre une suspicion d'infection clinique aiguë et chronique chez l'homme, sur la base du rapport des anticorps IgG de phase I et de phase II (Wilders., Et al. 2012). Si le titre de phase I est supérieur ou égal à la phase II, l'échantillon est indicatif d'une exposition chronique et si le titre de phase II est supérieur au titre de phase I, l'échantillon indique une exposition

aiguë. Il n'existe pas encore de kit commercial utilisant l'IFA pour l'investigation vétérinaire (Arricau-Bouvery et al., 2005).

- ***Dosage immuno-enzymatique (ELISA)***

Plusieurs études chez l'homme ont montré que le dosage immunoenzymatique (ELISA) a une sensibilité plus élevée que le CFT et l'IFA (Paul, S. 2014). Il est recommandé comme outil de diagnostic utile pour les études séro-épidémiologiques (Peter et al., 1987). L'ELISA peut détecter des anticorps contre les antigènes de phase I et de phase II (Maurin et Raoult, 1999). Ce test a une sensibilité plus élevée que la CFT dans les études épidémiologiques sur l'animale (Horigan et al., 2011 ; Emery et al., 2012).

- ***Réaction en chaîne par polymérase (PCR)***

Plusieurs tests PCR sont disponibles pour la détection sensible et spécifique du pathogène dans différents échantillons alimentaires ou cliniques. Celles-ci incluent la trans-PCR, utilisant des amorces basées sur des régions répétitives de type transposon du génome de *C. burnetii* (Berri et al., 2001), la PCR simple touchdown pour le dépistage des écouvillons vaginaux, du lait et des fèces (Berri et al., 2000) la séparation immunomagnétique-PCR pour le lait de brebis (Ongor et al., 2004) et une PCR multiplex ayant une sensibilité comparable à la PCR simple pour le lait (Edingloh et al., 1999).

Une concentration adéquate de Triton X-100 a amélioré la séparation immunomagnétique de *C. burnetii* du lait. La PCR-ELISA était 10 fois plus sensible que la PCR conventionnelle pour la détection de *Coxiella burnetii* (Muramatsu et al., 1997).

La PCR a également été développée pour examiner les tissus inclus en paraffine provenant de patients atteints d'endocardite chronique (Yuasa et al., 1996). Récemment, une PCR rapide et imbriquée appelée Light Cycler Nested PCR (LCN-PCR) associée à une sérologie au cours des 2 premières semaines de la maladie a été suggérée pour être utile pour le diagnostic précoce de la fièvre Q (Fournier et Raoult, 2003). Le test PCR en temps réel peut également être utile pour l'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques de *C. burnetii* (Brennan et Samuel, 2003)

VI. Mesures de lutte

VI.1. Mesures thérapeutiques

Traitement de la fièvre Q aiguë

La fièvre Q aiguë est généralement spontanément résolutive et de nombreux patients se rétablissent sans traitement antimicrobien. Le traitement de la fièvre Q aiguë n'est pas

systématiquement recommandé pour les personnes asymptomatiques ou pour celles dont les symptômes ont disparu, bien qu'il puisse être envisagé chez les personnes à haut risque de développer une fièvre Q chronique (par exemple, cardiopathie valvulaire, greffe vasculaire, anévrisme et immunosuppression (Van Schaik., et al. 2013).

La doxycycline à 200 mg par jour pendant 14 jours est le schéma recommandé pour les cas aigus de fièvre Q (Maurin et Rauolt, 1999).

- **Traitement de la fièvre Q chronique**

L'endocardite est la forme la plus courante de la fièvre Q chronique. Le traitement combiné doit être considéré comme un traitement standard pour les patients atteints d'endocardite due à la fièvre Q. La recommandation actuelle pour le traitement de l'endocardite de la fièvre Q est la doxycycline orale (100 mg deux fois par jour) plus l'hydroxychloroquine (200 mg 3 fois par jour) pendant au moins 18 mois.

Les complications endo-vasculaires constituent un autre groupe majeur d'infections chroniques (9%). Dans un rapport sur 30 cas, un traitement chirurgical (réparation d'un anévrisme aortique ou remplacement de greffe) au moment des fièvres Q a été rapporté (Roest et al., 2011).

Une variété de schémas d'antibiotiques a été utilisée dans cette série, le schéma optimal n'a pas pu être déterminé. Cependant, la plupart des patients ont été traités par l'association Doxycycline-hydroxychloroquine.

Deux injections d'oxytétracycline (20 mg par kg de poids corporel) au cours du dernier trimestre de la gestation sont généralement recommandées pour les animaux, bien que cela puisse ne pas supprimer complètement les avortements ou arrêter l'excrétion bactérienne pendant les parturitions (Berri et al., 2007)

Chez les patients atteints de méningo-encéphalite due à la fièvre Q, les fluoroquinolones sont considérées comme une alternative fiable, car elles pénètrent dans le liquide céphalo-rachidien (Wilson et al., 1976).

VI. 2. Mesures Prophylactiques

- **Prophylaxie médicale**

L'infection à *C. burnetii* étant un risque professionnel et pouvant évoluer vers une maladie chronique grave chez l'homme, la vaccination doit être envisagée pour protéger les personnes à risque de contact avec des animaux naturellement infectés ou d'exposition aux agents (Raoult et al., 2005).

Cependant, la fièvre Q est enzootique chez les animaux sauvages et domestiques, il est donc difficile de contrôler l'infection à *C. burnetii* chez les animaux sensibles. Le vaccin contre la fièvre Q est disponible dans le commerce (Acha et Szyfres, 2003).

Les vaccins contre la fièvre Q varient de composition, y compris la souche et la phase de *C. burnetii* utilisée. Les vaccins préparés à partir de bactérie de phase I de *C. burnetii* étaient plus protecteurs que ceux préparés à partir de la forme de phase II, alors qu'une protection croisée entre diverses souches de *C. burnetii* a été trouvée chez des cobayes vaccinés (Ormsbee et al., 1962 ; Maurin et Rauolt, 1999).

Lorsqu'ils ont été testés sur des bovins et des ovins, ces vaccins ont montré des effets protecteurs différents contre l'infection expérimentale et naturelle à *C. burnetii* chez les animaux séronégatifs (Williams et al., 1992; Schmeer et al., 1987).

Il a été démontré que la vaccination contre la fièvre Q protégeait les bovins contre l'avortement (Behymer et al., 1976), le faible poids fœtal (Brooks et al., 1986) et l'infertilité chronique (Schmeer et al., 1987). En revanche, la vaccination n'a pas éradiqué *C. burnetii* chez les animaux naturellement infectés avant la vaccination et l'excrétion de *C. burnetii* a persisté.

En Europe, un vaccin contenant à la fois *C. burnetii* et *Chlamydia psittaci* de phase II a été commercialisé pour protéger les bovins et les chèvres contre les problèmes de fertilité causés par ces deux agents. Cependant, une épidémie de fièvre Q a été signalée en France chez des personnes en contact avec des chèvres vaccinées.

De plus, ce vaccin contenant la phase II était suspecté d'augmenter l'excrétion de *C. burnetii* dans le lait pendant plusieurs mois lorsqu'il était administré à des animaux précédemment infectés (Schmeer et al., 1987).

La vaccination contre la fièvre Q des animaux domestiques (principalement bovins, ovins et caprins) n'est actuellement pas largement utilisée car elle est protectrice et sûre uniquement chez les animaux non infectés au moment de la vaccination (Maurin et Rauolt, 1999).

- **Prophylaxie sanitaire**

Chez l'homme

- Le lait cru ne doit pas être utilisé pour la consommation (Acha et Szyfres, 2003). Le lait cru doit être pasteurisé à 78 ° C pendant 15 s pour détruire *C. burnetii* et tous les produits laitiers doivent être préparés à partir de lait pasteurisé (Enright et al., 1957a, b).
- Les vétérinaires sont particulièrement à risque et devraient prendre des mesures pour prévenir l'infection ; les vétérinaires devraient également jouer un rôle en conseillant les propriétaires d'animaux et les personnes d'autres professions à haut risque sur les mesures visant à réduire le risque d'infection (Nowotny et Deutz, 2000).
- Le personnel du laboratoire doit prendre le plus grand soin à se protéger et à protéger les autres lors de la collecte et de la manipulation du matériel et des cultures cliniques, y compris l'utilisation d'enceintes de sécurité biologique de classe III.
- Les agriculteurs et les propriétaires de bétail doivent prendre toutes les précautions nécessaires lors de la manipulation d'animaux nouveau-nés ou avortés. Les groupes professionnels à haut risque devraient être vaccinés. Le contact des enfants avec des animaux nouveau-nés et gravides au moment de la parturition doit être évité.

Chez l'animal (Acha et Szyfres, 2003).

- Tous les animaux, en particulier les moutons, utilisés à des fins expérimentales, devraient subir des tests sérologiques avant d'être acceptés dans les instituts de recherche.
- Les animaux importés peuvent être mis en quarantaine.
- Il est recommandé de séparer les femelles gravides avant leur accouchement et d'enterrer ou de brûler le placenta et tout le matériel entourant le fœtus
- Les populations de tiques doivent être contrôlées sur les animaux de la ferme et les locaux de la ferme.
- La quantité d'agent peut être réduite dans l'environnement par un nettoyage et une désinfection réguliers des animaleries.
- Un soin particulier doit être apporté au nettoyage des zones de mise bas avec 10% d'eau de javel.

(II) ARTICLES DE RECHERCHE

LA FIEVRE Q ANIMALE : SEROPREVALENCE ET FACTEURS DE RISQUE

L'étude expérimentale, décrit les résultats de la prévalence de la fièvre Q chez divers réservoirs domestiques (bovins, les ovins, les caprins, les équins, les camelins) ainsi que les facteurs de risque qui lui sont associés.

Cette étude a été organisée en trois chapitres :

(1) **Chapitre 1- La Fièvre Q chez le dromadaire** : « Seroprevalence and risk factors for *Coxiella burnetii*, the causative agent of Q fever in the dromedary camel (*Camelus dromedarius*) population in Algeria »

(2) **Chapitre 2- La Fièvre Q chez les Chevaux** : « First Report of *Coxiella Burnetii* among Horses in Algeria: Seroprevalence and Associated Risk Factors »

(3) **Chapitre 3- La Fièvre Q chez les animaux domestiques** : « Epidemiological survey on the seroprevalence of *Coxiella burnetii*, causative agent of Q fever in cattle, sheep, goats, camels and horses in south-eastern Algeria and associated risk factors »

Pour chaque article, nous avons résumé en langue française une introduction, la méthodologie de recherche, ainsi qu'une discussion permettant d'interpréter et d'analyser les résultats obtenus. Nous avons par la suite rédigé une conclusion globale et des recommandations générales, afin de réduire les risques sanitaires et zoonotiques dus à cette pathologie.

Chapitre 1.

Seroprevalence and risk factors for *Coxiella burnetii*, the causative agent of Q fever in the dromedary camel (*Camelus dromedarius*) population in Algeria

Séroprévalence et facteurs de risque de *Coxiella burnetii*, l'agent causal de la fièvre Q chez la population de dromadaires (*Camelus dromedarius*) en Algérie

Article publié :

Onderstepoort Journal of Veterinary Research. 84(1), a1461.

https://doi.org/ 10.4102/ojvr.v84i1.1461

RESUME

La fièvre Q (de Query) est une maladie zoonotique de distribution mondiale causée par *Coxiella burnetii*, un agent bactérien pour lequel les ruminants sont le réservoir naturel le plus répandu. Les données concernant l'infection par la fièvre Q chez les dromadaires en Algérie sont limitées. Par conséquent, une enquête pour détecter la séroprévalence des anticorps contre *C. burnetii* a été menée parmi des populations de dromadaires en bonne santé dans une vaste région du Sud-Est algérien (Biskra, Ghardaia, Ouargla et El-Oued) afin de déterminer la distribution de l'agent responsable de la fièvre Q et d'identifier les facteurs de risque associés à l'infection. Entre janvier et mars 2017, des échantillons de sang ont été prélevés sur 184 dromadaires. Les sérums ont ensuite été analysés à l'aide d'un kit commercial ELISA. Au moment du prélèvement sanguin, un questionnaire portant sur 13 facteurs de risque potentiellement associés à la séropositivité à *C. burnetii* a été rempli pour chaque dromadaire et troupeau. Les résultats ont été analysés par un test du chi deux ($\chi 2$) et une régression logistique multivariée. La séroprévalence de *C. burnetii* au niveau animal était de 71,2% (CI 95%: 65,2–78,3) et de 85,3% (CI 95%: 72,8–97,8) au niveau du troupeau. Au niveau individuel, des différences de séroprévalence ont été observées en raison de la taille du troupeau, de l'âge des animaux, du sexe, de la présence de tiques et du contact avec d'autres troupeaux. Un modèle de régression logistique multivariée a identifié trois principaux facteurs de risque associés à la séropositivité individuelle : (1) classe d'âge> 11 ans (OR = 8,81, CI 95%: 2,55-30,41), (2) taille du troupeau> 50 têtes (OR = 4,46, CI 95%: 1,01–19,59) et (3) infestation par les tiques (OR 2,2; CI 95%: 1,1– 4,5). Cette étude de la séroprévalence de l'infection à *C. burnetii* chez les dromadaires en Algérie a révélé une forte séroprévalence de la fièvre Q dans cette population animale du Sud-Est algérien et a fourni des preuves importantes, que la fièvre Q représente une véritable préoccupation économique, de santé publique et vétérinaire. Des mesures appropriées devraient être prises afin empêcher la propagation de *C. burnetii* et de réduire le risque de fièvre Q chez les animaux d'élevage, ainsi que chez l'homme dans cette région agro-écologique et stratégique importante de l'Afrique du Nord.

Mots clés :

Fièvre Q ; *Coxiella burnetii* ; Séroprévalence ; ELISA ; Dromadaire ; Sud-Est ; Algérie

OBJECTIF

Dans le sud algérien, les dromadaires jouent de multiples rôles dans l'économie agricole. La plupart sont élevés selon des pratiques d'élevage traditionnelles qui sont généralement caractérisées par de très mauvaises conditions d'hygiène.

La réémergence des infections de la fièvre Q dans le monde, associée à la rareté des informations sur l'état de la coxiellose des dromadaires en Algérie, nous a conduit à enquêter sur la situation épidémiologique de l'infection par *C. burnetii,* que ce soit au niveau individuel ou au niveau du troupeau ainsi qu'à l'identification des divers facteurs de risque associés à cette infection dans les troupeaux de dromadaires du Sud-Est d'Algérie.

METHODOLOGIE

Cette étude a été menée dans quatre wilayates (Biskra, ElOued, Ouargla et Ghardaia) du sud-est algérien. Cette région est considérée comme l'une des zones d'élevage de dromadaires les plus importantes d'Algérie où le lait de chamelle est de plus en plus commercialisé et consommé. Leur climat est aride et se caractérise par des étés longs et chauds et des hivers courts et relativement frais.

Des échantillons de sang ont été prélevés sur 184 dromadaires dans 31 troupeaux de janvier à mars 2017. Le sérum a été récupéré par centrifugation et conservé à -20 ° C jusqu'à l'analyse.

La détection des anticorps contre *C. burnetii* a été réalisée en utilisant les kits multi-espèces indirects ID Screen® *C. burnetii* (IDvet, France) suivant les recommandations et protocoles du fabricant.

Les informations concernant les facteurs de risque potentiels ont été recueillies au moment du prélèvement de l'échantillon sanguin. Un questionnaire structuré contenant 13 variables potentiellement associées à la séropositivité par *C. burnetii* a été développé à l'aide de questions directes et indirectes. Les questions concernées des informations individuelles sur chaque dromadaire, incluant l'âge, la race (Sahraoui, Targui), le genre, les antécédents d'avortement et la présence de tiques.

Des données supplémentaires ont été recueillies sur le troupeau en général et les données de gestion telles que la taille du troupeau, son emplacement géographique, le système d'élevage, le contact avec les petits ruminants (oui ou non), le contact avec d'autres troupeaux de dromadaires (oui ou non).

La taille du troupeau a été classée en trois groupes : petits (<20 têtes), moyens (20–50 têtes) et grands (> 50 têtes). Le questionnaire a été complété par des entretiens en tête à tête avec le propriétaire ou le gérant de l'élevage de dromadaires.

Une analyse statistique a été réalisée, afin d'interpréter les résultats de l'étude.

RESULTATS

Des anticorps anti-*C. burnetii* ont été retrouvés dans 71,2% (132/184; CI 95%: 65,2–78,3) de tous les dromadaires étudiés et la prévalence réelle calculée était de 71,1% (CI à 95%: 65,1–78,3). La séroprévalence au niveau du troupeau a été estimée à 85,3% (CI à 95%: 72,8 à 97,8).

Les résultats de l'analyse univariée des facteurs de risque individuels pour la séroprévalence de *C. burnetii* chez les dromadaires du sud-est algérien sont résumés comme suit :

- Cinq facteurs étaient associés à la séropositivité anti-*C. burnetii*: sexe (P = 0,013), âge (P = 0,002), taille du troupeau (P = 0,012), présence de tiques (P = 0,019) et contact avec d'autres troupeaux de dromadaires (P = 0,036).
- La séroprévalence individuelle était plus élevée (P <0,05) chez les femelles (74,1%) que chez les mâles (42,9%) et chez les dromadaires > 11 ans (85,9%) que chez les dromadaires <3 ans (47,1%).
- La séropositivité était plus élevée chez les dromadaires infestés de tiques, alors qu'il n'y avait pas de différence de séroprévalence de la fièvre Q entre les races (P> 0,05).
- De même, la région géographique n'était pas prédictive de la séropositivité contre *C. burnetii* chez les dromadaires.
- Aucune différence significative n'a été observée pour les autres facteurs de risque, y compris les antécédents d'avortement, le système d'élevage, l'introduction d'animaux nouvellement achetés et le contact avec les petits ruminants.

Concernant les résultats des analyses de régression logistique multivariée, trois variables sont restées dans le modèle final : (1) la catégorie d'âge, (2) la taille du troupeau et (3) la présence de tiques.

La séroprévalence augmentait (p = 0,001) progressivement avec l'âge (OR = 8,81, CI 95%: 2,55 à 30,41) et la séropositivité des dromadaires élevés dans de grands troupeaux (74,7%) était plus élevée (P = 0,048, OR = 4,46, CI 95%: 1,01–19,59) que celle des dromadaires de petits troupeaux (42,7%). Le rapport de cote pour la présence de tiques a montré que l'infection était près de 2,2 fois plus élevée chez les animaux avec des tiques présentes sur leur corps au moment de l'échantillonnage.

DISCUSSION

À notre connaissance, il s'agit de la première enquête sur la séroprévalence de l'infection à *C. burnetii* chez les dromadaires en Algérie. Cette étude peut donc représenter une contribution importante à nos connaissances scientifiques car les informations publiées sur l'état de la fièvre Q chez l'homme et l'animal en Algérie sont rares. Les quelques études épidémiologiques publiées menées chez les ruminants ont été réalisées chez les ovins et caprins (Khaled et al,. 2016 ; Rahal et al., 2011; Yahiaoui et al., 2013). De toute évidence, la fièvre Q a été sous-étudiée en Algérie. En raison du manque de résultats publiés, l'importance des ruminants en tant que réservoirs de *C. burnetii* et leur rôle dans la dissémination de ce pathogène sont actuellement inconnus.

Dans cette étude transversale, la séropositivité individuelle observée pour *C. burnetii* (71,2%) se situe dans les limites précédemment signalées pour les dromadaires, qui allaient en Éthiopie d'un minimum de 18,6% (Browne et al., 2017) à un maximum de 90 % (Gumi et al., 2013).

Des données supplémentaires publiées sur la fièvre Q ont révélé que la séroprévalence variait d'un pays à l'autre. La prévalence des anticorps anti-fièvre Q était de 28,7% en Iran (Pirouz et al., 2015), 62% et 51,5% en Arabie saoudite (Hussein et al., 2008 et 2015, respectivement), 66% en Égypte (Soliman et al., 1992) et 80% au Tchad (Schelling et al., 2003). Ces résultats ont clairement établi qu'il existe une grande disparité de séroprévalence de *C. burnetii* entre les dromadaires et d'autres espèces ; la séroprévalence des dromadaires est la plus élevée de toutes les espèces de ruminants (Browne et al., 2017 ; DePuy et al., 2014). La susceptibilité génétique des dromadaires à l'infection par *C. burnetti* pourrait expliquer la forte prévalence de la coxiellose chez cette espèce animale (Gumi et al., 2013), néanmonis, des études supplémentaires seront nécessaires pour définir le rôle de la susceptibilité génétique comme facteur contributif.

Dans la présente étude, la forte prévalence de *C. burnetii* chez les dromadaires dans le sud-est d'Algérie peut être attribuée à un certain nombre de facteurs. Les tiques sont répandues dans les zones sahariennes d'Algérie et parasitent principalement les dromadaires, avec un taux d'infestation rapporté à 99,4% (Bouhous et al., 2008). Le rôle des tiques en tant que réservoir de *C. burnetii* a été signalé et les tiques ont été impliquées comme un facteur majeur dans la propagation de l'infection chez les humains ainsi que chez les animaux sauvages et domestiques (Asadi et al., 2014; Cantas et al., 2011 ; Mediannikov et al., 2010; Psaroulaki et al., 2006). En revanche, dans d'autres études réalisées sur des tiques prélevées sur des animaux dans certaines zones d'endémie en Europe, un très faible taux d'infection à *C. burnetii* a été observé, ce qui suggère donc que les tiques représentent un risque de contamination plus faible (Astobiza et al., 2011; Sprong et al., 2012). Avec l'identification de nouveaux phylotypes de symbiotes de type *Coxiella* dans une grande

variété de tiques (Klyachko et al., 2007; Machado-Ferreira et al., 2016). La différenciation de *C. burnetii* des autres type *Coxiella* reste complexe ; la relation entre cette bactérie et les tiques reste un sujet de débat et d'autres études sont nécessaires pour explorer cette association potentielle et le mécanisme précis de transmission.

Un autre facteur potentiel pourrait être que de nombreux dromadaires du sud-est d'Algérie sont élevés dans de mauvaises conditions sanitaires d'hygiène, gardés par des bergers nomades qui suivent les pratiques d'élevage traditionnelles. De plus, l'exposition potentielle des dromadaires à la poussière des tempêtes de sable contaminée par *C. burnetii* peut également contribuer à l'infection à taux élevé (Hussein et al. 2015). Il est donc raisonnable de s'attendre à un taux de séroprévalence plus élevé chez les dromadaires que chez les ovins et caprins. Cependant, il n'existe actuellement aucune donnée sur l'incidence de la maladie au niveau national (algérien) ou sur les efforts de surveillance et de contrôle des maladies des dromadaires.

Le sexe des animaux était l'un des facteurs de risque les plus importants pour la séroprévalence de *C. burnetii*. Les femelles avaient une séroprévalence plus élevée ($P < 0,05$) que les mâles. Nos résultats sont en accord avec des études antérieures sur les dromadaires (Abakar et al., 2014 ; Gumi et al., 2013; Hussein et al., 2015) et sur les bovins (Carbonero et al., 2015 ; McCaughey et al., 2010). Le taux élevé de séroprévalence chez les femelles dans notre travail peut être dû au fait que la majorité des dromadaires agés sont des femelles (92,4% des animaux échantillonnés étaient des femelles) et que les femelles plus âgées ont plus de chance d'être exposées à *C. burnetii* que les dromadaires plus jeunes. Cependant, cet effet du sexe n'a pas été observé chez les ovins et les caprins, car aucune différence dans la séroprévalence des anticorps contre *Coxiella* n'a été observée entre les mâles et les femelles (Asadi et al., 2014). Néanmoins, pour les humains, la séroprévalence chez les hommes était légèrement plus élevée que chez les femmes (Anderson et al., 2009 ; Schelling et al,. 2003 ; Tozer et al., 2011). Cette observation pourrait s'expliquer par le fait que les hommes effectuent plus de travaux obstétricaux sur le bétail que les femmes.

Aucune différence dans la prévalence de *C. burnetii* parmi les dromadaires n'a été notée dans les différentes wilayates de notre étude. Cela contraste avec certains rapports de la littérature où la séroprévalence de la fièvre Q variait considérablement selon les emplacements géographiques dans le même pays et entre les différents pays (Asadi et al., 2014 ; Hussein et al., 2015 ; Njeru et al., 2016 ; Pirouz et al., 2015 ; Vanderburg et al.,2014). Aucune différence de séropositivité n'a été détectée pour les dromadaires élevés dans un élevage intensif par rapport à ceux gérés de manière semi-intensive ou extensive.

Nous n'avons trouvé aucune association entre les antécédents d'avortement et la séropositivité des dromadaires - une découverte également rapportée par d'autres chercheurs (Hussein et al., 2008 ; Wernery & Kaaden 2002). Cependant, cette association a été fréquemment rapportée dans la littérature pour d'autres espèces (Asadi et al., 2014). Une étude très récente a indiqué que *C. burnetii* était le pathogène le plus fréquemment isolé à partir d'écouvillons utérins prélevés sur des dromadaires ayant des antécédents d'échec de la reproduction (Khalafalla et al., 2017), confirmant l'implication de cet organisme zoonotique dans les infections utérines des dromadaires. Des études complémentaires sont nécessaires pour élucider le rôle de *C. burnetii* en tant qu'agent responsable d'avortement chez les dromadaires.

Dans notre étude, les facteurs de risque de séroprévalence des dromadaires comprenaient, en plus de l'âge, la grande taille du troupeau et la présence de tiques. Ces principaux facteurs de risque associés à la séropositivité pour la fièvre Q étaient en accord avec ceux rapportés dans les études précédentes (Gumi et al., 2013 ; Pirouz et al., 2015). Ce résultat peut s'expliquer par le fait que les troupeaux plus importants offrent plus de chances de contact entre les animaux. Nos résultats sont en bon accord avec les rapports précédents pour d'autres espèces animales (Alvarez et al., 2012 ; McCaughey et al., 2010).

Cette étude a documenté que la prévalence sérologique chez les adultes âgés de 11 ans et plus était huit fois plus élevée que celle chez les jeunes dromadaires de 3 ans. Nos résultats sont en bon accord avec d'autres études (Gumi et al., 2013 ; Hussein et al, .2015 ; Pirouz et al., 2015) qui ont montré que la séroprévalence de *C. burnetii* augmentait avec l'âge. Le taux élevé de séropositivité chez les animaux plus âgés pourrait s'expliquer par une exposition de plus longue durée à l'agent pathogène dans l'environnement. Des études sur d'autres animaux domestiques (comme les bovins, les ovins et les caprins) ont également trouvé le même schéma (Abakar et al., 2014; Alvarez et al., 2012; Gumi et al., 2013; McCaughey et al., 2010). Nos résultats sont également en accord avec des études sur l'homme où la prévalence des anticorps contre la fièvre Q augmente avec l'âge (Psaroulaki et al., 2006 ; Tozer et al., 2011).

Les résultats ci-dessus suggèrent la présence de tiques comme facteur de risque potentiel de transmission de *C. burnetii* chez les dromadaires. Conformément à nos résultats, des rapports précédents ont montré que le risque d'infection par la fièvre Q est le plus élevé chez les animaux présentant un taux élevé d'infestation par les tiques (Asadi et al., 2014 ; Cantas et al., 2011 ; Psaroulaki et al., 2006). En outre, des enquêtes moléculaires (basées sur l'amplification par PCR, l'hybridation par transfert en ligne inverse et le séquençage de l'acide désoxyribonucléique [ADN])

ont signalé la présence d'ADN de *C. burnetii* dans des tiques prélevées sur différents ruminants domestiques (Aouadi et al., 2017 ; Kumsa et al., 2015).

D'autres facteurs de risque (tels que la race, le système d'élevage et le contact avec les petits ruminants) potentiellement associés à la séropositivité n'étaient pas significatifs dans notre étude. Nous n'avons pas observé de différences en raison de la race dans la répartition de *C. burnetii* et ce résultat contraste avec les études qui ont identifié la race comme un facteur de risque d'exposition à *C. burnetii* chez les bovins (Cantas et al., 2011; McCaughey et al., 2010 ; Paul et al., 2012) et chez les ovins et caprins (Asadi et al.2014). Le système d'élevage (gestion extensive, semi-intensive et intensive) n'était pas non plus significatif dans notre étude - un résultat que nous n'avions pas anticipé. L'infestation de tiques était présente dans les trois systèmes d'élevage et nous pensons que c'est peut-être la principale raison pour laquelle le système d'élevage n'a pas influencé de manière significative la séropositivité de *C. burnetii*.

Bien que notre intention initiale dans cette étude était d'étudier le risque potentiel d'infection par *C. burnetii* en raison de la mise en quarantaine des animaux nouvellement achetés, de l'utilisation de désinfectants, du traitement des animaux nouvellement achetés, du mouvement des animaux, de la parité des dromadaires, du niveau de production de lait et des différentes étapes de la lactation, nous n'avons pas pu le faire en raison du manque de moyens et surtout du manque de données.

Le choix du test sérologique pour le diagnostic est d'une grande importance et peut avoir un effet remarquable dans les études épidémiologiques (Priest et Austin 1993). Certains auteurs considèrent l'ELISA comme plus spécifique et sensible que l'IFA pour les enquêtes sérologiques sur *C. burnetii* (Kittelberger et al., 2009 ; Soliman et al., 1992). Dans la présente étude, cependant, une limitation potentielle de nos résultats expérimentaux qui doit être prise en compte est que nous avons évalué les anticorps anti-*C. burnetii* et n'avons pas détecté directement les antigènes. Malheureusement, l'ELISA ne peut pas faire la distinction entre les infections actives et anciennes chez les animaux. Bien que les infections actives puissent être confirmées en détectant l'ADN de *C. burnetii* en utilisant un test PCR conventionnel (Muskens et al.2011 ; Boarbiet al., 2016), cette technologie n'était pas disponible pour nous au cours de cette étude.

CONCLUSION

Nos résultats constituent la première enquête connue sur la séroprévalence de *C. burnetii* chez les dromadaires en Algérie et nos résultats fournissent des preuves solides que la fièvre Q doit être considérée comme un problème de santé publique et vétérinaire dans ce pays.

La prévalence de l'infection à *C. burnetii* chez les dromadaires est élevée et répandue dans les wilayates du Sud-Est et les dromadaires jouent probablement un rôle important dans l'épidémiologie de la fièvre Q dans la région. Notre étude a révélé que les principaux facteurs de risque de séroprévalence de la fièvre Q chez les dromadaires sont la vieillesse, la taille du troupeau et l'exposition aux tiques. Des mesures appropriées devraient être prises pour empêcher la propagation de *C. burnetii* et pour réduire le risque de fièvre Q chez les animaux d'élevage et ainsi que l'homme dans cette région écologiquement et stratégiquement importante de l'Afrique du Nord.

Nos résultats ont également une pertinence directe et substantielle pour d'autres grands pays producteurs de dromadaires du continent africain (par exemple la Mauritanie, la Somalie, le Soudan, le Mali et le Tchad) qui partagent des systèmes communs de production et où les dromadaires peuvent servir de réservoir de l'agent zoonotique responsable de la fièvre Q.

Onderstepoort Journal of Veterinary Research
ISSN: (Online) 2219-0635, (Print) 0030-2465

Seroprevalence and risk factors for *Coxiella burnetii*, the causative agent of Q fever in the dromedary camel (*Camelus dromedarius*) population in Algeria

Authors:
Mohammed H. Benaissa[1]
Samir Ansel[2]
Abdallah Mohamed-Cherif[2]
Karima Benfodil[2]
Djamel Khelef[2]
Curtis R. Youngs[3]
Rachid Kaidi[4]
Khatima Ait-Oudhia[2]

Affiliations:
[1]Scientific and Technical Research Centre for Arid Areas (CRSTRA), Touggourt, Algeria

[2]Higher National Veterinary School, Algiers, Algeria

[3]Animal Science Department, Iowa State University, United States

[4]Institute of Veterinary Sciences, LBRA, University of Blida, Algeria

Corresponding author:
Khatima Ait-Oudhia,
khatima.aitoudhia@gmail.com

Dates:
Received: 20 Apr. 2017
Accepted: 09 July 2017
Published: 31 Aug. 2017

How to cite this article:
Benaissa, M.H., Ansel, S., Mohamed-Cherif, A., Benfodil, K., Khelef, D., Youngs, C.R. et al., 2017, 'Seroprevalence and risk factors for *Coxiella burnetii*, the causative agent of Q fever in the dromedary camel (*Camelus dromedarius*) population in Algeria', *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 84(1), a1461. https://doi.org/10.4102/ojvr.v84i1.1461

Read online:
Scan this QR code with your smart phone or mobile device to read online.

Query (Q) fever is a globally distributed zoonotic disease caused by *Coxiella burnetii*, a bacterial agent for which ruminants are the most prevalent natural reservoir. Data regarding Q fever infection in camels in Algeria are limited. Therefore, a survey to detect seroprevalence of *C. burnetii* antibodies was conducted among healthy camel populations in a vast area in southeastern Algeria to determine distribution of the Q fever causative organism and to identify risk factors associated with infection. Between January and March 2016, blood samples were collected from 184 camels and serum samples were subsequently analysed using a commercial Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) kit. At the time of blood collection, a questionnaire investigating 13 potential predisposing factors associated with *C. burnetii* seropositivity was completed for every dromedary camel and herd. Results were analysed by a chi-square (χ^2) test and multivariate logistic regression. The seroprevalence of *C. burnetii* at the animal level was 71.2% (95% CI: 65.2–78.3) and 85.3% (95% CI: 72.8–97.8) at the herd level. At the animal level, differences in seroprevalence were observed because of herd size, animal age, animal sex, presence of ticks and contact with other herds. A multivariable logistic regression model identified three main risk factors associated with individual seropositivity: (1) age class > 11 years (OR = 8.81, 95% CI: 2.55–30.41), (2) herd size > 50 head (OR = 4.46, 95% CI: 1.01–19.59) and (3) infestation with ticks (OR 2.2; 95% CI: 1.1–4.5). This study of seroprevalence of *C. burnetii* infection in camels in Algeria revealed a high seroprevalence of Q fever in camel populations in southeastern Algeria and provided strong evidence that Q fever represents an economic, public health and veterinary concern. Appropriate measures should be taken to prevent the spread of *C. burnetii* and to reduce the risk of Q fever in farm animals and humans in this agro-ecologically and strategically important region of North Africa.

Introduction

Query (Q) fever is a zoonotic disease with worldwide distribution with the exception of New Zealand. *Coxiella burnetii*, the causative agent of Q fever, is an obligate intracellular bacterium. Recently, this bacterium was classified into the Legionellales order and the Coxiellaceae family (Bielawska-Drózd et al. 2013). Infection with *C. burnetii* has been detected in humans and a wide range of animal species (Cutler, Bouzid & Cutler 2007).

The economic and public health impacts of Q fever remain a major concern in developing countries because Q fever causes significant loss of animal productivity and is a zoonotic risk to humans (Mostafavi et al. 2012; Van Asseldonk et al. 2015). In many livestock species, Q fever is frequently asymptomatic. Clinical expression of *C. burnetii* infection in sheep and goats, however, includes late gestation abortion, reduced reproductive efficiency because of stillbirths, delivery of weak offspring and premature delivery (Angelakis & Raoult 2010), whereas cattle may develop metritis, mastitis and infertility (To et al. 1998). Domestic ruminants are considered the principle reservoirs for this infectious agent and are frequently incriminated as sources of Q fever outbreaks in humans (Alvarez et al. 2012; Eldin et al. 2017; Vanderburg et al. 2014). Ticks are also considered a natural reservoir of *C. burnetii* (De Bruin et al. 2013).

Coxiella burnetii is transmitted to humans through direct contact with milk, urine, faeces, amniotic fluid or aborted tissues and placentae at birth (EFSA 2012). Because *C. burnetii* is a highly resistant bacterium, the environment itself can serve as a reservoir (De Bruin et al. 2013). Inhalation of

Note: The first two authors contributed equally to this work.

Copyright: © 2017. The Authors. Licensee: AOSIS. This work is licensed under the Creative Commons Attribution License.

aerosolised particles from live ruminants and aborted foetuses is a major source of infection for humans (Isken et al. 2013).

Numerous seroprevalence surveys of *C. burnetii* infection in camels have been conducted across the globe, including the countries of Tunisia (Burgemeister, Leyk & Goessler 1975), Chad (Schelling et al. 2003), Saudi Arabia (Hussein et al. 2008, 2015; Mohammed et al. 2014), Kenya (Browne et al. 2017), United Arab Emirates (Afzal & Sakkir 1994) and Iran (Doosti, Arshi & Sadeghi 2014; Mostafavi et al. 2012; Pirouz et al. 2015). These surveys revealed that Q fever seroprevalence varies widely by animal species and geographical location. Risk factors underlying this variability in infection rate are poorly understood (Vanderburg et al. 2014). Previous studies have established that camels can harbour high concentrations of *C. burnetii* (Mohammed et al. 2014).

In Algeria, Q fever is considered an endemic infection. Interestingly, very few studies have documented the seroprevalence of Q fever in Algerian farm animals and most investigations have focused on sheep and goats (Khaled et al. 2016; Rahal et al. 2011; Yahiaoui et al. 2013). The first published case of human coxiellosis in Algeria dates back to 1948 (Pierrou et al. 1956), but since then few epidemiological surveys have been published (Lacheheb & Raoult 2009). A limited number of human cases of coxiellosis have been reported in Algeria and most cases occurred in the northern part of the country (Angelakis et al. 2014; Benslimani et al. 2005). More recently, evidence of Q fever infection based on polymerase chain-reaction (PCR) amplification and sequencing of *C. burnetii* target genes has been reported in ticks from bats (Leulmi et al. 2016), *Rhipicephalus bursa* ticks, dog and cat spleens (Bessas et al. 2016) and blood from sheep and goats (Aouadi et al. 2017). The true incidence of the disease in humans remains unknown in Algeria because of a lack of published data and the non-specific clinical signs of Q fever which lead to underreporting of the disease (Van der Hoek et al. 2012).

In southern Algeria, camels play multiple roles in the agricultural economy. Most camels are reared using traditional husbandry practices that typically are characterised by very poor hygienic conditions. The re-emergence of Q fever infections worldwide, coupled with the scarcity of information on the status of camel coxiellosis in Algeria, led us to investigate the epidemiological situation of *C. burnetii* seropositivity at the individual and herd level as well as to determine the distribution of and risk factors associated with this infection in camel herds in southeast Algeria.

Materials and methods

Study area

This study was carried out in four provinces (Biskra, El-Oued, Ouargla and Ghardaia) in southeastern Algeria. These provinces are located at 002° 04 to 007° 35 E and 28° 32 to 34° 56 N (Figure 1). This region is considered one of the most significant camel rearing areas in Algeria where camel milk is becoming increasingly commercialised and consumed. The climate of this province is arid and is characterised by long, hot summers and short winters.

Sampling procedure

The sample size necessary for detection of *C. burnetii* antibodies was calculated according to the formula (see below) given by Thrusfield (1995) considering (1) an expected prevalence of 50% (because there were no previous studies to guide us to use a particular prevalence rate), (2) 95% confidence level and (3) 10% desired precision:

$$N = (1.96)^2 \times \frac{P(1-P)}{d^2} \quad \text{[Eqn 1]}$$

Where N is the number of sample size, P is the expected prevalence and d^2 is the absolute precision. Although the calculated minimum sample size was 97 animals, we increased the number of samples to improve the degree of accuracy and to account for some potential sample loss.

Blood samples were collected from 184 camels in 31 herds from January to March 2016. Serum was recovered by centrifugation and stored at -20 °C until analysis.

Serological testing

Detection of *C. burnetii* antibodies was carried out by using the ID Screen® *C. burnetii* Indirect Multi-species Kits (IDvet, France) following the manufacturer's recommendations and protocols.

FIGURE 1: Map of Algeria (highlighted in red in inset) depicting the four study provinces (burnt orange colour).

Results were expressed as optical density (OD) and absorbance was read at 450 nm (wavelength) with an EL-800 ELISA plate reader (Biotek Instruments Inc., Winooski, VT, USA). Positive and negative controls (provided by the manufacturer) were used to validate each test.

Samples were considered 'positive' if they had an OD value ≥ 40%, 'questionable' for values between 30% and 40%, and 'negative' for OD value < 30%. These percentages were calculated according to the manufacturer's instructions. Any sample that initially was classified as 'questionable' was re-assayed; after the second assay, any sample that still fell in the OD value of 30% – 40% was assigned as either 'positive' or 'negative' in an alternating fashion.

The sensitivity and specificity of this ELISA test (100% and 97.8%, respectively; information provided by the manufacturer) were used to convert the apparent seroprevalence to the true seroprevalence using the formula developed by Rogan and Gladen (1978). A herd was considered positive when at least one animal in the herd tested positive.

Collection of risk factor data

Information regarding potential risk factors was collected at the time of blood sample collection. A structured questionnaire containing 13 variables potentially associated with *C. burnetii* seropositivity was developed using both closed and open-ended questions. Questions pertaining to individual camels included age, breed (Sahraoui, Targui), sex, history of abortion and presence of ticks. Additional data were gathered on general herd and management data such as geographical location of herd, herd size, husbandry system, contact with small ruminants (yes or no), contact with others camel herds (yes or no) and herd size were categorised into three groups: small (< 20 head), medium (20–50 head) and large (> 50 head). The questionnaire was completed by face-to-face interviews with the camel farm owner or manager.

Statistical analysis

Individual- and herd-level seroprevalence of Q fever was estimated based on ELISA results. Pearson's chi-square test or Fisher's exact test was applied to check for significant associations between the potential risk factors and the outcome variables (status of Q fever seropositivity in camels) in a univariate analysis. Multivariate logistic regression was conducted using all variables showing moderate statistical significance (P £ 0.25) in a univariate analysis. The logistic regression model was developed in a stepwise forward approach using a likelihood ratio test at each step (with $P <$ 0.05 to enter and $P > 0.10$ to exit). Model fit was assessed with the Hosmer and Lemeshow goodness-of-fit test. All statistical analyses were performed using the statistical software SPSS version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). In all analyses, two-tailed P values < 0.05 were considered as statistically significant.

Results

Antibodies to *C. burnetii* were found in 71.2% (132/184; 95% CI: 65.2–78.3) of all camels investigated and the true prevalence was calculated as 71.1% (95% CI: 65.1–78.3). The herd-level seroprevalence was estimated at 85.3% (95% CI: 72.8–97.8).

Results for the univariate analysis of individual-level risk factors for *C. burnetii* seroprevalence in camels in southeastern Algeria are summarised in Table 1. Five factors were associated with seropositivity against *C. burnetii*: sex ($P = 0.013$), age ($P = 0.002$), herd size ($P = 0.012$), presence of ticks ($P = 0.019$) and contact with other camel herds ($P = 0.036$). Individual seroprevalence was higher ($P < 0.05$) in females (74.1%) than in males (42.9%) and in camels > 11 years old (85.9%) than in camels < 3 years (47.1%). Seropositivity was greater in camels infested with ticks, whereas there was no difference in seroprevalence of Q fever among breeds ($P > 0.05$). Likewise, geographical region was not predictive of seropositivity against *C. burnetii* among camels. No significant differences were seen for other risk factors, including history of abortion, husbandry system, introduction of newly purchased animals and contact with small ruminants.

Results of the multivariate logistic regression analyses are shown in Table 2. Three variables remained in the final model: (1) age category, (2) herd size and (3) presence of ticks. Seroprevalence increased ($P = 0.001$) progressively with age (OR = 8.81, 95% CI: 2.55–30.41) and seropositivity of camels reared in large herds (74.7%) was higher ($P = 0.048$, OR = 4.46, 95% CI: 1.01–19.59) than that in camels from small herds (42.7%). The odds ratio for the presence of ticks showed that infection was nearly 2.2 times higher in animals with ticks present on their bodies at the time of sampling.

Discussion

To our knowledge, this is the first investigation on seroprevalence of *C. burnetii* infection in camels in Algeria. This study may therefore represent an important contribution to our scientific knowledge because there is a paucity of published information regarding the status of Q fever in humans and animals in Algeria. The few published epidemiological studies conducted in ruminants were performed in sheep and goats (Khaled et al. 2016; Rahal et al. 2011; Yahiaoui et al. 2013). Clearly, Q fever has been understudied in Algeria. As a consequence of the dearth of published results, the importance of ruminants as *C. burnetii* reservoirs and their role in dissemination of this pathogen are currently unknown.

In this cross-sectional study, the observed individual seropositivity for *C. burnetii* (71.2%) falls within the limits previously reported for camels, which ranged in Ethiopia from a low of 18.6% (Browne et al. 2017) to a high of 90% (Gumi et al. 2013).

TABLE 1: Factors associated with animal-level prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* for camel populations of southeastern Algeria.

Factor	Category	*N*	*Coxiella burnetii*				*P*
			Positive		Negative		
			n	%	*n*	%	
Geographic location (province, locality)	Ouargla	43	28	65.1	15	34.9	0.683
	Biskra	45	32	71.1	13	28.9	
	El-Oued	42	32	76.2	10	23.8	
	Ghardaia	54	40	74.1	14	25.9	
Sex	Male	14	6	42.9	8	57.1	0.013
	Female	170	126	74.1	44	25.9	
Breed	Sahraoui	143	106	74.1	37	25.9	0.179
	Tergui	41	26	63.4	15	36.6	
Age class (years)	< 3	17	8	47.1	9	52.9	0.002
	3–7	57	36	63.2	21	36.8	
	8–11	39	27	69.2	12	30.8	
	> 11	71	61	85.9	10	14.1	
Herd size (head)	Large (> 50)	128	100	78.1	28	21.9	0.012
	Medium (20–50)	46	27	58.7	19	41.3	
	Small (< 20)	10	5	50.0	5	50.0	
Contact with other camel herds	Yes	180	131	73.3	49	27.2	0.036
	No	4	1	25.0	3	75.0	
Husbandry system	Extensive	122	88	72.1	34	27.9	0.211
	Semi-intensive	24	14	58.3	10	41.7	
	Intensive	38	30	78.9	8	21.1	
Divagation	Yes	89	62	69.7	27	30.3	0.376
	No	95	70	73.7	25	26.3	
History of abortion†	Yes	65	46	70.8	19	29.3	0.411
	No	102	78	76.5	24	23.5	
Introduction of purchased animals	Yes	97	68	70.1	29	29.9	0.603
	No	87	64	73.6	23	26.4	
Presence of ticks	Yes	103	81	78.6	22	21.4	0.019
	No	81	51	63.0	30	37.0	
Source of water	Well	126	91	72.2	35	27.8	0.830
	Lakes/streams	58	41	70.7	17	29.3	
Contact with sheep and goats	Yes	91	66	72.5	25	27.5	0.814
	No	93	66	71.0	27	29.0	

Univariate analyses (χ^2 test for significance).

†, Excludes she-camels < 3 years of age who typically do not reproduce.

TABLE 2: Factors influencing the risk of *Coxiella burnetii* seropositivity among camel populations in southeastern Algeria.

Independent variable	*B*†	Standard error	Odds ratio	95% confidence interval (OR)	*P*
Constant	-1.654	0.899	-	-	0.066
Presence of ticks	0.790	0.363	2.203	1.081–4.490	0.030
Herd size	-	-	8.242	-	0.006
Small (< 20 head)	Reference	-	-	-	-
Medium (20–50 head)	0.318	0.782	1.374	0.297–6.368	0.685
Large (> 50 head)	1.495	0.755	4.459	1.015–19.591	0.048
Age class (years)	-	-	15.362	-	0.002
< 3 (*n* = 17)	Reference	-	-	-	-
3–7 (*n* = 57)	0.672	0.590	1.959	0.617–6.224	0.254
8–11 (*n* = 39)	0.811	0.624	2.250	0.662–7.641	0.194
> 11 (*n* = 71)	2.176	0.632	8.810	2.552–30.413	0.001

Model χ^2 31.169 with 6 *df*.

Model-2 log likelihood 187.938.

χ^2 goodness of fit = 102.117; *P* value = 0.154.

†, Logistic regression coefficient.

Additional published data on Q fever revealed that seroprevalence varied between countries. Prevalence of Q fever antibodies was 28.7% in Iran (Pirouz et al. 2015), 62% and 51.5% in Saudi Arabia (Hussein et al. 2008 and 2015, respectively), 66% in Egypt (Soliman et al. 1992) and 80% in Chad (Schelling et al. 2003). These results clearly established that there is a wide disparity of seroprevalence of *C. burnetii* between camels and other species; the camel seroprevalence is the highest among all ruminant species (Browne et al. 2017; DePuy et al. 2014). Genetic susceptibility of camels to *C. burnetti* infection may explain the high prevalence of coxiellosis in camels (Gumi et al. 2013), but future studies will be necessary to delineate the role of genetic susceptibility as a contributing factor.

In the current study, the high prevalence of *C. burnetii* in camels in southeastern Algeria could be attributed to a number of factors. Ticks are widespread in the Saharian zones of Algeria and they parasitise mainly camels, with a rate of infestation reported at 99.4% (Bouhous, Aissi & Harhoura 2008). The role of ticks as a reservoir of *C. burnetii* has been reported and ticks have been implicated as a major factor in the spread of the infection within humans as well as wild and domestic animals (Asadi et al. 2014; Cantas et al. 2011; Mediannikov et al. 2010; Psaroulaki et al. 2006). In contrast, in other studies performed in ticks collected from animals in some endemic areas in Europe, a very low infection rate of *C. burnetii* was observed which therefore suggests that ticks represent a lower risk of contamination (Astobiza et al. 2011; Sprong et al. 2012). With the identification of new phylotypes of *Coxiella*-like symbionts in a wide variety of ticks (Klyachko et al. 2007; Machado-Ferreira et al. 2016), the differentiation of *C. burnetii* from Coxiella-like organisms remains complex; the relationship between this bacterium and ticks remains a matter of debate and more studies are needed to explore this potential association and the precise mechanism of transmission.

Another potential contributing factor could be that many camels in southeastern Algeria are raised under poor hygienic and sanitary conditions, kept by nomadic herdsmen who follow traditional animal husbandry practices. Moreover, the potential exposure of camels to widespread sandstorm dust contaminated with *C. burnetii* may also contribute to the high-rate infection (Hussein et al. 2015). It is therefore reasonable to expect a higher rate of seroprevalence in camels than in sheep and goats. However, no data on the national (Algerian) disease incidence or on disease surveillance and control efforts for camels presently exist.

The sex of the animals was one of the most important risk factors for seroprevalence of *C. burnetii*. Female animals had higher ($P < 0.05$) seroprevalence than male. Our results are in agreement with previous studies in camels (Abakar et al. 2014; Gumi et al. 2013; Hussein et al. 2015) and in cattle (Carbonero et al. 2015; McCaughey et al. 2010). The high rate of female seroprevalence in our work may be because of the fact that the majority of the old camels are females (92.4% of animals sampled were female) and older females have a greater opportunity to be exposed to *C. burnetii* than younger camels. However, this effect of sex was not true for sheep and goats, because no difference in the seroprevalence of *Coxiella* antibodies was observed between males and females (Asadi et al. 2014). Nevertheless, for humans, the seroprevalence in men was slightly higher than that in women (Anderson et al. 2009; Schelling et al. 2003; Tozer et al. 2011). This effect in humans may be explained by the fact that more men are performing obstetrical work on livestock than women.

No difference in the prevalence of *C. burnetii* among camels in different provinces was noted in our study. This is in contrast to some reports in the literature where Q fever seroprevalence varied widely by geographical locations within the same country and between different countries (Asadi et al. 2014; Hussein et al. 2015; Njeru et al. 2016; Pirouz et al. 2015; Vanderburg et al. 2014). No difference in seropositivity was detected for camels managed intensively versus those managed semi-intensively or extensively.

We did not find any association between history of abortion and seropositivity of camels – a finding also reported by other investigators (Hussein et al. 2008; Wernery & Kaaden 2002). However, this association has been reported frequently in the literature for other species (Asadi et al. 2014). One very recent study indicated that *C. burnetii* was the most prevalent pathogen isolated from uterine swabs collected from camels with a history of reproduction failure (Khalafalla et al. 2017), confirming the implication of this zoonotic organism in uterine infections of dromedary camels. Further studies are necessary to elucidate the role of *C. burnetii* as an abortion-causing agent in camels.

In our study, the risk factors for camel seroprevalence included, in addition to age, large herd size and presence of ticks. These main risk factors associated with Q fever seropositivity were in agreement with those reported in previous studies (Gumi et al. 2013; Pirouz et al. 2015). This result may be explained by the fact that larger herds provide more chances for contact between animals. Our results are in good agreement with previous reports for other species of animals (Alvarez et al. 2012; McCaughey et al. 2010).

This study documented that the serological prevalence among adults aged 11 years and older was eight times higher than that in young camels 3 years of age. Our results are in good agreement with other studies (Gumi et al. 2013; Hussein et al. 2015; Pirouz et al. 2015) which showed that the seroprevalence of *C. burnetii* increased with age. The high rate of seropositivity in older animals could be explained by longer duration exposure to the organism in the environment. Studies on other domestic animals (such as cattle, sheep and goats) have also found the same pattern (Abakar et al. 2014; Alvarez et al. 2012; Gumi et al. 2013; McCaughey et al. 2010). Our findings are also in agreement with studies on humans where the prevalence of antibodies against Q fever increases with age (Psaroulaki et al. 2006; Tozer et al. 2011).

The above findings suggest the presence of ticks as a potential risk factor in the transmission of *C. burnetii* in camels. In line with our findings, previous reports showed that the risk of Q fever infection is greatest in animals with a high rate of tick infestation (Asadi et al. 2014; Cantas et al. 2011; Psaroulaki et al. 2006). In addition, molecular surveys (based on PCR amplification, reverse line blot hybridisation and deoxyribonucleic acid [DNA] sequencing) reported the presence of *C. burnetii* DNA in ticks collected from different domestic ruminants (Aouadi et al. 2017; Kumsa et al. 2015).

Other risk factors (such as breed, husbandry system and contact with small ruminants) potentially associated with seropositivity were not significant in our study. We failed to

observe differences as a result of breed in distribution of *C. burnetii* and this result is in contrast with studies that identified breed as a risk factor for *C. burnetii* exposure in cattle (Cantas et al. 2011; McCaughey et al. 2010; Paul et al. 2012) and in sheep and goats (Asadi et al. 2014). Husbandry system (extensive, semi-intensive and intensive management) likewise was not significant in our study – a result that we did not anticipate. Tick infestation was present in all three husbandry systems and we believe that this may be the main reason why husbandry system did not significantly influence *C. burnetii* seropositivity.

Although our original intent in this study was to investigate the potential risk of infection with *C. burnetii* because of quarantine of newly purchased animals, use of disinfectants, treatment of newly purchased animals, movement of animals, camel parity, level of milk production and lactation stage, we could not do so because of a paucity of data.

The choice of serological test for diagnosis is of great importance and may have a remarkable effect in epidemiological studies (Priest & Austin 1993). Some authors consider ELISA to be more specific and sensitive than IFA (indirect fluorescent antibody) for serological surveys of *C. burnetii* (Kittelberger et al. 2009; Soliman et al. 1992). In the present study, however, one potential limitation of our experimental results that should be taken into account is that we evaluated antibodies against *C. burnetii* and did not directly detect antigens. Unfortunately, the ELISA cannot distinguish between active and old infections in animals. Although active infections can be confirmed by detecting *C. burnetii* DNA by using a conventional PCR assay (Boarbi, Fretin & Mori 2016; Muskens et al. 2011), that technology was not available to us during this study.

Conclusion

Our findings constitute the first known investigation on seroprevalence of *C. burnetii* in camels in Algeria and our results provide strong evidence that Q fever should be considered as a public health and veterinary concern in this country. The prevalence of *C. burnetii* infection in camels is high and widespread in southeastern provinces and camels likely play an important role in the epidemiology of Q fever in the area. Our study revealed that the major risk factors for Q fever seroprevalence in camels are old age, herd size and exposure to ticks. Appropriate measures should be taken to prevent spread of *C. burnetii* and to reduce the risk of Q fever in farm animals and humans in this ecologically and strategically important region of North Africa. Our findings also have direct and substantial relevance to other major camel producing countries of the African continent (e.g. Mauritania, Somalia, Sudan, Mali and Chad) that share common production systems and where camels may serve as a reservoir of the zoonotic agent causing Q fever. Veterinarians and epidemiologists should work together to develop effective strategies for control of this disease.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge the help provided by Dr Y. Halis and Mr. A. Boukhelkhal. Many thanks to Dr S. Fettata, Dr A. Nedjima, Dr Y. Benyahya, Dr Y. Zoubeidi and Mr. L. Rezazegui who assisted us in sampling.

Competing interests

The authors declare that they have no financial or personal relationships that may have inappropriately influenced them in writing this article.

Authors' contributions

M.H.B., S.A. and K.A-O. conceived the study design, participated in the coordination and management of the study and participated in field study. A.M-C. and K.B. carried out laboratory examinations. D.K. and R.K. participated in data analysis and interpretation. M.H.B. and S.A. drafted the manuscript. K.A-O., D.K., R.K. and C.R.Y. critically revised the manuscript. M.H.B. and C.R.Y. revised the manuscript in response to reviewers' helpful suggestions. All authors read and approved the final manuscript. The first two authors contributed equally to this work.

References

Abakar, M.F., Naré, N.B., Schelling, E., Hattendorf, J., Alfaroukh, I.O. & Zinsstag, J., 2014, 'Seroprevalence of Rift Valley Fever, Q fever and brucellosis in ruminants on the southeastern shore of Lake Chad', *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 14(10), 757–762. https://doi.org/10.1089/vbz.2014.1585

Afzal, M. & Sakkir, M., 1994, 'Survey of antibodies against various infectious disease agents in racing camels in Abu Dhabi, United Arab Emirates', *Revue Scientifique Et Technique* 13, 787–792. https://doi.org/10.20506/rst.13.3.794

Alvarez, J., Perez, A., Mardones, F.O., Pérez-Sancho, M., García-Seco, T., Pagés, E. et al., 2012, 'Epidemiological factors associated with the exposure of cattle to *Coxiella burnetii* in the Madrid region of Spain', *The Veterinary Journal* 194, 102–107. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.02.022

Anderson, A.D., Kruszon-Moran, D., Loftis, A.D., McQuillan, G., Nicholson, W.L., Priestley, R.A. et al., 2009, 'Seroprevalence of Q fever in the United States, 2003–2004', *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 81, 691–694. https://doi.org/10.4269/ajtmh.2009.09-0168

Angelakis, E. & Raoult, D., 2010, 'Q fever', *Veterinary Microbiology* 140, 297–309. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.07.016

Angelakis, E., Mediannikov, O., Socolovschi, C., Mouffok, N., Bassene, H., Tall, A. et al., 2014, '*Coxiella burnetii*-positive PCR in febrile patients in rural and urban Africa', *International Journal of Infectious Diseases* 25, 107–110. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.05.029

Aouadi, A., Leulmi, H., Boucheikhchoukh, M., Benakhla, A., Raoult, D. & Parola, P., 2017, 'Molecular evidence of tick-borne hemoprotozoan-parasites (*Theileria ovis* and *Babesia ovis*) and bacteria in ticks and blood from small ruminants in Northern Algeria', *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 50, 34–39. https://doi.org/10.1016/j.cimid.2016.11.008

Asadi, J., Asadi, J., Khalili, M., Kafi, M., Ansari-Lari, M. & Hosseini, S.M., 2014, 'Risk factors of Q fever in sheep and goat flocks with history of abortion', *Comparative Clinical Pathology* 23(3), 625–630. https://doi.org/10.1007/s00580-012-1661-9

Astobiza, I., Barral, M., Ruiz-Fons, F., Barandika, J.F., Gerrikagoitia, X., Hurtado, A. et al., 2011, 'Molecular investigation of the occurrence of *Coxiella burnetii* in wildlife and ticks in an endemic area', *Veterinary Microbiology* 147, 190–194. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.05.046

Benslimani, A., Fenollar, F., Lepidi, H. & Raoult, D., 2005, 'Bacterial zoonoses and infective endocarditis, Algeria', *Emerging Infectious Diseases* 11, 216–224. https://doi.org/10.3201/eid1102.040668

Bessas, A., Leulmi, H., Bitam, I., Zaidi, S., Ait-Oudhia, K., Raoult, D. et al., 2016, 'Molecular evidence of vector-borne pathogens in dogs and cats and their ectoparasites in Algiers, Algeria', *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Diseases* 45, 23–28. https://doi.org/10.1016/j.cimid.2016.01.002

Bielawska-Drózd, A., Cieślik, P., Mirski, T., Bartoszcze, M., Knap, J.P., Gaweł, J. et al., 2013, 'Q fever–selected issues', *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 20, 222–232.

Boarbi, S., Fretin, D. & Mori, M., 2016, '*Coxiella burnetii*, agent de la fièvre Q', *Canadian Journal of Microbiology* 62, 102–122. https://doi.org/10.1139/cjm-2015-055

Bouhous, A., Aissi, M. & Harhoura, K.H., 2008, 'Etude des Ixodidae chez le dromadaire dans le sud algérien, région d'Adrar [Study of Ixodidae on camels in Southwest Algeria, Adrar region] [in French]', *Annales de Médecine Vétérinaire* 152, 52–58.

Browne, A.S., Deem, S.L., Fèvre, E.M., Kinnaird, M., Muloi, D.M., Wang, C.A. et al., 2017, 'Serosurvey of *Coxiella burnetii* (Q fever) in Dromedary Camels (*Camelus dromedarius*) in Laikipia County, Kenya', *Zoonoses and Public Health.* https://doi.org/10.1111/zph.12337

Burgemeister, R., Leyk, W. & Goessler, R., 1975, 'Studies on the parasitic, bacterial and viral causes of infectious diseases in dromedary camel in South Tunisia (Untersuchungen ueber Vorkommen von Parasitosen, Bakteriellen und viralen Infektionskrankheiten bei Dromedaren in Suedtunesien)', *Deutsche Tierarztliche Wochenschrift* 82, 352–354.

Cantas, H., Muwonge, A., Sareyyupoglu, B., Yardintci, H. & Skjerve, E., 2011, 'Q fever abortions in ruminants and associated on-farm risk factors in northern Cyprus', *BMC Veterinary Research* 7, 13. https://doi.org/10.1186/1746-6148-7-13

Carbonero, A., Guzman, L.T., Montano, K., Torralbo, A., Arenas-Montes, A. & Saa, L.R., 2015, *Coxiella burnetii* seroprevalence and associated risk factors in dairy and mixed cattle farms from Ecuador', *Preventive Veterinary Medicine* 118(4), 427–435. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.01.007

Cutler, S.J., Bouzid, M. & Cutler, R.R., 2007, 'Q fever', *Journal of Infection* 54, 313–318. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2006.10.048

de Bruin, A., Janse, I., Koning, M., de Heer, L., van der Plaats, R.Q., van Leuken, J.P. et al., 2013, 'Detection of *Coxiella burnetii* DNA in the environment during and after a large Q fever epidemic in the Netherlands', *Journal of Applied Microbiology* 114, 1395–1404. https://doi.org/10.1111/jam.12163

DePuy, W., Benka, V., Massey, A., Deem, S.L., Kinnaird, M., O'Brien, T. et al., 2014, 'Q fever risk across a dynamic, heterogeneous landscape in Laikipia County, Kenya', *EcoHealth* 11, 429–433. https://doi.org/10.1007/s10393-014-0924-0

Doosti, A., Arshi, A. & Sadeghi, M., 2014, 'Investigation of *Coxiella burnetii* in Iranian camels', *Comparative Clinical Pathology* 23, 43–46. https://doi.org/10.1007/s00580012-1567-6

EFSA, 2012, 'The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2010', *EFSA Journal* 10, 2597. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2597

Eldin, C., Mélenotte, C., Mediannikov, O., Ghigo, E., Million, M., Edouard, S. et al., 2017, 'From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: A paradigm change', *Clinical Microbiology Reviews* 30, 115–190. https://doi.org/10.1128/CMR.00045-16

Gumi, B., Ferdessa, R., Yamuah, L., Sori, T., Tolosa, T., Assefa, A. et al., 2013, 'Seroprevalence of brucellosis and Q fever in southeast Ethiopian pastoral livestock', *Journal of Veterinary Science & Medical Diagnosis* 2(1), 1–11. https://doi.org/10.4172/2325-9590.1000109

Hussein, M.F., Alshaikh, M., Gad El-Rab, M.O., Aljumaah, R.S., Gar El Nabi, A.R. & Abdel Bagi, A.M., 2008, 'Serological prevalence of Q fever and chlamydiosis in camels in Saudi Arabia', *Journal of Animal and Veterinary Advances* 7, 685–688.

Hussein, M.F., Alshaikh, M.A., Al-Jumaah, R.S., Garelnabi, A., Al-Khalifa, I. & Mohammed, O.B., 2015, 'The Arabian camel (*Camelus dromedarius*) as a major reservoir of Q fever in Saudi Arabia', *Comparative Clinical Pathology* 24, 887–892. https://doi.org/10.1007/s00580-014-2002-y

Isken, L.D., Kraaij-Dirkzwager, M., Vermeer-de Bondt, P.E., Rümke, H.C., Wijkmans, C., Opstelten, W. et al., 2013, 'Implementation of a Q fever vaccination program for high-risk patients in the Netherlands', *Vaccine* 31, 2617–2622. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.03.062

Khalafalla, A.I., Al Eknah, M.M., Abdelaziz, M. & Ghoneim, I.M., 2017, 'A study on some reproductive disorders in dromedary camel herds in Saudi Arabia with special references to uterine infections and abortion', *Tropical Animal Health and Production* 49, 967–974. https://doi.org/10.1007/s11250-017-1284-x

Khaled, H., Sidi-Boumedine, K., Merdja, S., Dufour, P., Dahmani, A., Thiéry, R. et al., 2016, 'Serological and molecular evidence of Q fever among small ruminant flocks in Algeria', *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 47, 19–25 https://doi.org/10.1016/j.cimid.2016.05.002

Kittelberger, R., Mars, J., Wibberley, G., Sting, R., Henning, K., Horner, G.W. et al., 2009, 'Comparison of the Q-fever complement fixation test and two commercial enzyme-linked immunosorbent assays for the detection of serum antibodies against *Coxiella burnetii* (Q-fever) in ruminants: Recommendations for use of serological tests on imported animals in New Zealand', *The New Zealand Veterinary Journal* 57, 262–268.

Klyachko, O., Stein, B.D., Grindle, N., Clay, K. & Fuqua, C., 2007, 'Localization and visualization of a coxiella-type symbiont within the lone star tick, *Amblyomma americanum*', *Applied and Environmental Microbiology* 73, 6584–6594. https://doi.org/10.1128/AEM.00537-07

Kumsa, B., Socolovschi, C., Almeras, L., Raoult, D. & Parola, P., 2015, 'Occurrence and genotyping of *Coxiella burnetii* in ixodid ticks in Oromia, Ethiopia', *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 93, 1074–1081. https://doi.org/10.4269/ajtmh.14-0758

Lacheheb, A. & Raoult, D., 2009, 'Seroprevalence of Q-fever in Algeria', *Clinical Microbiology and Infection* 15(Suppl. 2), 167–168. https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02211.x

Leulmi, H., Aouadi, A., Bitam, I., Bessas, A., Benakhla, A., Raoult, D. et al., 2016, 'Detection of *Bartonella tamiae*, *Coxiella burnetii* and rickettsiae in arthropods and tissues from wild and domestic animals in northeastern Algeria', *Parasit Vectors* 9, 27. https://doi.org/10.1186/s13071-016-1316-9

Machado-Ferreira, E., Vizzoni, V.F., Balsemão-Pires, E., Moerbeck, L., Gazeta, G.S., Piesman, J. et al., 2016, 'Coxiella symbionts are widespread into hard ticks', *Parasitology Research* 115, 4691–4699. https://doi.org/10.1007/s00436-016-5230-z

McCaughey, C., Murray, L.J., McKenna, J.P., Menzies, F.D., McCullough, S.J., O'Neill, H.J. et al., 2010, '*Coxiella burnetii* (Q fever) seroprevalence in cattle', *Epidemiology and Infection* 138, 21–27. https://doi.org/10.1017/S0950268809002854

Mediannikov, O., Fenollar, F., Socolovschi, C., Diatta, G., Bassene, H., Moles, J.F. et al., 2010, '*Coxiella burnetii* in humans and ticks in rural Senegal', *PLoS Neglected Tropical Diseases* 4, e654. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000654

Mohammed, O.B., Jarelnabi, A.A., Aljumaah, R.S., Alshaikh, M.A., Bakhiet, A.O., Omer, S.O. et al., 2014, '*Coxiella burnetii*, the causative agent of Q fever in Saudi Arabia: Molecular detection from camel and other domestic livestock', *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 7(9), 715–719. https://doi.org/10.1016/S1995-7645(14)60122-X

Mostafavi, E., Rastad, H. & Khalili, M., 2012, 'Q Fever: An emerging public health concern in Iran', *Asian Journal of Epidemiology* 5, 66–74. https://doi.org/10.3923/aje.2012.66.74

Muskens, J., Van Engelen, E., Van Maanen, C., Bartels, C. & Lam, T.J., 2011, 'Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in Dutch dairy flocks based on testing bulk tank milk and individual samples by PCR and ELISA', *Veterinary Record* 168, 79.

Njeru, J., Henning, K., Pletz, M.W., Heller, R. & Neubauer, H., 2016, 'Q fever is an old and neglected zoonotic disease in Kenya: A systematic review', *BMC Public Health* 16, 297. https://doi.org/10.1186/s12889-016-2929-9

Paul, S., Agger, J.F., Markussen, B., Christoffersen, A.B. & Agerholm, J.S., 2012, 'Factors associated with *Coxiella burnetii* antibody positivity in Danish dairy cows', *Preventive Veterinary Medicine* 107, 57–64. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2012.05.015

Pierrou, M., Mimoune, G. & Vastel, G., 1956, 'Une importante épidémie de fièvre Q (175 cas) 345 observée à Batna (Algérie)', *Presse Medicale* 64, 471–473.

Pirouz, H.J., Mohammadi, G., Mehrzad, J., Azizzadeh, M., Hossein, M. & Shirazi, N., 2015, 'Seroepidemiology of Q fever in one-humped camel population in northeast Iran', *Tropical Animal Health and Production* 47, 1293–1298. https://doi.org/10.1007/s11250-015-0862-z

Priest, F. & Austin, B., 1993, *Modern bacterial taxonomy*, 2nd edn., p. 228, Chapman & Hall, London, UK.

Psaroulaki, A., Hadjichristodoulou, C., Loukaides, F., Soteriades, E., Konstantinidis, A., Papastergiou, P. et al., 2006, 'Epidemiological study of Q fever in humans, ruminant animals and ticks in Cyprus using a geographical information system', *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 25, 576–586. https://doi.org/10.1007/s10096-006-0170-7

Rahal, K., Bennadji, A., Dahmani, A., Dechicha, A., Khaled, H., Merdja, S. et al., 2011, 'Séroprévalence apparente de la Brucellose, Chlamydiose et fièvre Q chez les ovins de la région de Ksar Boukhari', *Recueil 4èmes Journées Vétérinaires de Blida* 4, 1–16.

Rogan, W.J. & Gladen, B., 1978, 'Estimating prevalence from the results of a screening test', *American Journal of Epidemiology* 107, 71–76. https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112510

Schelling, E., Diguimbaye, C., Daoud, S., Nicolet, J., Boerlin, P., Tanner, M. et al., 2003, 'Brucellosis and Q-fever seroprevalences of nomadic pastoralists and their livestock in Chad', *Preventive Veterinary Medicine* 61, 279–293. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2003.08.004

Soliman, A., Boulos, A., Botros, M. & Watts, D., 1992, 'Evaluation of a competitive enzyme immunoassay for detection of *Coxiella burnetii* antibody in animal sera', *Journal of Clinical Microbiology* 30(5), 1595–1597.

Sprong, H., Tijsse-Klasen, E., Langelaar, M., De Bruin, A., Fonville, M., Gassner, F. et al., 2012, 'Prevalence of *Coxiella burnetii* in ticks after a large outbreak of Q fever', *Zoonoses and Public Health* 59, 69–75. https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2011.01421.x

Thrusfield, M., 1995, 'Demonstrating association', in M. Thrusfield (ed.), *Veterinary epidemiology*, 2nd edn., pp. 199–219, Blackwell Science Ltd, Ames, IA.

To, H., Htwe, K.K., Kako, N., Kim, H.J., Yamaguchi, T., Fukushi, H. et al., 1998, 'Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in dairy cattle with reproductive disorders', *The Journal of Veterinary Medical Science* 60(7), 859–861. https://doi.org/10.1292/jvms.60.859

Tozer, S.J., Lambert, S.B., Sloots, T.P. & Nissen, D., 2011, 'Q fever seroprevalence in metropolitan samples is similar to rural/remote samples in Queensland, Australia', *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 30, 1287–1293. https://doi.org/10.1007/s10096-011-1225-y

Van Asseldonk, M.A.P.M., Bontje, D.M., Backer, J.A., van Roermund, H.J.W. & Bergevoet, R.H.M., 2015, 'Economic aspects of Q fever control in dairy goats', *Preventive Veterinary Medicine* 121, 115–122. https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.06.010

Vanderburg, S., Rubach, M.P., Halliday, J.E.B., Cleaveland, S., Reddy, E.A. & Crump, J., 2014, 'Epidemiology of *Coxiella burnetii* infection in Africa: A OneHealth systematic review', *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8, e2787. https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002787

Van der Hoek, W., Morroy, G., Renders, N.H.M., Wever, P.C., Hermans, M.H.A., Leenders, A.C.A.P. et al., 2012, 'Epidemic Q fever in humans in the Netherlands', *Advances in Experimental Medicine and Biology* 984, 329–364. https://doi.org/10.1007/978-94-007-4315-1_17

Wernery, U. & Kaaden, O.R., 2002, *Infectious diseases of Camelids*, 2nd edn., pp. 23–373, Blackwell Science, Berlin.

Yahiaoui, W.I., Afri-Bouzebda, F., Bouzebda, Z. & Dahmani, A., 2013, 'Sondage sérologique de la fièvre Q chez les ovins par la méthode ELISA et prévalence des avortements dans la région de Ksar El Boukhari (Algérie)', *TROPICULTURA* 32(1), 22–27.

Chapitre 2.

First Report of *Coxiella Burnetii* among Horses in Algeria : Seroprevalence and Associated Risk Factors

Premier rapport de *Coxiella Burnetii* chez les chevaux en Algérie : séroprévalence et facteurs de risque associés

Article publié :

World Vet J, 10(4): --, December 25, 2020, Scienceline Publication

DOI: https://dx.doi.org/10.36380/scil.2020.wvj

RESUME

La fièvre Q est une zoonose mondiale causée par *Coxiella burnetii* (une bactérie intracellulaire obligatoire). Ce pathogène affecte les humains, les ruminants, les équidés, les carnivores, les rongeurs et les oiseaux. Une étude transversale a été menée de mars 2017 à mai 2018 pour évaluer la séroprévalence et identifier les facteurs de risque d'infection à *C. burnetii* chez les chevaux (*Equus caballus*) résidant dans trois wilayates de l'Algérie, à savoir Tiaret, El-Bayadh et Ghardaia. Les échantillons de sérum prélevés sur 182 chevaux ont été analysés par un test immunoenzymatique (ELISA). L'association de la séropositivité aux facteurs de risque potentiels liés aux animaux (âge, sexe, race, logement et présence de tiques), aux caractéristiques de reproduction (localisation géographique, contact avec les animaux) et aux caractéristiques environnementales (présence de point d'eau) a été analysée par régression logistique univariée et multivariée. Une séroprévalence globale de 9,9% (18/182) a été obtenue. L'analyse univariée des facteurs de risque de séroprévalence de *C. burnetii* a démontré une séropositivité plus élevée chez les chevaux qui ont été en contact avec des petits ruminants (p = 0,004) et des dromadaires (p = 0,002) ainsi que chez ceux vivant près d'une source d'eau (p = 0,036) et dans la wilaya d'El-Bayadh (p = 0,005). L'analyse de régression logistique multivariée a indiqué que le risque d'infection à *C. burnetii* était significativement plus élevé chez les chevaux qui étaient en contact avec de petits ruminants (RR: 15,6). L'Algérie est endémique de la fièvre Q chez les chevaux et des mesures prophylactiques doivent être prises pour réduire / prévenir sa transmission aux animaux et à l'homme.

Mots clés :

Algérie, *Coxiella burnetii*, ELISA, Chevaux, fièvre Q, Séroprévalence

OBJECTIF

À ce jour, le rôle des chevaux dans l'épidémiologie de la fièvre Q n'a pas été approfondi, et la transmission de *C. burnetii* à l'homme a très peu été étudiée. Certaines études ont rapporté que les personnes en contact étroit avec les chevaux, comme les vétérinaires et les cavaliers, ont plus de chances d'être infectées (Karagiannis et al., 2009 ; Palmela et al., 2012).

À notre connaissance, il n'y a jusqu'au jour d'aujourd'hui aucune étude de l'infection par la fièvre Q chez les chevaux en Algérie. Par conséquent, le présent travail est la première étude qui vise à évaluer la séroprévalence de *C. burnetii* chez les chevaux dans trois wilayates algériennes (à savoir, Tiaret, El-Bayadh et Ghardaia) et à identifier les facteurs de risque potentiels associés à l'infection des chevaux par *C. burnetii*.

METHODOLOGIE

L'étude a été réalisée dans les trois wilayates algériennes, à savoir Tiaret (Nord-Ouest), El-Bayadh (Sud-Ouest) et Ghardaïa (Sud). Ces régions ont été choisies pour leur forte concentration en élevage de chevaux utilisés pour les événements traditionnels et la production. Les échantillons de la présente étude étaient constitués de 182 chevaux choisis au hasard entre mars 2017 et mai 2018. Les échantillons de sang (environ 5 ml) ont été prélevés dans la veine jugulaire à l'aide de tubes vacutainer. Les sérums ont été obtenus par centrifugation à 3000 tr / min pendant 10 min et stockés à -20 ° C jusqu'à l'analyse sérologique.

Les échantillons de sérum collectés ont été testés pour la présence d'anti-*C. burnetii* via des tests immuno-enzymatiques (ELISA) en utilisant un kit commercial (ELISA-ID Screen® Q Fever Indirect Multi-species, IDVet, Montpellier, France) selon les instructions du fabricant. La réaction a été quantifiée par une lecture spectrophotométrique à 450 nm (Biotek Instruments Inc., USA).

Les données enregistrées ont été collectées directement auprès des propriétaires des chevaux via un questionnaire et comprenaient les informations individuelles des animaux (âge, sexe, race, logement et présence de tiques), leurs caractéristiques d'élevage (localisation géographique, contact avec les petits ruminants et dromadaires) et les caractéristiques environnementales (présence d'une source d'eau jusqu'à 1 km).

RESULTATS

Sur 182 sérums de chevaux examinés, 18 (9,9%) échantillons étaient séropositifs pour les anticorps contre *C. burnetii*.

Les résultats de l'analyse univariée des facteurs de risque de *C. burnetii* chez les chevaux de la zone d'étude sont résumés comme suit :

- La proximité des chevaux avec des dromadaires et des petits ruminants était significativement associée à la séropositivité (p <0,05).
- Les chevaux en contact avec des petits ruminants et des dromadaires avaient un risque plus élevé d'infection à *C. burnetii* (15,4% et 17%, respectivement), par rapport à ceux qui n'avaient aucun contact avec ces deux espèces.
- Un risque plus élevé d'infection à *C. burnetii* (14,1%) est survenu chez les chevaux élevés près des points d'eau, par rapport à ceux qui étaient plus éloignés.
- Le contact étroit entre les points d'eau et les chevaux a significativement augmenté la séropositivité (p = 0,036).
- La séroprévalence était significativement différente d'une wilaya à l'autre (p = 0,005). Cette valeur était la plus élevée à El-Bayadh (18,6%), suivie de Ghardaïa (10,5%) et Tiaret (3,2%). Le tableau 2 présente les résultats obtenus de.

L'analyse de régression logistique a montré que le facteur de risque potentiel lié à la proximité les chevaux avec les petits ruminants était plus élevée avec un risque relatif de 15,6% (CI 95% = 1,87-130,02).

DISCUSSION

C. burnetii a été signalée chez tous les animaux domestiques, tels que des ovins, des caprins, des bovins et des dromadaires (Dechicha et al., 2010 ; Yahiaoui et al., 2013 ; Agag et al., 2016 ; Khaled et al., 2016 ; Benaissa et al., 2017 ; Bellabidi et al., 2020 ; Menadi et al., 2020) ainsi que des humains (Benslimani et al., 2005 ; Ghaoui et al., 2018) résidant en Algérie. Cependant, la présente étude était le premier signalement de l'infection à *C. burnetii* chez les chevaux et l'identification des facteurs de risque qui lui sont associés.

Parmi 182 chevaux testés, une séroprévalence de 9,9% a été obtenue. Cette valeur est comparable à la séroprévalence de 16% estimée dans différentes régions dans le monde (Marenzoni et al., 2013). Des taux plus élevés d'infection à *C. burnetii* chez les chevaux ont été signalés à l'aide de tests moléculaires dans différents pays. En utilisant la PCR, un taux de prévalence de 42,2% après avortements chez les chevaux a été enregistré en Croatie (Račić et al., 2014) et 7,7% a été enregistré dans le placenta avorté ou non avorté aux Pays-Bas (Roest et al., 2013). En utilisant l'amplification isotherme à médiation en boucle (loop-mediated isothermal amplification), une

prévalence de 22,2% a été observée dans des échantillons de sang de cheval en Chine (Pan et al., 2013). Des taux plus faibles ont été observés via l'utilisation du test de fixation du complément dans le sérum des chevaux (0%) au Danemark (Agerholm et al., 2015) et par PCR en temps réel chez les fœtus avortés en France (1,5%) (Leon et al., 2012).

En Algérie, la séroprévalence observée chez les chevaux était plus faible que les valeurs rapportées chez les bovins (10-29%, Dechicha et al., 2010 ; Agag et al., 2016 ; Khaled et al., 2016 ; Menadi et al., 2019), chez les dromadaires 71-75%, (Benaissa et al., 2017 ; Bellabidi et al., 2020), et chez les petits ruminants 14-23%, (Yahiaoui et al., 2013; Khaled et al., 2016) .

La présente étude a indiqué que les chevaux d'El-Bayadh avaient un risque significativement plus élevé d'être infecté (18,6%), par rapport à ceux de Ghardaïa (10,5%) et de Tiaret (3,2%). Cet écart dans les résultats obtenus de diverses études sur la prévalence de *C. burnetii* peut être dû à de nombreux facteurs, tels que la présence de vecteurs de tiques, les conditions climatiques, les pratiques de gestion d'élevage, les mesures de contrôle, la présence d'animaux infectés à proximité des chevaux et la taille des échantillons dans différentes zones d'étude.

Les chevaux vivant à proximité des points d'eau étaient parmi ceux avec le taux d'infection le plus élevé. Comme indiqué, la proximité de l'eau en Algérie a permis la prolifération de vecteurs, tels que les tiques, pour transmettre *C. burnetii* (Bessas et al., 2016 ; Leulmi et al., 2016 ; Aouadi et al., 2017). Le contact des chevaux avec les petits ruminants était un réel facteur de risque d'être séropositif à *C. burnetii*. Le résultat obtenu de la présente étude était indicatif du risque relatif de 15,6% (CI 95% = 1,87-130,02) de contracter la maladie lorsque les chevaux étaient en contact avec de petits ruminants, sachant que les petits ruminants sont considérés comme un réservoir et de véritables excréteurs de *C. burnetii* (Mertens et al., 2017). Etant donné que *C. burnetii* est résistant dans l'environnement (Marrie et Raoult, 1997 ; Tissot Dupont et al., 1999), les espaces communs aux chevaux et aux petits ruminants deviennent une source importante de contamination.

Nos résultats étaient en accord avec ceux de Menadi et al. (2020) et Keshavamurthy et al. (2020) enquêtant sur les bovins, Maurin et Raoult (1999) et Rizzo et al. (2016) examinant les petits ruminants. Cependant, Benaissa et al. (2017) et Selim et Ali (2020) n'ont signalé aucune relation significative entre l'infection par la fièvre Q chez les dromadaires et le contact avec les petits ruminants. Dans la présente étude, le contact des chevaux avec des dromadaires a été identifié comme un facteur de risque d'infection à *C. burnetii*. Des études antérieures ont rapporté que les dromadaires étaient d'importants réservoirs d'infection à *C. burnetii* dans les zones étudiées (Benaissa et al., 2017; Bellabidi et al., 2020), et par conséquent, leur proximité avec les chevaux augmentait le risque de contamination.

Les résultats de la présente étude n'indiquent aucune association significative entre la présence de tiques et l'infection par la fièvre Q qui a été soutenue par d'autres chercheurs (Menadi et al., 2020; Selim et Ali, 2020). Des études antérieures ont toutefois indiqué que la présence de tiques augmentait le risque d'infection par *C. burnetii* (Toledo et al., 2008 ; Benaissa et al., 2017). Le rôle des tiques dans l'épidémiologie de la fièvre Q a été bien documenté, l'ADN de *C. burnetii* a été identifié chez environ 40 espèces de tiques (Porter et al., 2011). Il est bien établi que les tiques jouent un rôle important dans le cycle sylvatique de *C. burnetii* et dans la contamination des humains et des animaux (Maurin et Raoult, 1999).

L'âge et le sexe dans la présente étude sont des facteurs de risque insignifiants. Pourtant, ils ont été signaléscomme important dans une étude antérieure sur des chevaux en Corée du Sud (Seo et al., 2016). Chez les ruminants, les femelles étaient plus infectées par *C. burnetii* que les mâles en raison des différences hormonales (Cetinkaya et al., 2000 ; Mazeri et al., 2013 ; Aljafar et al., 2020). Si l'on considère les ruminants et les dromadaires, les animaux âgés sont les plus infectés (McCaughey et al., 2010 ; Muskens et al., 2011), ce qui pourrait être dû à la longue durée d'exposition au pathogène. De plus, il n'y avait pas de relation significative entre la race du cheval et l'infection par la fièvre Q. Bien qu'aucune explication exacte ne puisse être donnée, la prédisposition génétique est postulée comme une raison.

Le type d'abri pour chevaux n'était pas associé à l'infection des chevaux, bien que les garder dans des boxes individuels puisse réduire le risque d'infection transmises par les tiques. Dans cette étude, l'analyse sérologique n'a détecté que des IgG, il est donc difficile de faire la différence entre les infections actuelles et anciennes, l'utilisation de tests plus adéquats chez les chevaux comme tests moléculaires est fortement recommandée.

CONCLUSION

Les résultats obtenus de la présente étude ont indiqué que *C. burnetii* était endémique chez les chevaux dans les zones d'étude. El-Bayadh avec une séroprévalence de 18,6% était la zone la plus infectée. Le contact avec les petits ruminants et les dromadaires, vivant à proximité de sources d'eau, ainsi que l'emplacement géographique ont été identifiés comme des facteurs de risque de séropositivité à *C. burnetii* chez les chevaux. Il est admis que les chevaux peuvent jouer un rôle important dans la transmission de l'agent pathogène à d'autres animaux et à l'homme. Par conséquent, la caractérisation moléculaire des souches de *C. burnetii* est recommandée afin comparer les souches isolées chez les chevaux à celles des autres espèces animales et à l'homme.

2020, Scienceline Publication
World's Veterinary Journal
World Vet J, 10(4): --, December 25, 2020
ISSN 2322-4568
DOI: https://dx.doi.org/10.36380/scil.2020.wvj--

First Report of *Coxiella Burnetii* among Horses in Algeria: Seroprevalence and Associated Risk Factors

Samir Ansel[1, 2], Karima Benfodil[3], Abdellah Mohamed Cherif[4], Amine Abdelli[3], Rachid Kaidi[5], Kamel Miroud[6], and Khatima Ait-Oudhia[1,5*]

[1]*High National Veterinary School of Algiers. Laboratoire HASAQ "Hygiene Alimentaire et Systeme Assurance Qualité", rue Issad Abbes, El Alia, Oued Smar, Algiers, Algeria.*
[2]*Djilali Bounaama University, Department of Biological science, Khemis Miliana, Algeria*
[3]*Akli Mohand Oulhadj University, Department of Agriculture Science, Bouira, Algeria*
[4]*Institute of Veterinary sciences, University of Mohamed Cherif Messadia, Souk ahras, Algeria*
[5]*University of Blida 1, Institute of Veterinary Sciences. Laboratory of Biotechnology in Animal Reproduction, Blida, Algeria*
[6]*University of El-Tarf, Institute of Veterinary Sciences. Laboratoiry « Epidémio-surveillance, santé, productions et reproduction, expérimentation et thérapie cellulaire des animaux domestiques et sauvages (ESSPRETCADS), El-Tarf, Algeria*

*Corresponding author's Email: khatima.aitoudhia@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2514-5615

ORGINAL ARTICLE
pii: S232245682000000-10
Received: 05 Oct 2020
Accepted: 16 Dec 2020

ABSTRACT

Q fever is a worldwide zoonotic disease caused by *Coxiella burnetii* (an obligate intracellular bacterium). This pathogen affects humans, ruminants, equines, carnivores, rodents, and birds. A cross-sectional study was carried out from March 2017 to May 2018 to assess the seroprevalence and identify the risk factors of *C. burnetii* infection in horses (*Equus Caballus*) residing in three districts of Algerian, namely Tiaret, El-Bayadh, and Ghardaia. Serum samples collected from 182 horses were analyzed via enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Association of seropositivity with potential risk factors related to animals (e.g., age, gender, breed, housing, and presence of ticks), breeding characteristics (e.g., geographical localization, contact with animals), and environmental characteristics (i.e., presence of water source) was analyzed by univariate and multivariate logistic regression. An overall seroprevalence of 9.9% (18/182) was obtained. The univariate analysis of risk factors for *C. burnetii* seroprevalence demonstrated higher seropositivity in horses that had contact with small ruminants (p=0.004) and dromedaries (p=0.002) as well as in those living near a water source (p=0.036) and in El-Bayadh district (p=0.005). The multivariate logistic regression analysis indicated that the risk of *C. burnetii* infection was significantly higher in horses that were in contact with small ruminants (RR: 15.6). Algeria is endemic for Q fever in horses and prophylactic measures must be taken to reduce /prevent its transmission to animals and humans.

Key words: Algeria, *Coxiella burnetii*, ELISA, Horses, Q fever, Seroprevalence

INTRODUCTION

Coxiella burnetii is a Gram-negative obligate intracellular bacterium that causes a zoonotic disease called Q fever, which affects humans, mammalians, and non-mammalians animals. Recently, this bacterium was classified in the order Legionellales, family *Coxiellaceae* (Bielawska-Drózd et al., 2013). Affected animals excrete *C. burnetii* in their body secretions, which could directly or indirectly contaminate the environment, animals, and humans. Parturient fluids from infected animals can contaminate the environment (Tissot Dupont et al., 1992). Although one of the most important sources of this pathogen is the birth products (i.e., placenta, amniotic fluid) of infected animals, dairy products of animals (e.g., milk and cheese) have been reported to transmit *C. burnetii* (Maurin and Raoult, 1999). The disease is transmitted to humans and animals not only through inhalation of infected particles from goats, sheep, and cattle but also by ticks that have been strongly implicated as vectors (Duron et al., 2015). In humans, Q fever can be asymptomatic, but acute forms with pneumonia or hepatitis have been also reported (Raoult et al., 1989; Angelakis and Raoult, 2010; Eldin et al., 2017). Additionally, endocarditis, vascular, and osteoarticular infections are associated with chronic Q fever (Raoult et al., 1989; Angelakis and Raoult, 2010). Since domestic ruminants are mostly incriminated in the transmission of *C. burnetii* to humans, many epidemiological studies have been conducted throughout the world. Infected ruminants with *C. burnetii* are mainly asymptomatic and the only detectable clinical signs include abortions at the end of gestation, usually 15 days before term (Rodolakis, 2004), stillbirth, premature delivery, birth of weak offspring, agalactia, and infertility (Cetinkaya et al., 2000).

To date, the role of horses in the Q fever epidemiology has not been deeply investigated. In experimental conditions, horses infected with *C. burnetii* developed fever, depression, enteritis, and/ or bronchopneumonia (Zotov et al., 1956). Moreover, the isolation of *C. burnetii* from the placenta of aborted horses using molecular tests indicates a real involvement

To cite this paper: Ansel S, Benfodil K, Miroud K, Cherif AM, Abdelli A, Kaidi R, and Ait-Oudhia Kh (2020). First Report of *Coxiella Burnetii* among Horses in Algeria: Seroprevalence and Associated Risk Factors. *World Vet. J.*, 10 (4): 00-00. DOI: https://dx.doi.org/10.36380/scil.2020.wvj--

of the pathogen in reproductive disorders in this species (Runge et al., 2012; Roest et al., 2013). The role of horses in the transmission of *C. burnetii* to humans has been investigated. Some studies reported that people in close contact with horses, such as veterinarians and horseback riders, have more chances to be infected (Karagiannis et al., 2009; Palmela et al., 2012).

In Algeria, the zoonotic risk of *C. burnetii* has not been extensively investigated. In a study conducted by Lacheheb and Raoult (2009), the implementation of the immunofluorescence antibody test (IFAT) indicated a seroprevalence of 15.5% in humans, in Setif (northern Algeria). Recently, Ghaoui et al. (2018) identified 4 placentas affected with *C. brunettii* via IS1111 qPCR and IS30 qPCR as well as 3 seropositive individuals using IFAT out of 745 febrile spontaneous abortions in women. The findings of several studies on animals using serological tests indicated a seroprevalence range of 10-75% in ruminants and dromedaries (Yahiaoui et al., 2013; Agag et al., 2016; Khaled et al., 2016; Benaissa et al., 2017; Djellata et al., 2019; Bellabidi et al., 2020; Menadi et al., 2020). To our knowledge, there is no report about Q fever infection in horses in Algeria. Therefore, the present study aimed to assess the seroprevalence of *C. burnetii* in horses in three Algerian districts (i.e., Tiaret, El-Bayadh, and Ghardaia) and to identify the potential risk factors associated with *C. burnetii* infection in horses.

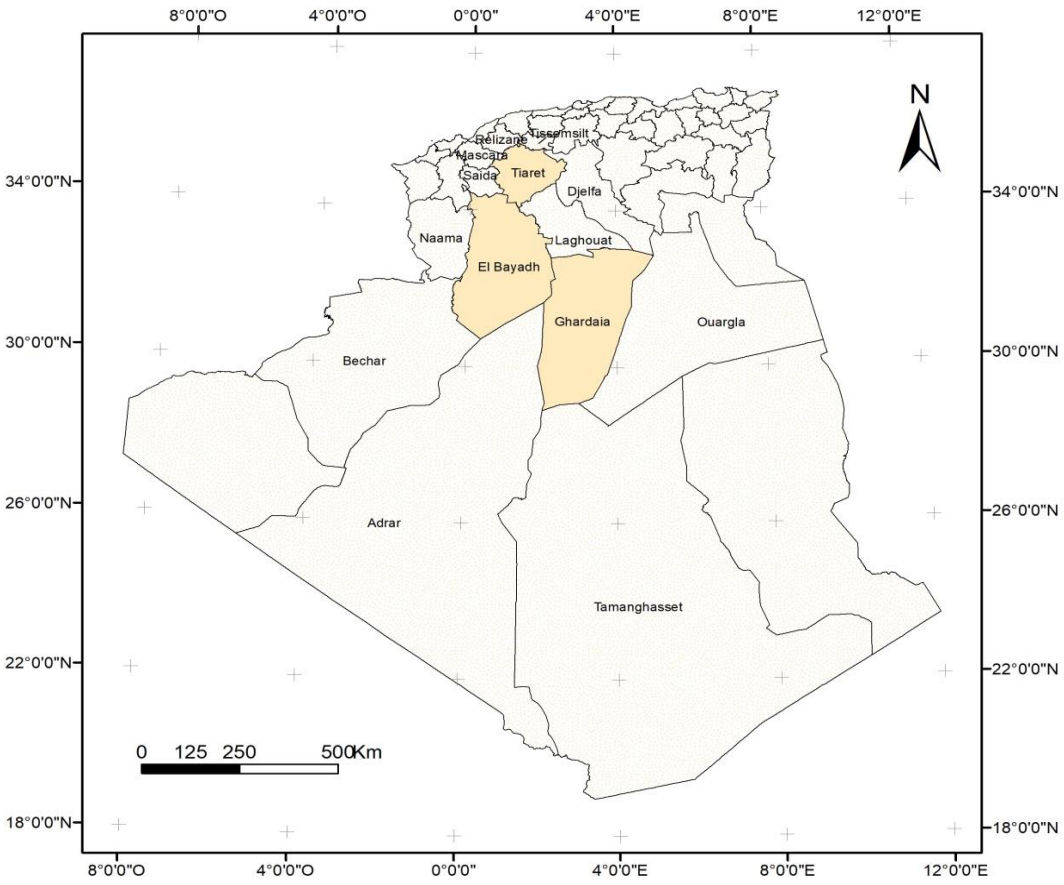
MATERIALS AND METHODS

Ethical approval

Risk assessment was submitted to and approved by the ethics committee of the Algerian Ministry of the Interior, the Local Government and the Algerian Ministry of Agriculture and Rural Development. Blood sampling was performed by a qualified veterinarian according to the guidelines for the care and use of the animal.

Study area and sample collection

The study was carried out in the three following Algerian districts (called Wilayas), namely Tiaret (North West), El-Bayadh (Southwest), and Ghardaïa (South) as indicated in Figure 1. The study covers an area of 185648 km^2 spreading out between 28°54'30.87" and 35°38'50.86" North - 0°30'10.88" West and 4°58'54.03" East. These regions were chosen for their high concentration in horse breeding used for traditional events and production. The samples in the current study consisted of 182 horses randomly chosen from March 2017 to May 2018. The blood samples (approximately 5 ml) were taken through the jugular vein using vacutainer tubes. Sera were obtained by centrifugation at 3000 rpm for 10 min and stored at -20 °C until serological analysis.



To cite this paper: Ansel S, Benfodil K, Miroud K, Cherif AM, Abdelli A, Kaidi R, and Ait-Oudhia Kh (2020). First Report of *Coxiella Burnetii* among Horses in Algeria: Seroprevalence and Associated Risk Factors. *World Vet. J.*, 10 (4): 00-00. DOI: https://dx.doi.org/10.36380/scil.2020.wvj--

Figure 1. Location of Algerian districts for sample collection

Serologic test

The collected serum samples were tested for the presence of anti-*C. burnetii* antibodies via enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) using a commercial kit (ELISA-ID Screen® Q Fever Indirect Multi-species, IDVet, Montpellier, France) according to the manufacturer's instructions. The reaction was quantified by a spectrophotometer reading at 450 nm (Biotek Instruments Inc., USA). The results were reported in the optical density (OD) value. The interpretation of the results provided by the supplier (IDVet) is based on the value index. Samples were considered negative in case the OD was lesser than 40%, questionable when OD was between 40% and 50%, positive in case OD was higher than 50%. Two control serums (positive and negative) delivered by the manufacturer were used to validate the test.

Questionnaire

The recorded data was collected directly from the owners of the horses through questionnaire and included the demographic information of animals (age, gender, breed, housing, and presence of ticks), their breeding characteristics (geographical localization, contact with small ruminants and dromedaries), and environmental characteristics (presence of water source up to 1 km away).

Statistical analysis

The data were analyzed using R Studio (version 1.1.383, R Studio Inc., Boston, MA, USA). Seroprevalence was calculated by dividing the number of animals possessing anti-*C. burnetii* antibodies by the total number of the investigated animals. The explanatory variables were categorized as age (< 5, 5-10, > 10 years), gender (male, female), breed (Arabian, barb, Arab/barb, thoroughbred English), housing (box, stable), presence of ticks on animal body (yes, no), contact with ruminants (yes, no), contact with dromedaries (yes, no), presence of water source (yes, no), geographic location (Tiaret, El-Bayadh, Ghardaïa). Univariate analysis was used to analyze risk factors associated with seroprevalence. Multivariate logistic regression analysis was used to test the strength of association between the risk factors and *C. burnetii* infection using the generalized linear models (GLM). The best-fitting model to the dataset was constructed with a backward stepwise approach. The Akaike information criterion (AIC) was recruited to assess the multivariate model and the lowest AIC was used to select the best model. *P*-value less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Seroprevalence

Out of 182 horses' sera examined, 18 (9.9%) samples were seropositive for *C. burneti* antibodies.

Risk factors

Results of the univariate analysis of risk factors for *C. burnetii* seroprevalence in horses in the study area are summarized in Table 1. Proximity of horses with dromedaries and small ruminants was significantly associated with seropositivity ($p<0.05$). Horses in contact with small ruminants and dromedaries had a higher risk of *C. burnetii* infection (15.4% and 17%, respectively), compared to those that had no contact with these two species. A higher risk of *C. burnetii* infection (14.1%) occurred in horses raised near watering points, compared to those that were farther. The close contact between watering points and horses significantly increased the seropositivity ($p=0.036$). Seroprevalence was significantly different from one Wilaya to another ($p=0.005$). This value was the highest in El-Bayadh (18.6%), followed by Ghardaïa (10.5%) and Tiaret (3.2%). Table 2 tabulates the obtained results of the logistic regression analysis. The potential risk factor related to the proximity with small ruminants indicated that *C. burnetii* infection was higher in horses that were in contact with small ruminants with a relative risk of 15.6% (95% CI = 1.87-130.02).

Table 2. The factors influencing the risk of *Coxiella burnetii* seropositivity in horses

Risk factors	Category	RR	95% confidence interval	p-value
Contact with small ruminants	Yes No	15.6 Ref	1.87-130.02 Ref	0.006
Watering points	Yes No	0.35 Ref	0.01 - 2.25 Ref	0.17

RR: Risk ratio

To cite this paper: Ansel S, Benfodil K, Miroud K, Cherif AM, Abdelli A, Kaidi R, and Ait-Oudhia Kh (2020). First Report of *Coxiella Burnetii* among Horses in Algeria: Seroprevalence and Associated Risk Factors. *World Vet. J.*, 10 (4): 00-00. DOI: https://dx.doi.org/10.36380/scil.2020.wvj--

Table 2. The factors influencing the risk of *Coxiella burnetii* seropositivity in horses

Risk factors	Category	Total No.	Seropositive No.	Seroprevalence % (95% confidence interval)	P-value
Age	<5	59	7	11.9 (3.6 - 20.1)	0.66
	[5-10]	79	6	7.6 (1.8 - 13.4)	
	>10	44	5	11.4 (2 - 20.7)	
Gender	Female	173	18	10.4 (5.8 - 14.9)	0.308
	Male	9	0	0	
Breed	Arab	56	2	3.6 (0 - 8.4)	0.129
	Barb	72	8	11.1 (3.9 - 18.4)	
	Arabe-Barbe	54	8	14.8 (5.3 - 24.3)	
Housing	Box	76	5	6.6 (1 - 12.2)	0.205
	Stable	106	13	12.3 (6 - 18.5)	
Contact with dromedaries	Yes	88	15	17 (9.2 - 24.9)	0.002
	No	94	3	3.2 (0 - 6.7)	
Contact with small ruminants	Yes	104	16	15.4 (8.5 - 22.3)	0.004
	No	78	2	2.6 (0 - 6.1)	
Presence of watering points	Yes	99	14	14.1 (7.3 - 21)	0.036
	No	83	4	4.8 (2 - 9.4)	
Presence of ticks	Yes	106	13	12.3 (6 - 18.5)	0.205
	No	76	5	6.6 (1 - 12.2)	
Geographic localization (Algeria district)	Tiaret	93	3	3.2 (0 - 6.8)	0.005
	El-Bayadh	70	13	18.6 (9.5 - 27.7)	
	Ghardaïa	19	2	10.5 (0 - 24.3)	

No: Number

To cite this paper: Ansel S, Benfodil K, Miroud K, Cherif AM, Abdelli A, Kaidi R, and Ait-Oudhia Kh (2020). First Report of *Coxiella Burnetii* among Horses in Algeria: Seroprevalence and Associated Risk Factors. *World Vet. J.*, 10 (4): 00-00. DOI: https://dx.doi.org/10.36380/scil.2020.wvj--

DISCUSSION

The *C. burnetii* has been reported in domestic animals, including sheep, goats, bovines, and dromedaries, (Dechicha et al., 2010; Yahiaoui et al., 2013; Agag et al., 2016; Khaled et al., 2016; Benaissa et al., 2017; Bellabidi et al., 2020; Menadi et al., 2020) as well as humans (Benslimani et al., 2005; Ghaoui et al., 2018) residing in Algeria. However, the present study was the first report of *C. burnetii* in horses and risk factors associated with *C. burnetii* infection in horses. Among 182 tested horses, a seroprevalence of 9.9% was obtained. This value is comparable to the pooled seroprevalence of 16% estimated throughout different areas of the word (Marenzoni et al., 2013). Higher rates of *C. burnetii* infection in horses were reported using molecular tests in different countries. Using PCR, a 42.2% rate of prevalence following abortions in horses was recorded in Croatia (Račić et al., 2014) and 7.7% was recorded in the aborted or non-aborted placenta in the Netherlands (Roest et al., 2013). Using loop-mediated isothermal amplification, a prevalence of 22.2% was observed in horse blood samples in China (Pan et al., 2013). Lower rates were observed via the use of complement fixation test in the horses' sera (0%) in Denmark (Agerholm et al., 2015) and by real-time PCR in aborted fetuses in France (1.5%) (Leon et al., 2012).

In Algeria, the observed seroprevalence in horses was lower, compared to the reported values in Cattle (10-29%, Dechicha et al., 2010; Agag et al., 2016; Khaled et al., 2016; Menadi et al., 2020), in dromedaries 71-75%, (Benaissa et al., 2017; Bellabidi et al., 2020), and in small ruminants 14-23%,(Yahiaoui et al., 2013; Khaled et al., 2016). The present study indicated that horses from El-Bayadh had a significantly higher risk of being infected (18.6%), compared to those of Ghardaïa (10.5%), and Tiaret (3.2 %). This discrepancy in the obtained results of various studies on the prevalence of *C. burnetii* can be due to many risk factors, such as the presence of tick vectors, climatic conditions, management practices, control measures, presence of infected animals in the horses' vicinity, and size of samples across different study areas. The prevalence differences were observed in small ruminants residing in different regions of other countries (Ullah et al., 2019; Aljafar et al., 2020).

Horses living near watering points were among the ones with the highest rate of infection. As reported, water proximity in Algeria allowed the proliferation of vectors, such as ticks, to transmit *C. burnetii* (Bessas et al., 2016; Leulmi et al., 2016; Aouadi et al., 2017). The contact of horses with small ruminants was a real risk factor for being seropositive to *C. burnetii*. The obtained result of the current study was indicative of the relative risk of 15.6% (95% CI = 1.87-130.02) for contracting the disease when horses were in contact with small ruminants. Small ruminants were considered as a reservoir and shedders of *C. burnetii* (Mertens et al., 2017). Since *C. burnetii* is resistant in the environment (Marrie and Raoult, 1997; Tissot Dupont et al., 1999), common spaces to horses and small ruminants become an important source of contamination. Our findings were in agreement with those of Menadi et al. (2020) and Keshavamurthy et al. (2020) investigating cattle, Maurin and Raoult (1999) and Rizzo et al. (2016) examining small ruminants. However, Benaissa et al. (2017) and Selim and Ali (2020) reported no significant relationship between Q fever infection in dromedaries and contact with small ruminants. In the current study, the contact of horses with dromedaries was identified as a risk factor for *C. burnetii* infection. Previous studies reported that dromedaries were important reservoirs of *C. burnetii* infection in the investigated areas (Benaissa et al., 2017; Bellabidi et al., 2020), and therefore, their proximity with horses increased the risk of contamination.

The findings of the current study indicated no significant association between the presence of ticks and Q fever infection which was supported by other researchers (Menadi et al., 2020; Selim and Ali, 2020). Previous studies, however, indicated that the presence of ticks increased the risk of infection by *C. burnetii* (Toledo et al., 2008; Benaissa et al., 2017). The role of ticks in the epidemiology of Q fever has been well documented, *C. burnetii* DNA was identified in about 40 species of ticks (Porter et al., 2011). It is well established that ticks play an important role in the sylvatic cycle of *C. burnetii* and in the contamination of humans and animals (Maurin and Raoult, 1999).

Age and gender in the current study were other insignificant risk factors, which were also reported in an earlier study on horses in South Korea (Seo et al., 2016). In ruminants, females were shown to be more infected *with C. burnetii* than males due to hormonal differences (Cetinkaya et al., 2000; Mazeri et al., 2013; Aljafar et al., 2020). Considering ruminants and dromedaries, aged animals are the most infected (McCaughey et al., 2010; Muskens et al., 2011), which could be due to the long duration of exposure to the pathogen. Also, there was no significant relationship between horse breed and Q fever infection. Although no exact explanation can be given, genetic predisposition is postulated as a reason. The type of horse sheltering was not associated with the infection of horses although keeping them in individual boxes could decrease the risk of tick-borne infections.

In this study, ELISA detected only IgG, thus it is difficult to differentiate between current and old infections, the use of more adequate tests in horses as molecular tests is highly recommended.

CONCLUSION

To cite this paper: Ansel S, Benfodil K, Miroud K, Cherif AM, Abdelli A, Kaidi R, and Ait-Oudhia Kh (2020). First Report of *Coxiella Burnetii* among Horses in Algeria: Seroprevalence and Associated Risk Factors. *World Vet. J.*, 10 (4): 00-00. DOI: https://dx.doi.org/10.36380/scil.2020.wvj--

The obtained results of the current study indicated that *C. burnetii* was endemic in horses in the study areas. El-Bayadh with a seroprevalence of 18.6% was the most infected area. The contact with small ruminants and dromedaries, living near water sources, and geographical location were identified as risk factors for *C. burnetii* seropositivity in horses. It is supported that horses can play an important role in the transmission of the pathogen to other animals and humans. Therefore, molecular characterization of *C. burnetii* strains is recommended to compare strains isolated from horses with those from humans.

DECLARATIONS

Author's contributions

Ansel Samir conceived the study design, carried out laboratory work, participated in data analysis and interpretation, drafted the manuscript. Benfodil Karima conceived the study design, participated in data analysis and interpretation, revised the manuscript. Miroud Kamel revised the manuscript. Mohamed-Cherif Abdellah carried out laboratory work, participated in data analysis and interpretation. Abdelli Amine participated in statistical analysis and interpretation and revised the manuscript. Kaidi Rachid carried out laboratory work and revised the manuscript. Ait-Oudhia Khatima conceived the study design, took part in the coordination and management as well as field studies, participated in data analysis and interpretation, and revised the manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors wish to thank the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research for their contribution to my Ph.D. training and Dr. Benbouras Mohamed Amin of the high national polytechnic School of Algiers for making up the geographical maps.

REFERENCES

Agag S, Kaidi R, and Khelef D (2016). Séroprévalence de la fièvre Q chez les bovins de la région de Bejaïa (Algérie). Revue d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux, 69: 155-159. DOI: https://doi.org/10.1007/s11250-020-02295-6

Agerholm JS, Svejstrup CA, Christoffersen A-B, and Agger JFG (2015). Apparent seroprevalence for *Coxiella burnetii* in the Danish horse population. Dansk Veterinaertidsskrift, 98:26–29. Available at: https://www.forskningsdatabasen.dk/en/catalog/2468265634

Aljafar A, Salem M, Housawi F, Zaghawa A, and Hegazy Y (2020). Seroprevalence and risk factors of Q-fever (*C. burnetii* infection) among ruminants reared in the eastern region of the Kingdom of Saudi Arabia. Tropical Animal Health Production, 52: 2631-2638. DOI: https://doi.org/10.1007/s11250-020-02295-6.

Angelakis E, and Raoult D (2010). Q fever. Veterinary Microbiology, 140:297-309. DOI: https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.07.016

Aouadi A, Leulmi H, Boucheikhchoukh M, Benakhla A, Raoult D, and Parola P (2017). Molecular evidence of tick-borne hemoprotozoan-parasites (*Theileria ovis* and *Babesia ovis*) and bacteria in ticks and blood from small ruminants in Northern Algeria. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, 50: 34-39. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cimid.2016.11.008

Bellabidi M, Benaissa MH, Bissati-Bouafia S, Harrat Z, Brahmi K, and Kernif T (2020). *Coxiella burnetii* in camels (*Camelus dromedarius*) from Algeria: Seroprevalence, molecular characterization, and ticks (Acari: Ixodidae) vectors. Acta Tropica, 206:105443. DOI: https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.105443

Benaissa MH, Ansel S, Mohamed-Cherif A, Benfodil K, Khelef D, Youngs, CR, Kaidi R, and Ait-Oudhia K (2017). Seroprevalence and risk factors for *Coxiella burnetii*, the causative agent of Q fever in the dromedary camel (*Camelus dromedarius*) population in Algeria. Onderstepoort Journal of Veterinary Research, 84:1-7. DOI: https://doi.org/10.4102/ojvr.v84i1.1461

Benslimani A, Fenollar F, Lepidi H, and Raoult D (2005). Bacterial Zoonoses and Infective Endocarditis, Algeria. Volume 11, Number 2 February, Emerging Infectious Diseases journal, CDC. DOI: https://doi.org/10.3201/eid1102.040668

Bessas A, Leulmi H, Bitam I, Zaidi S, Ait-Oudhia K, Raoult D, and Parola P (2016). Molecular evidence of vector-borne pathogens in dogs and cats and their ectoparasites in Algiers, Algeria. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, 45:23–28. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cimid.2016.01.002

Bielawska-Drózd A, Cieślik P, Mirski T, Bartoszcze M, Knap JP, Gaweł J, and Żakowska D (2013). Q fever--selected issues. Annuals of Agricultural and Environmental Medicine, 20: 222–232. Available at:http://yadda.icm.edu.pl/yadda/element/bwmeta1.element.agro-eac740fc-d15e-439d-8343-6bb91e70d111

Cetinkaya B, Kalender H, Ertas HB, Muz A, Arslan N, Ongor H, and Gurcay M (2000). Seroprevalence of coxiellosis in cattle, sheep and people in the east of Turkey. Veterinary Record, 146: 131–136. DOI: https://doi.org/10.1136/vr.146.5.131

Dechicha A, Gharbi S, Kebbal S, Chatagnon G, Tainturier D, Ouzrout R, and Guetarni D (2010). Serological survey of etiological agents associated with abortion in two Algerian dairy cattle breeding farms. Journal of Veterinary Medicine and Animal Health, 2: 1-5. DOI: https://doi.org/10.5897/JVMAH.9000024

Djellata N, Yahimi A, Hanzen C, Saegerman C, and Kaidi R (2019). Prevalence and factors associated with a higher or lower risk of exposure to *Coxiella burnetii*, *Chlamydia abortus* and *Toxoplasma gondii* in dairy cows that have aborted in Algeria. Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics), 38: 761-786. DOI: https://doi.org/10.20506/rst.38.3.3025

Duron O, Noël V, McCoy KD, Bonazzi M, Sidi-Boumedine K, Morel O, Vavre F, Zenner L, Jourdain E, Durand P et al. (2015). The recent evolution of a maternally-inherited endosymbiont of ticks led to the emergence of the Q Fever pathogen, *Coxiella burnetii*. PLOS Pathogens, 11:e1004892. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004892

Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, Mege J-L, Maurin M, and Raoult D (2017). From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a Paradigm change. Clinical Microbiology Reviews, 30:115-190. DOI: https://doi.org/10.1128/CMR.00045-16

To cite this paper: Ansel S, Benfodil K, Miroud K, Cherif AM, Abdelli A, Kaidi R, and Ait-Oudhia Kh (2020). First Report of *Coxiella Burnetii* among Horses in Algeria: Seroprevalence and Associated Risk Factors. *World Vet. J.*, 10 (4): 00-00. DOI: https://dx.doi.org/10.36380/scil.2020.wvj--

Ghaoui H, Bitam I, Ait-Oudhia K, Achour N, Saad-Djaballah A, Saadnia FZ, Kedjour S, and Fournier P-E (2018). *Coxiella burnetii* infection with women's febrile spontaneous abortion reported in Algiers. New Microbes and New Infections, 26: 8-14. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nmni.2018.08.003

Karagiannis I, Schimmer B, Van Lier A, Timen A, Schneeberger P, Van Rotterdam B, De Bruin A, Wijkmans C, Rietveld A, and Van Duynhoven Y (2009). Investigation of a Q fever outbreak in a rural area of The Netherlands. Epidemiology & Infection, 137: 1283-1294. DOI: https://doi.org/10.1017/S0950268808001908

Keshavamurthy R, Singh BB, Kalambhe DG, Aulakh RS, and Dhand NK (2020). Identification of risk factors associated with *Coxiella burnetii* infection in cattle and buffaloes in India. Preventive Veterinary Medicine, 181:105081. DOI: https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105081

Khaled H, Sidi-Boumedine K, Merdja S, Dufour P, Dahmani A, Thiéry R, Rousset E, and Bouyoucef A (2016). Serological and molecular evidence of Q fever among small ruminant flocks in Algeria. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, 47:19-25. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cimid.2016.05.002

Lacheheb A, and Raoult D (2009). Seroprevalence of Q-fever in Algeria. Clinical Microbiology and Infection, 15:167-168. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02211.x

Leon A, Richard E, Fortier C, Laugier C, Fortier G, and Pronost S (2012). Molecular detection of *Coxiella burnetii* and *Neospora caninum* in equine aborted foetuses and neonates. Preventive Veterinary Medicine, 104:179-183. DOI: https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.11.001

Leulmi H, Aouadi A, Bitam I, Bessas A, Benakhla A, Raoult D, and Parola P (2016). Detection of *Bartonella tamiae*, *Coxiella burnetii* and rickettsiae in arthropods and tissues from wild and domestic animals in northeastern Algeria. Parasites & Vectors, 9:27. DOI: https://doi.org/10.1186/s13071-016-1316-9

Marenzoni ML, Stefanetti V, Papa P, Casagrande Proietti P, Bietta A, Coletti M, Passamonti F, and Henning K (2013). Is the horse a reservoir or an indicator of *Coxiella burnetii* infection? Systematic review and biomolecular investigation. Veterinary Microbiology, 167: 662-669. DOI: https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.09.027

Marrie TJ, and Raoult D (1997). Q fever--a review and issues for the next century. International Journal of Antimicrobial Agents, 8:145–161. DOI: https://doi.org/10.1016/s0924-8579(96)00369-x

Maurin M and Raoult D (1999). Q fever. Clinical Microbiology Reviews, 12:518–553. DOI: https://doi.org/10.1128/CMR.12.4.518

Mazeri S, Scolamacchia F, Handel IG, Morgan KL, Tanya VN, and Bronsvoort BM dec (2013). Risk factor analysis for antibodies to *Brucella*, *Leptospira* and *C. burnetii* among cattle in the Adamawa Region of Cameroon: a cross-sectional study. Tropical Animal Health and Production, 45: 617–623. DOI: https://doi.org/10.1007/s11250-012-0268-0

McCaughey C, Murray LJ, McKenna JP, Menzies FD, McCullough SJ, O'Neill HJ, Wyatt DE, Cardwell CR, and Coyle PV (2010). *Coxiella burnetii* (Q fever) seroprevalence in cattle. Epidemiology and Infection, 138: 21-27. DOI: https://doi.org/10.1017/S0950268809002854

Menadi SE, Mura A, Santucciu C, Ghalmi F, Hafsi F and Masala G (2020). Seroprevalence and risk factors of *Coxiella burnetii* infection in cattle in northeast Algeria. Tropical Animal Health and Production, 52: 935-942. DOI: https://doi.org/10.1007/s11250-019-02083-x

Mertens K, Gerlach C, Neubauer H, and Henning K (2017). Q fever – An update. Current Clinical Microbiology Reports, 4:61–70. DOI: https://doi.org/10.1007/s40588-017-0059-5

Muskens J, Engelen E van, Maanen C van, Bartels C, and Lam TJGM (2011). Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in Dutch dairy herds based on testing bulk tank milk and individual samples by PCR and ELISA. Veterinary Record, 168:79. DOI: https://doi.org/10.1136/vr.c6106

Palmela C, Badura R, and Valadas E (2012). Acute Q fever in Portugal. Epidemiological and clinical features of 32 hospitalized patients. Germs, 2: 43-59. DOI: https://doi.org/10.11599/germs.2012.1013

Pan L, Zhang L, Fan D, Zhang X, Liu H, Lu Q, and Xu Q (2013). Rapid, simple and sensitive detection of Q fever by loop-mediated isothermal amplification of the htpAB gene. PLoS neglected Tropical Diseases, 7: e2231. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002231

Porter SR, Czaplicki G, Mainil J, Guattéo R, and Saegerman C (2011). Q fever: current state of knowledge and perspectives of research of a neglected zoonosis. International Journal of Microbiology, 2011: 248418. DOI: https://doi.org/10.1155/2011/248418

Račić I, Spičić S, Galov A, Duvnjak S, Zdelar-Tuk M, Vujnović A, Habrun B, and Cvetnić Z (2014). Identification of *Coxiella burnetii* genotypes in Croatia using multi-locus VNTR analysis. Veterinary Microbiology, 173:340-347. DOI: https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.08.016

Raoult D, Bollini G, and Gallais H (1989). Osteoarticular infection due to *Coxiella burnetii*. Journal of Infectious Disease, 159:1159-1160. DOI: https://doi.org/10.1093/infdis/159.6.1159

Rizzo F, Vitale N, Ballardini M, Borromeo V, Luzzago C, Chiavacci L, and Mandola ML (2016). Q fever seroprevalence and risk factors in sheep and goats in northwest Italy. Preventive Veterinary Medicine, 130: 10-17. DOI: https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.05.014

Rodolakis A (2004). Agents abortifs des ruminants et santé publique : Un vaccin en phase I protégerait mieux contre la fièvre Q. Point vétérinaire, pp. 12-13.

Roest HIJ, Solt CB Van, Tilburg JJHC, Klaassen CHW, Hovius EK, Roest FTF, Vellema P, Brom R Van den, and Zijderveld FG Van (2013). Search for possible additional reservoirs for human Q fever, The Netherlands. Emerging Infectious Diseases, 19: 834-835. DOI: https://doi.org/10.3201/eid1905.121489

Runge M, Hilbert A, and Henning K (2012). Contribution to the occurrence of Coxiella burnetii-infection in horses. Praktische Tierarzt, 93: 220-222. Available at: https://www.cabdirect.org/globalhealth/abstract/20123094548

Selim A, and Ali AF (2020). Seroprevalence and risk factors for *C. burentii* infection in camels in Egypt. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases, 68:101402. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cimid.2019.101402

Seo M-G, Lee S-H, VanBik D, Ouh I-O, Yun S-H, Choi E, Park Y-S, Lee S-E, Kim JW, Cho G-J et al. (2016). Detection and Genotyping of *Coxiella burnetii* and Coxiella-Like Bacteria in Horses in South Korea. PLoS ONE, 11: e0156710. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156710

Tissot Dupont H, Raoult D, Brouqui P, Janbon F, Peyramond D, Weiller PJ, Chicheportiche C, Nezri M, and Poirier R (1992). Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. The American Journal of Medicine, 93:427-434. DOI: https://doi.org/10.1016/0002-9343(92)90173-9

Tissot Dupont H, Torres S, Nezri M, and Raoult D (1999). Hyperendemic focus of Q fever related to sheep and wind. American Journal of Epidemiology, 150: 67-74. DOI: https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009920

Toledo A, Jado I, Olmeda AS, Casado-Nistal MA, Gil H, Escudero R, and Anda P (2008). Detection of *Coxiella burnetii* in ticks collected from central Spain. Vector-Borne and Zoonotic Diseases, 9: 465–468. DOI: https://doi.org/10.1089/vbz.2008.0070

Ullah Q, El-Adawy H, Jamil T, Jamil H, Qureshi ZI, Saqib M, Ullah S, Shah MK, Khan AZ, Zubair M et al. (2019). Serological and molecular investigation of *Coxiella burnetii* in small ruminants and ticks in Punjab, Pakistan. International Journal of Environmental Research and Public Health, 16: 4271. DOI: https://doi.org/10.3390/ijerph16214271

To cite this paper: Ansel S, Benfodil K, Miroud K, Cherif AM, Abdelli A, Kaidi R, and Ait-Oudhia Kh (2020). First Report of *Coxiella Burnetii* among Horses in Algeria: Seroprevalence and Associated Risk Factors. *World Vet. J.*, 10 (4): 00-00. DOI: https://dx.doi.org/10.36380/scil.2020.wvj--

Yahiaoui WI, Afri-Bouzebda F, Bouzebda Z, and Dahmani A (2013). Sondage sérologique de la fièvre Q chez les ovins par la méthode ELISA et prévalence des avortements dans la région de Ksar El Boukhari (Algérie). Tropicultura, 32: 22-27. Available at: http://www.tropicultura.org/text/v32n1/22.pdf

Zotov AP, Chumakov MP, Markov AA, Stepanova NI, and Petrov AN (1956). The experimental reproduction of Q-fever and serological studies. Veterinariya, 1956: 44-53.

To cite this paper: Ansel S, Benfodil K, Miroud K, Cherif AM, Abdelli A, Kaidi R, and Ait-Oudhia Kh (2020). First Report of *Coxiella Burnetii* among Horses in Algeria: Seroprevalence and Associated Risk Factors. *World Vet. J.*, 10 (4): 00-00. DOI: https://dx.doi.org/10.36380/scil.2020.wvj--

Chapitre 3.

Epidemiological survey on the seroprevalence of *Coxiella burnetii*, causative agent of Q fever in cattle, sheep, goats, camels and horses in south-eastern Algeria and associated risk factors

Enquête épidémiologique sur la séroprévalence de *Coxiella burnetii*, agent causal de la fièvre Q chez les bovins, ovins, caprins, dromadaires et chevaux dans le sud-est de l'Algérie et facteurs de risque associés

Acta virologica **(Article under review)**

RESUME

Une étude transversale a été menée d'octobre 2017 à octobre 2019 pour évaluer la séroprévalence et identifier les facteurs de risque d'infection à *Coxiella burnetii* chez 276 bovins, 550 ovins, 196 chèvres, 390 dromadaires et 188 chevaux dans trois régions du sud-est de l'Algérie. Les sérums de 1600 animaux domestiques ont été analysés pour la présence d'anti-*C. burnetii* IgG en utilisant le test immuno-enzymatique indirect (ELISA). De plus, les propriétaires ont également été interrogés à l'aide d'un questionnaire structuré pour identifier les facteurs de risque potentiels d'infection à *C. burnetii*. Dans l'ensemble, la prévalence de l'infection à *C. burnetii* chez les animaux domestiques était de 38,25% (612/1600). La séroprévalence était de 24,27%, 43,45%, 38,77%, 50,51% et 17,55%, respectivement chez les bovins, ovins, caprins, dromadaires et les chevaux, respectivement. Le groupe d'âge, le sexe, la taille du troupeau et le contact avec d'autres animaux ont été identifiés comme des facteurs de risque d'infection à *C. burnetii*. Une séropositivité accrue a été observée chez les femelles bovins, ovins et dromadaires (OR = 2,25, OR = 1,47 et 3,12, respectivement), chez les animaux agés [(bovins, OR = 5,39), (ovins, OR = 2,87) et (dromadaires, OR = 9.08)], et dans les troupeaux de petite taille [(bovins, OR = 2,5), (ovins, OR = 4,59)] et de grande taille chez les dromadaires (OR = 2,55). En conclusion, l'infection à *C. burnetii* est répandue parmi les ruminants domestiques, les dromadaires et les chevaux de la zone d'étude. La détermination des facteurs de risque sert à indiquer le type de mesures et de stratégies à entreprendre pour réduire, contrôler et prévenir l'infection à C. burnetii chez les animaux domestiques et réduire ainsi l'infection humaine.

Mots clés :

Algérie, *Coxiella burnetii*, ELISA, Bovins, Ovins, Caprins, Dromadaires, Chevaux, Séroprévalence, Sud-Est algerien

OBJECTIF

La situation épidémiologique de la fièvre Q chez les ruminants est mal connue en Algérie. Les quelques données disponibles proviennent d'études locales et hétérogènes basées sur différents protocoles d'échantillonnage et méthodes de laboratoire (Guatteo et al., 2011; OIE, 2016). Compte tenu du rôle épidémiologique des ruminants et du manque de données épidémiologiques fiables, mener une étude pour mieux comprendre la situation épidémiologique de la fièvre Q chez différentes espèces animales (bovins, ovins, caprins, dromadaires et chevaux) nous a semblé opportun.

Les données sur la prévalence de l'infection à C. *burnetii* chez ces espèces animales sont importantes pour étayer les évaluations des risques ou les décisions sur les mesures préventives concernant la santé publique et animale. Cela nous a incité à mener une enquête transversale sur les bovins, ovins, caprins, dromadaires et chevaux dans trois régions du sud-est de l'Algérie pour déterminer la séroprévalence de l'infection à *C. burnetti* chez les animaux domestiques, ainsi que pour identifier les facteurs de risque associés à l'infection.

METHODOLOGIE

L'étude a été réalisée dans trois wilayates du Sud-Est algériens, à savoir Biskre, El-Oued et Ouargla. La production animale est largement dispersée dans ces régions et le nombre de troupeaux est élevé. La production semi-extensive est prédominante pour tous les animaux domestiques et elle se caractérise par un hébergement intensif pendant les mois d'hiver jusqu'au début du printemps, au moment de la délivrance et des pâturages extensifs le reste de l'année.

Les échantillons de la présente étude étaient constitués de 276 bovins, 550 ovins, 196 caprins, 390 camelins et 188 chevaux choisis au hasard entre octobre 2017 et octobre 2019. Les échantillons de sang (environ 5 ml) ont été prélevés dans la veine jugulaire à l'aide de tubes vacutainer. Les sérums ont été obtenus par centrifugation à 3000 tr / min pendant 10 min et stockés à -20 ° C jusqu'à l'analyse sérologique.

Les échantillons de sérum collectés ont été testés pour la présence d'anti-*C. burnetii* via des tests immuno-enzymatiques (ELISA) en utilisant un kit commercial (ELISA-ID Screen® Q Fever Indirect Multi-species, IDVet, Montpellier, France) selon les instructions du fabricant. La réaction a été quantifiée par une lecture spectrophotométrique à 450 nm (Biotek Instruments Inc., USA).

Les données enregistrées ont été collectées directement auprès des propriétaires des chevaux via un questionnaire et comprenaient les informations individuelles des animaux (âge, sexe, race, logement et présence de tiques), leurs caractéristiques d'élevage (localisation géographique, contact avec les petits ruminants et dromadaires) et les caractéristiques environnementales (présence d'une source d'eau jusqu'à 1 km).

RESULTATS

Au moins un animal séropositif a été trouvé dans 75 des 95 troupeaux testés, de sorte que la séroprévalence au niveau du troupeau a été estimée à 78,95% (IC à 95%: 69,71% -85,94%).

Parmi les 75 exploitations analysées, 13/18 (72,22%; IC 95%: 49,13-87,5%) élevages bovins, 18/18 (100%; IC 95%: 100-100%) élevages ovins, 11/20 (55% ; IC 95%: 34,21-74,18%) élevages caprins et 33/39 (84,62%; IC 95%: 70,27-92,75%) élevages de dromadaires, ont montré un ou plusieurs animaux positifs (tableau 1). Nous avons considéré ces fermes comme « positives pour l'infection *à C. burnetii* ». Nous avons considéré les fermes restantes comme « négatives », dont les animaux testés n'étaient pas réactifs dans le test immunologique, même si nous n'avons pas testé l'ensemble du troupeau d'animaux à partir de ces emplacements.

La séroprévalence individuelle globale au niveau animal dans la zone d'étude (03 wilayates du sud-est de l'Algérie) ajustée pour les tailles d'échantillonnage et pour la sensibilité et la spécificité des tests, était de 38,25% (612/1600, IC à 95%: 35,9%, 40,66%).

Nous avons testé 1600 animaux (550 ovins, 390 dromadaires, 276 bovins, 196 chèvres et 188 chevaux) pour la présence d'anticorps contre *C. burnetii*. Les dromadaires étaient les plus susceptibles d'être séropositifs (50,51% [197/390; IC 95%: 45,57-55,45%] pour C. *burnetii*, suivis des ovins (43,45% [IC 95% 39,37-47,63%]) et des chèvres (38,78 % [IC 95% 32,23-45,75%]). Les bovins et les chevaux étaient les moins susceptibles d'être séropositifs (24,28% [67/276 ; IC 95% : 19,59-29,66%] et 17,55% [33/188 ; IC 95% : 12,78-23-63%]), respectivement.

Pour les bovins

Quatre facteurs étaient associés à la séropositivité contre *C. burnetii*: groupe d'âge ($P < 0,013$), sexe ($P < 0,034$), taille du troupeau (< 0,00001) et contact avec d'autres animaux (< 0,0003). La séroprévalence individuelle était plus élevée chez les femelles (27,86%) que chez les mâles (14,66%), chez les bovins adultes (31,33%) que chez les jeunes (13,64%), dans les petits

troupeaux (43,13%) que dans les grands (12,34%) et chez et chez les bovins en contact étroit avec d'autres animaux, principalement des petits ruminants.

La séroprévalence enregistrée chez les bovins de chacunne des 03 wilayates formant la zone d'étude était de 23,26%, 24% et 25,56% à Ouargla, Biskra et El-Oued, respectivement.

La race, le système d'élevage, l'eau de source, la présence de tiques et l'emplacement des fermes n'étaient pas significativement associés à la séropositivité.

Les quatre facteurs de risque ont été analysés simultanément dans un modèle de régression logistique pour déterminer leurs contributions relatives à la séropositivité à *C. burnetii*. Dans le modèle final, les quatre facteurs de risque étaient associés à l'infection à *C. burnetii*.

Un risque d'infection cinq fois plus élevé a été démontré pour les fermes avec une petite taille de troupeau par rapport aux grandes fermes (OR = 5,39, IC: 2,5-11,62, P = 0,00).

En ce qui concerne la tranche d'âge et le sexe, les bovins adultes et les femelles ont deux fois plus de risques d'infection que les jeunes bovins mâles (OR = 2,89, IC: 1,53-4,46, P = 0,014 et OR = 2,25, IC: 1,1-4,57, P = 0,001 , respectivement). De plus, les bovins en contact étroit avec d'autres animaux ont un risque significativement plus élevé (OR = 3,27, IC: 1,68–6,35, P = 0,014) d'infection à *C. burnetii* par rapport à ceux qui sont isolés

- **Pour ovins et caprins**

Les résultats de l'analyse univariée et multivariée des facteurs de risque individuels pour la séroprévalence de *C. burnetii* chez les ovins sont résumés comme suit :

La séroprévalence enregistrée chez les petits ruminants dans les wilayates formant la zone d'étude était de 42% à Biskra, 44% à El-Oued et 45,33% à Ouargla chez les ovins et 35,38% à El-Oued, 36,62 % à Ouargla et 45% à Biskra chez les caprins.

Les facteurs associés à la séropositivité dans l'analyse univariée pour les ovins et les caprins étaient le groupe d'âge (P < 0,0001 pour les deux), le système d'élevage (P < 0,0003 et 0,0004, respectivement) et le contact avec d'autres animaux (P < 0,00001 et 0,009 respectivement). Alors que les ovins femelles (54,82%, P < 0,033) et la petite taille du troupeau (57,34%, P < 0,00001) ont été identifiés comme facteurs de risque associés uniquement pour les ovins, la présence de tiques quant à elle, a été identifiée facteur de risque important uniquement chez les caprins (46,01%, P < 0,015).

Les résultats de l'analyse de régression logistique multivariée indiquent que les facteurs de risque potentiels pour les ovins et les caprins liés au groupe d'âge, au système d'élevage et au contact avec d'autres animaux ont révélé que la probabilité d'infection à *C. burnetii* était deux fois plus élevée chez les ovins adultes et quatre fois plus élevée chez les ovins et caprins adultes (OR = 2,87, IC: 2,01–4,09, P = 0,011 et OR = 4,58, IC: 2,01–10,42, P = 0,0024, respectivement), également deux fois plus élevé en système extensif pour les deux (OR = 2,13, IC: 1,35 –2,76, P = 0,0015 et OR = 2,93, IC: 1,61–5,55, P = 0,0005, respectivement) par rapport au système jeune et semi-intensif respectivement.

La régression logistique multivariée a montré que pour les ovins, la probabilité d'infection à *C. burnetii* était quatre fois plus élevée dans les petits troupeaux que dans les grandes exploitations (OR = 4,59, IC: 2,87–7,38, P = 0,0015), et pour les caprins, la présence de tiques augmente deux fois le risque d'infection à *C. burnetii* (OR = 2,1, IC: 1,15–3,82, P = 0,027)

Cependant, il n'y a pas de différence dans la prévalence des animaux infectés selon le sexe, l'emplacement de l'exploitation et la source d'eau.

- **Pour les dromadaires**

Cinq facteurs de risque ont été identifiés facteurs de risque associés à une séropositivité contre *C. burnetii* dont : l'âge (P = 0,00001), le sexe (P = 0,00001), la taille du troupeau (P = 0,00008), le contact avec d'autres animaux (P = 0,00001) et la présence de tiques (P = 0 , 00001).

La prévalence individuelle était significativement plus élevée chez les dromadaires > 11 ans (65,55%) que ceux <3 ans (17,33%), chez les femelles (60,44%) que les mâles (32,85%) (p <0,05) et La séropositivité était plus fréquente chez ceux qui ont signalé la présence de tiques. Alors qu'il n'y avait aucune différence dans la prévalence de la fièvre Q entre les races (P> 0,05). De plus, aucune région géographique ne s'est avérée prédictive de la séropositivité contre *C. burnetti* chez les dromadaires. Aucune autre différence significative n'a été observée pour les autres facteurs de risque, y compris le système d'élevage, la source d'eau et le contact avec les petits ruminants.

Les résultats des analyses de régression logistique multivariée ont montré que les cinq variables se retrouvent dans le modèle final : (1) catégorie d'âge, (2) sexe, (3) taille du troupeau, (4) présence de tiques et (5) contact avec d'autres animaux.

La séroprévalence augmentait progressivement avec l'âge (OR = 9,08, IC à 95% = 4,63–17,78, P = 0,0001), chez les femelles (OR = 3,12, IC à 95% = 1,01–4,81, P = 0,0022). La séropositivité des dromadaires élevés sur de grands troupeaux était deux fois plus élevée (OR = 2,55, IC à 95% = 1,58–19,59, P = 0,002) que ceux des petits troupeaux. L'ODDs ratio pour la présence de tiques dans le modèle montre que l'infection est près de 4,29 fois plus élevée chez les animaux ayant des tiques présentes sur leur corps au moment de l'échantillonnage, et trois fois plus élevée chez les dromadaires en contact avec d'autres animaux (OR = 3,06, 95 IC% = 2–4,68, p = 0,0012).

- **Pour les chevaux**

Les résultats de l'analyse univariée et multivariée des facteurs de risque individuels pour la séroprévalence de C. burnetii chez les chevaux sont :

Quatre facteurs étaient associés à la séropositivité contre *C. burnetii*: la tranche d'âge (P < 0,00001), le contact avec les petits ruminants (P < 0,0164), la présence de tiques (P < 0,029) et les régions géographiques ou wilayates (< 0,00001). La séroprévalence individuelle était plus élevée chez les chevaux entre 5 et 10 ans (31,5%) que chez les chevaux <5 ans (5,5%), chez les chevaux en contact avec d'autres animaux (22,22%) que chez les chevaux vivant seuls (8,06), chez les chevaux ayant tiques présentes sur leur corps au moment du prélèvement (21,95%) que chez les chevaux sans tiques (9,23) et à Biskra (36,76).

Les quatre facteurs de risque ont été analysés simultanément dans un modèle de régression logistique pour déterminer leurs contributions relatives à la séropositivité à *C. burnetii*. Dans le modèle final, les quatre facteurs de risque étaient associés à l'infection à *C. burnetii*: groupe d'âge, contact avec d'autres animaux, présence de tiques et régions géographiques.

En ce qui concerne la tranche d'âge, un risque d'infection sept fois plus élevé a été démontré pour les chevaux âgés de 5 à 10 ans (OR = 7,82, IC: 2,21–27,7, P = 0,00001) par rapport aux autres groupes d'âge.

Le facteur de risque potentiel lié à la présence de tiques a indiqué que l'infection à C. burnetii était plus élevée chez les chevaux qui avaient des tiques présentes sur leur corps au moment de l'échantillonnage (OR = 2,77, IC: 1,08–7,1, P = 0,021). En outre, les chevaux en contact étroit avec d'autres animaux ont un risque significativement plus élevé (OR = 3,26, IC: 1,19–8,91, P = 0,012) d'infection à *C. burnetii* par rapport à ceux qui sont isolés.

DISCUSSION

La présente étude a permis de mieux comprendre la fièvre Q et a révélé la présence généralisée de l'infection à *C. burnetii* chez les ruminants domestiques, les dromadaires et les chevaux dans le sud-est de l'Algérie. La présence d'anticorps anti-*Coxiella* a été mise en évidence chez les animaux d'élevage dans toutes les provinces impliquées dans l'étude, indiquant une contamination importante par le pathogène. La prévalence de l'infection à *C. burnetii* chez les ruminants domestiques a suscité un intérêt croissant ces dernières années en raison de sa large disponibilité, de sa stabilité environnementale, de la nature non spécifique des symptômes ou des signes cliniques et de sa faible dose infectieuse, elle est considérée comme un agent bioterroriste potentiel (Maranzoni et al., 2013)

Au cours des dernières décennies, seuls quelques cas de cette infection chez l'homme et l'animal ont été signalés en Algérie (Dechicha et al., 2010; Yahiaoui et al., 2013; Agag et al., 2016; Khaled et al., 2016; Benaissa et al., 2017; Bellabidi et al., 2020; Menadi et al., 2020), et donc les données sont insuffisantes.

Les petits ruminants sont le bétail le plus important du pays. Par conséquent, il n'est pas surprenant que les ovins aient été la principale source d'épidémies de fièvre Q en Algérie, alors qu'en général, ils sont considérés comme la principale source d'infection pour l'homme (Chmielewski et Tylewska-Wierzbanowska, 2013; Hireche et al., 2020). La séroprévalence parmi les troupeaux de ruminants domestiques dans cette étude était significativement plus élevée que celle rapportée dans certaines enquêtes (Jodełko et al., 2015; Szymańska-Czerwińska, M. et al., 2017). La cause de l'augmentation de la séroprévalence n'a pas encore été déterminée, mais nous suggérons qu'elle pourrait être liée à des différences dans la méthode de diagnostic. Plusieurs articles ont rapporté que certains tests ELISA pourraient donner des résultats positifs dans le cas où le sérum contient de faibles titres d'anticorps spécifiques des antigènes de phase II de C. burnetii (Kittelberger et al., 2009; Emery et al., 2012; Szymańska-Czerwińska et al. ., 2016;). Sur les ruminants domestiques testés dans notre étude, 100% des troupeaux ovins, 55% des troupeaux caprins, 72,22% des troupeaux bovins et 84,62% des troupeaux dromadaires étaient séropositifs. Il est impossible de comparer ces résultats avec les données des années et des études précédentes car il n'y a que quelques rapports limités aux provinces (Cisak et al., 2003; Kneblewski et al., 2017; Bellabidi et al., 2020; Menadi et al. ., 2020).

La séroprévalence élevée de l'infection à *C. burnetii* au niveau individuel chez les bovins (24,28%), les ovins (43,45%), les chèvres (38,78%), les dromadaires (50,51%) et une significativement reflètent un niveau élevé de contamination environnementale et une large distribution de l'agent pathogène dans les fermes de la zone d'étude. Les ruminants domestiques sont les principaux réservoirs animaux de *C. burnetii*. La séroprévalence du bétail enregistrée chez les ruminants domestiques dans notre étude (38,25%) est élevée par rapport à la valeur précédemment rapportée en Algérie (Dechicha et al., 2010; Yahiaoui et al., 2013; Agag et al., 2016; Khaled et al., 2016; Benaissa et al., 2017; Bellabidi et al., 2020; Menadi et al., 2020), 19,3% en Egypte (Nahed et Khaled, 2012; Klemmer et al., 2018), 24% au Soudan (Hussien et al., 2012), 15% au Maroc (Benkirane et al., 1990) et 12% en Tunisie (Rekiki et al., 2005).

Ce résultat pourrait s'expliquer par le fait que les sols agricoles peuvent être fortement contaminés par *C. burnetii*, comme l'ont montré de nombreuses études (Khaled et al., 2016; Pexara et al., 2018). La fièvre Q est une maladie aéroportée et l'inhalation d'aérosols et de poussières infectés est la principale voie d'infection des ruminants domestiques (Tissot Dupont et al. 2004). De plus, les ruminants peuvent être infectés par l'ingestion de pâturages contaminés, de foin et de paille (Maurin et Raoult 1999). Ces accords peuvent être attribués à des systèmes de pâturage où de nombreux troupeaux paissent quotidiennement. Il est probable que le fumier contaminé par *C. burnetii* joue un rôle sur le maintien de l'infection dans les populations animales (Rekiki, 2005). En conséquence, le risque de contact avec des aliments et des pâturages contaminés pendant la saison de pâturage était élevé dans les troupeaux d'animaux.

Pour les bovins, d'autres études menées en Algérie ont rapporté une prévalence allant de 11,36% à 22% chez les vaches en bonne santé (Khaled et al., 2016; Menadi et al .; 2019), tandis qu'une prévalence de 44,9% a été rapportée chez les vaches ayant des avortements en Italie (Capuano et al., 2001; Khelili et Sakhaee, 2009; Barlozzari et al., 2020). Ce résultat est cohérent avec les différentes expositions à ce pathogène apparemment survenues, compte tenu du schéma d'élevage bovin adopté dans la zone d'étude.

Si nous comparons nos résultats avec les autres trouvés dans les rapports disponibles sur l'infection bovine en Algérie (Dechicha et al., 2010; Yahiaoui et al., 2013; Agag et al., 2016; Khaled et al., 2016; Benaissa et al. ., 2017; Bellabidi et al., 2020; Menadi et al., 2020), il peut sembler que la prévalence a considérablement augmenté. Cependant, certaines des différences dans les données rapportées peuvent résulter de: (1) la taille de l'échantillon, en raison de la petite taille des échantillons testés dans ces études, les données ne sont pas représentatives et la

comparaison des résultats n'est pas objective, (2) la couverture géographique relativement large de cette étude, qui comprend plusieurs wilayates du sud-est de l'Algérie, (3) les pratiques de gestion des animaux et (4) les différences dans les méthodes sérologiques utilisées pour détecter l'infection. En effet, cette différence peut être due à la sensibilité et à la spécificité des différentes méthodes sérologiques appliquées.

Partout dans le monde, les données sur la séroprévalence chez les bovins montrent de grandes variations, allant pratiquement de 0 à 99% [15], en Europe, de 2 à 92% [3] et en Afrique du Nord, de 10 à 37% [12].

La séroprévalence de l'infection à C. burnetii chez les ruminants domestiques observée dans cette étude est comparable à la séroprévalence rapportée dans certains pays de la côte nord du bassin méditerranéen, où les bovins, les chèvres et les ovins sont considérés comme le principal réservoir de C. burnetii lié aux infections humaines.

Comme pour les bovins, les données sur l'infection ovine et caprine à C. burnetii varient considérablement. La séroprévalence observée de l'infection à C. burnetii chez les ovins, caprins et bovins dans cette étude (43,45%, 38,78% et 24,28% respectivement) est plus élevée que celle rapportée par Khaled et al. (2016), Rahal et al. (2012) et Yahiaoui et al. (2013) (12,2%, 19% et 26,08%) dans les provinces algériennes.

Par rapport aux pays voisins, 11,8% ont été signalés par Barkallah et al. (2018) chez les ovins du centre-est de la Tunisie et 15,3% observés au Maroc par Benkirane et al. (2015). Ces auteurs ont trouvé respectivement 20,21% et 54% de leurs troupeaux positifs. Dans les pays voisins subsahariens, la séroprévalence animale était de 21,5% au Mali et de 2,55% au Niger (Sidibe et al., 2013; Zecchini et al., 2008)

Des études sérologiques effectuées sur du bétail à Madrid ont indiqué que jusqu'à 76,6% des chèvres et 8,8% des bovins avaient des anti – C. burnetii Ig. Les enquêtes sur le bétail ont révélé que dans le nord de l'Espagne, 3% des ovins étaient porteurs de C. burnetii (Opporto et al., 2006). D'autres enquêtes ont rapporté la séroprévalence de C. burnetii la plus élevée pour les ovins (31,5%), suivis de la chèvre (22,4%) et du bétail (5,6%), respectivement (Carballedo et al., 2008). L'enquête sérologique de C. burnetii chez les ruminants du sud de l'Italie a également montré une séroprévalence très élevée de 73,6% chez les ovins d'élevage (Villari et al., 2018). Une enquête sérologique en Slovénie a indiqué que 46% des bovins et 36% des ovins étaient exposés à C. burnetii (Knap et al., 2019). Une récente enquête sérologique réalisée à Chypre a indiqué que de nombreux animaux d'élevage avaient été en contact avec C. burnetii,

dont 48,2% de chèvres, 24% de bovins et 18,9% de ovins (Psaroulaki et al., 2006). En Bosnie-Herzégovine, une enquête sérologique menée auprès de bovins de ferme a indiqué que 8,8% des animaux étaient exposés à C. burnetii (Cekani et al., 2008). En Turquie, les animaux exposés à C. burnetii varient considérablement selon les espèces et la situation géographique (Kilic et al., 2005). Au total, ces données renforcent l'hypothèse que les épidémies de fièvre Q animale dans les pays de la côte nord du bassin méditerranéen trouvent leur origine principalement chez les ovins et / ou caprins.

La comparaison des données entre les pays nécessite des tests, des procédures et des tailles d'échantillons normalisés des populations animales étudiées. Cependant, il convient de noter que les données de différentes études ne sont pas directement comparables en raison de la variabilité de la stratégie d'échantillonnage, du type de méthode utilisée pour les tests et du protocole d'analyse. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lors de la comparaison des données obtenues chez la même espèce si elles sont testées avec des méthodes différentes.

Les variations de la prévalence globale observées dans la présente étude et les études ci-dessus pourraient être dues aux différences d'accès des ruminants domestiques aux aliments et à l'eau contaminés, aux variations climatiques et aux techniques de diagnostic utilisées. De plus, de nombreuses études avaient établi un lien de causalité entre la fièvre Q et la situation géographique (Asadi et al., 2014; Keyvani Rad et al., 2014). Selon Barkallah et al. (2018), la probabilité d'avoir un animal positif est plus élevée dans les zones rurales que dans les zones urbaines en raison des pratiques d'élevage non développées et d'une hygiène déficiente. Ceci est cohérent avec nos constatations et peut expliquer en partie les disparités que nous avons enregistrées entre les différentes communes.

Dans cette étude transversale, la séropositivité individuelle observée pour l'infection à C. burnetii chez les dromadaires (50,51%) se situe dans les limites précédemment rapportées pour les dromadaires, qui variaient en Éthiopie d'un minimum de 18,6% (Browne et al.2017) à un haut de 90% (Gumi et al.2013). Une enquête sérologique réalisée par Benaissa et al. (2017) dans le sud de l'Algérie ont révélé que 71,2% des dromadaires avaient des Ig C. burnetii en circulation (Benaissa et al., 2017). Ces résultats corroborent ceux d'autres études qui rapportaient des variations entre les pays. La prévalence des anticorps contre la fièvre Q était comprise entre 28,7% et 63,6% en Iran (Pirouz et al.2015; Mohabbati et al., 2017), 62% et 51,5% en Arabie saoudite (Hussein et al.2008 et 2015, respectivement), 66% en Égypte (Soliman et al.1992) et 80% au Tchad (Schelling et al.2003). Ces résultats sont clairement établis. De nombreuses questions restent sans réponse concernant les origines de la forte

prévalence des anti – C. burnetii Ig chez les dromadaires, les modes d'infection des dromadaires et leur rôle de réservoir dans la transmission de C. burnetii à d'autres ruminants et / ou à l'homme. Ces résultats ont clairement établi qu'il existe une grande disparité de séroprévalence de C. burnetii entre les dromadaires et les autres espèces; la séroprévalence des dromadaires est la plus élevée de toutes les espèces de ruminants (Browne et al.2017; DePuy et al.2014). La sensibilité génétique des dromadaires à l'infection par C. burnetti peut expliquer la forte prévalence de la coxiellose chez les dromadaires (Gumi et al. 2013), mais des études futures seront nécessaires pour délimiter le rôle de la susceptibilité génétique en tant que facteur contributif.

Le rôle important des ruminants en tant que réservoir et excréteurs de C. burnetii est bien connu (Mertens et al., 2017). En revanche, les connaissances sur les infections chez les chevaux sont limitées et, généralement, ces animaux ne sont pas considérés comme une source potentielle de cette bactérie, car la séroprévalence observée est inférieure à celle (10% - 29%) rapportée chez les bovins (Dechicha et al. ., 2010; Agag et al., 2016; Khaled et al., 2016; Menadi et al., 2020), (71% - 75%) chez les dromadaires (Benaissa et al., 2017; Bellabidi et al., 2020) et (14% -23%) chez les petits ruminants (Yahiaoui et al., 2013; Khaled et al., 2016).

La séroprévalence de C. burnetii trouvée chez les chevaux (17,55%) est comparable à la séroprévalence combinée (16% -18%) estimée dans différentes zones du mot (Marenzoni et al., 2013). Des taux plus élevés ont été signalés à l'aide de tests moléculaires (42,2%) qui ont été enregistrés en Croatie (Račić et al., 2014) et un 7,7% a été enregistré dans le placenta avorté ou non avorté aux Pays-Bas (Roest et al., 2013). Des taux inférieurs, ont été donnés, via l'utilisation du test de fixation du complément dans le sang (0,05%) au Danemark (Agerholm et al., 2015) et par PCR en temps réel chez les fœtus avortés en France (1,5%) (Leon et al., 2012). Il reste difficile de comparer nos résultats avec d'autres enquêtes sérologiques menées sur des chevaux (Agerholm et al., 2015; Desjardin et al., 2018) en raison de l'hétérogénéité en termes de spécificité et de sensibilité des méthodes sérologiques utilisées (fixation du complément, séroagglutination et diversité Tests ELISA).

Dans les analyses univariées, la différence globale entre les mâles et les femelles pour C. burnetii était significative ($p < 0,05$) pour toutes les espèces de l'étude, à l'exception des chevaux. De nombreuses études avaient établi un lien de causalité entre la fièvre Q et la situation géographique (Asadi et al., 2014; Keyvani Rad et al., 2014; Hireche et al., 2020). Selon Barkallah et al. (2018), la probabilité d'avoir un animal positif est plus élevée dans les zones rurales que dans les zones urbaines en raison des pratiques d'élevage non développées et d'une

hygiène déficiente. En revanche, une étude sur des animaux d'élevage de notre zone d'étude (Biskra, El-Oued et Ouargla) a montré des séroprévalences remarquablement élevées dans toutes les espèces de l'étude, à l'exception des chevaux, où l'emplacement de la ferme n'était pas statistiquement significatif. Cette différence pourrait s'expliquer par la forte densité de ruminants et de dromadaires domestiques de cette région rurale et le fait que les petits ruminants infectés peuvent excréter des bactéries en grand nombre (Dijkstra et al., 2012, Abdel-Moein et al., 2017).

Selon la régression logistique, cette étude indique qu'en plus du groupe d'âge adulte, la petite taille du troupeau, la femelle et le contact étroit avec d'autres animaux sont les principaux facteurs de risque d'infection des animaux domestiques. Ce résultat était en accord avec les conclusions de presque toutes les études à travers le monde. Cet écart de prévalence entre les auteurs peut être dû à de nombreux facteurs de risque tels que la présence de vecteurs de tiques, les conditions climatiques, les variations de température et d'humidité dans ces zones, les pratiques de gestion, les mesures de contrôle, la présence d'animaux infectés et la taille des échantillons à travers le différents domaines d'étude.

La petite taille du troupeau est considérée comme un facteur de risque majeur dans cette étude chez les bovins et ovins ($p < 0,00001$). Les directions d'élevage d'animaux domestiques dans ces zones peuvent le décrire. En Algérie, les petits troupeaux se retrouvent dans des exploitations gérées de manière traditionnelle, car: (1) les animaux d'élevage sont en contact étroit, d'où la facilité de transmission entre les animaux et qui a accès aux porcheries et au stockage des aliments, (2) le passage d'intensif à extensif et vice versa se faisait quotidiennement, (3) Le manque d'application de mesures zoosanitaires, y compris l'alimentation organisée, le nettoyage, etc., de nombreuses études sur le bétail ont été largement examinées par Belarouzi et al., 2020. Cependant, en les dromadaires, qui représentent la grande taille du troupeau, sont les plus impliqués dans leur infection. Dans notre étude, le risque d'avoir au moins un animal avec des anticorps détectables contre C. burnetii était plus de deux fois plus élevé dans les troupeaux de plus de 39 têtes. Ce résultat est conforme à l'hypothèse selon laquelle les animaux de grands troupeaux étaient plus susceptibles d'entrer en contact avec des individus infectés. En particulier, une densité animale croissante pourrait entraîner une probabilité plus élevée d'être directement exposé à C. burnetii lors des accouchements (Abdullah et al., 2019).

Des anticorps contre C. burnetii ont été détectés chez les bovins, ovins et caprins d'un système d'élevage extensif avec une prévalence de 28,57%, 49,28% et 49,54% au niveau

animal, respectivement. Des enquêtes récentes menées sur des ovins et des caprins en bonne santé dans le nord-ouest de l'Italie et en Sicile ont rapporté respectivement 16,3% et 18,0% de prévalence individuelle (Rizzo et al., 2016; Villari et al., 2018).

Les âges des 276 bovins, 550 ovins, 196 chèvres, 390 dromadaires et 188 chevaux ont été analysés pour l'association avec la séroprévalence de C. burnetii. La séroprévalence de l'anticorps contre C. burnetii était élevée chez les adultes (31,33% bovins, 54,82% ovins, 46,57% caprins, 65,55% dromadaires et 31,5% chevaux) que chez les jeunes animaux (13,64% bovins, 29,72% ovins, 16% caprins, 17,33%). % dromadaires et 5,5% chevaux). Une variation statistiquement significative a été observée parmi eux. Une analyse de régression logistique multivariée a montré que la probabilité de contracter une infection était plus élevée chez l'adulte [(bovins: OR = 2,89, IC: 1,53–8,46; P = 0,014) (ovins: OR = 2,87, IC: 2,01–4,09; P = 0,0014) , (chèvres: OR = 4,58, CI: 2,01–10,42: p = 0,0024), (dromadaires: OR = 9,08, IC: 4,63–17,78; P = 0,00001) et (Chevaux: OR = 7,82, CI: 2,21– 27,7; P = 0,0001)] que chez les jeunes bovins, ovins caprins, dromadaires et chevaux, respectivement. Cette constatation est relativement similaire à Hireche et al. (2019); Abdullah et coll. (2019) et Villari et al. (2018). La séroprévalence de l'anticorps contre C. burnetii augmente avec l'âge chez toutes les espèces animales de cette étude. Cela pourrait être attribué à l'exposition des animaux à l'infection à C. burnetii dans l'environnement pendant une période plus longue que les plus jeunes (Abdullah et al., 2019).

En ce qui concerne le facteur de risque sexuel, l'étude a montré que la séroprévalence des anti-C. L'anticorps burnetii est plus élevé chez les femelles que chez les mâles. Une analyse de régression logistique multivariée a révélé que la probabilité de contracter une infection était plus élevée chez les femelles que chez les mâles bovins, ovins et dromadaires [(bovins: OR = 2,25, IC: 1,1–4,57: p = 0,001), (ovins: OR = 1,47, IC : 1,03–2,1; P = 0,001) et (dromadaires: OR = 3,12, CI: 2,01–4,81; P = 0,0001)]. Ce résultat est en accord avec ceux précédemment rapportés par Hireche et al. (2020), Szymańska-Czerwińska et al. (2017) qui ont signalé une séroprévalence plus élevée chez les femmes. En revanche, Dechicha et al. (2010), Abdullah et al. (2019) ont observé une séroprévalence plus élevée chez les hommes que chez les femmes. L'augmentation de la sensibilité des femelles peut être associée à une résistance immunologique plus faible à certaines périodes de leur vie (Klemmer et al., 2018), car le stress de la lactation et de la grossesse en raison de différences hormonales, provoquant une immunosuppression, peut exposer les animaux domestiques au C . burnetii (Belarouzi et al., 2020).

L'infection à C. burnetii est répandue parmi les bovins, ovins, caprins, dromadaires et chevaux de la zone d'étude. La détermination des facteurs de risque sert à indiquer le type de mesures et de stratégies à entreprendre pour réduire, contrôler et prévenir l'infection à C. burnetii chez les animaux domestiques et réduire ainsi l'infection humaine.

Original research

Epidemiological survey on the seroprevalence of *Coxiella burnetii*, causative agent of Q fever in cattle, sheep, goats, camels and horses in south-eastern Algeria and associated risk factors

ANSEL Samir[1,2], MOHAMED-CHERIF Abdallah[1], BENFODIL Karima[3], BOUZID Riad[4] and AIT-OUDHIA Khatima[1]*

[1]Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger. BP 161. Hacene Badi. El-Harrach. Alger. Laboratoire « Hygiène Alimentaire Et Système Assurance Qualité (Hasaq) ».

[2]Djilali Bounaama University, Department of Biological science, Khemis Miliana, Algeria

[3]Akli Mohand Oulhadj University, Department of Agriculture Science, Bouira, Algeria

[4]Institut des Sciences Vétérinaires d'El-Tarf.

*Correspondence: khatima.aitoudhia@gmail.com; Tel.: +213540672395

ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2514-5615

ABSTRACT: Cross-sectional study was carried out from October 2017 to October 2019 to assess the seroprevalence and identify risk factors of *Coxiella burnetii* infection in 276 cattle, 550 sheep, 196 goats, 390 camels and 188 horses in three parts of south-eastern Algeria. Sera of 1600 domestic animals were analysed for the presence of anti-*C. burnetii* IgG antibodies using the indirect enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Additionally, the owners were also interviewed using a structured questionnaire to identify the potential risk factors of *C. burnetii* infection. Overall, the prevalence of *C. burnetii* infection in domestic animals was 38.25% (612/1600). The seroprevalence was 24.27%, 43.45%, 38.77%, 50.51% and 17.55%, in cattle, sheep, goats, camels and horses respectively. Age group, sex, herd size and contact with other animals were identified as risk factors for *C. burnetii* infection. Increased seropositivity was observed in females cattle, sheep and camels (OR = 2.25, OR = 1.47 and 3.12, respectively), in old animals [(cattle, OR = 5.39), (sheep, OR = 2.87) and (camels, OR = 9.08)], and in small herd size [(cattle, OR = 2.5), (sheep, OR = 4.59)] and large herd size (camels, OR = 2.55). In conclusion, *C. burnetii* infection is widespread among domestic ruminants, camels and horses of the study area. Determination of risk factors serve to indicates type of measures and strategies to be undertaken to reduce, control and prevent *C. burnetii* infection in domestic animals and thereby reducing human infection.

Keywords: Seroprevalence, *C. burnetii*, Cattle, Sheep, Goats, Camels, Horses, ELISA, Southeastern Algeria

1. INTRODUCTION

Q fever (query fever) is a zoonotic disease originally observed in abattoir workers in Australia (McCaul & Williams, 1981) and affect a wide range of hosts (humans and animals) (Heinzen et al., 1999). The causative agent, *Coxiella (C.) burnetii*, is a is an obligate intracellular bacterium that has an almost worldwide distribution with the exception of New Zealand (Kaplan & Bertagna, 1955; Hilbinket al., 1995).

Q fever is a polymorphic disease in humans with subclinic, acute and chronic forms (Angelakis & Raoult, 2010), with symptoms such as headache, myalgia or endocarditis, pneumonia and hepatitis (Angelakis & Raoult, 2010 ; Honarmand, 2012 ; Morroy et al., 2015). Pregnant women generally do not exhibit any clinical signs but their infection leads to obstetrical complications, spontaneous abortions and premature delivery (de Lange et al., 2014).

The bacterium has a reservoir in many wild and domestic mammals, birds and arthropods such as ticks. Clinical outcome of *C. burnetii* infection in domestic ruminants consists of abortion and stillbirths in sheep and goats (Barlow et al., 2007 ; Agerholm S. 2013), while it causes infertility and mastitis in cattle (Lang, 1990 ; OIE, 2016). However, the role of horses as a reservoir for C. burnetii has rarely been studied (Szymańska-Czerwińska et al., 2017 ; Ansel et al., 2020). No clinical signs are evidenced in non-pregnant animals.

When abortion occurs, ruminants shed bacteria in high numbers in birth products and to a lower extent with milk, vaginal mucus and feces or urine (Rodolakis et al., 2007), wich and can easily contaminate the environment (Morin & Raoult, 1999 ; Dijkstra et al., 2012).

Transmission of *C. burnetii* to humans is possible through the inhalation of contaminated aerosols or direct contact with animal excrements or with infected animals. Also, the possibility of infection by consumption of raw milk cannot be excluded (Signs et al., 2011).

In nature, arthropods such as ticks may play a role in the epidemiology of *C. Burnetii* because of their ability to harbour and transmit it trans-stadially and trans-ovarially to their descendants. Nevertheless, in livestock and humans, tick bite is an uncommon route of Coxiellosis (Sprong et al., 2012; Mancini et al., 2014).

Infectious abortion in domestic ruminants is a multi-etiologic process leading to significant losses in the livestock industry. Particular attention has been paid to most pathogens, such as *Brucella*, *Chlamydophila* or *Toxoplasma*, while others such as *C. burnetii* have not been systematically studied in abortion.

Serological surveys have been carried out in many countries to assess the distribution of *C. burnetii* in domestic ruminants. In some regions, cattle seem to be the main reservoir (Rodolakis et al., 2007) while in others goats (Schelling et al., 2003 ; Nusinovici et al., 2015; Klemmer et al., 2018) or sheep (Abdel-Moein & Hamza, 2017; Klemmer et al., 2018) are the main domestic reservoir. However, in other studies, serological surveys indicate that different species of domestic animals, such as camels and horses, may play an important role in the transmission cycle of *C. burnetii* (van Asseldonk et al., 2013; Horton et al., 2014; Benaissa et al., 2017; Ansel et al., 2020).

As Q fever does not present any specific symptoms, confirmation of the diagnosis is made by laboratory analyzes among which serology remains the most commonly used due to the ease of sample collection. In veterinary medicine, the ELISA test allows the detection of phase I and II antibodies, and because of its sensitivity, it is preferred over CFT and IFA (Stephen et al., 2017).

The epidemiological situation of Q fever in ruminants is poorly understood in Algeria. The few data available come from local and heterogeneous studies based on various sampling protocols and laboratory methods (Guatteo et al., 2011; OIE, 2016). Given the epidemiological role of ruminants and given the lack of reliable epidemiological data, conducting a study to better understand the epidemiological situation of Q fever in various animal species (cattle, sheep, goats, camels and horses) seemed to us to be appropriate.

Data on the prevalence of *C. burnetii* infection in these animal species are important to support risk assessments or decisions on preventive measures concerning public and animal health. This prompted us to carry out a cross-sectional survey of cattle, sheep, goats, camels and horses in three parts of South-East Algeria to determine the seroprevalence of *C. burnetti* infection in domestic animals, as well as to identify the main risk factors associated with the infection.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Study area

With an area of 2,381,741 square kilometers, Algeria is the largest country in Africa and the Mediterranean basin. Its southern part includes a big part of the Sahara. To the north, Atlas Tell forms with the Saharan Atlas, further south, two sets of parallel reliefs pointing east and between which are inserted vast plains and uplands. In fact, by type of livestock, it there are 26.88 million sheep, 4.9 million goats, 1.9 million cattle, 350.000 camels and 100.000 horses.

105 The study areas were chosen on purpose to represent three agroecological zones in
106 Algeria. These three zones called wilayates are situated in South East Algeria part :
107 Biskra, El-Oued and Ouargla.

108 Livestock production is widely dispersed in the region and the number of herds is
109 high. Semi-extensive production is predominant for all domestic animals, and it is
110 characterized by housing in winter months until early spring, at the time of delivery,
111 and extensive pasture the rest of the year.

112 *2.2. Animals and samples*

113 Cross-sectional study design was used. Different age and sex groups of cattle,
114 sheep, goats, camels and horses were included for this study. The study was conducted
115 from September 2018 to June 2020. Serological investigation was used to detect anti-*C.*
116 *burnetii* antibodies from blood serum collected from animals in the districts under
117 study.

118 Since there was no previous expected prevalence in the area, sample size was
119 calculated according to Thrusfield (2005) using an expected prevalence of 50% a
120 desired precision of 10% and with 95% level of confidence.

121 $N = (1.96)2\times \text{pexp}\ (1\text{-pexp})/d^2$

122 where N=number of sample size, pexp=expected prevalence, and d^2=Absolute
123 precision.

124 Hence, the minimum sample size was 98 for each species. Finally, 550 sheep, 276
125 beef cattle, 390 camels and 188 horses and 196 goats from 18, 18, 20 and 39 herds,
126 respectively, were surveyed. Sampling from horses was performed individually
127 (owned horses). The herd is considered seropositive when at least one animal from the
128 same herd has anti-*C. burnetii* antibodies. Totally 1600 samples were analyzed.

129 Information regarding associated risk factors was collected. A structured
130 questionnaire containing 10 variables potentially associated with *Coxiella burnetii*
131 seropositivity was developed using closed or open-ended questions at the time of
132 sampling such Individual animals data: animal age, sex, breed, history of abortion and
133 presence of ticks. General herd and management data: geographical location of herd,
134 herd size, husbandry system, contact with small ruminants, contact with others herds
135 and type of water supply.

136 The animals sampled in the study were older than one (1) year to avoid false
137 positive results due to maternal antibody cross reactions in the serological test used.
138 The estimated age of the animal was obtained from the farmer. Two age categories
139 were established for cattle, sheep and goats in relation to the age at first parturition,

young (1-3 years old) and adults (>3 years old), while for horses and camels, the age was classified in three groups (1-5, 5-10, > 10 years) and (1-3, 4-11, > 11 years), respectively. Breeds were reported only for cattle (local or imported), horses (Arab, Barbe ou Arab-Barbe) and camels (Tergui or Sahraoui).

Blood samples were collected from the jugular veins of sheep, goats, horses and camels and from the tail veins (*Vena caudalis mediana*) of cattle, using 10 ml vacutainer tubes (which contained no anti-coagulants or preservatives), as approved by the National Consultative ethnical committee four life sciences and health, kept overnight at room temperature and then centrifuged at 3000 rpm for 10 min to get serum. The serum was collected in 1.5 ml Eppendorf tubes and kept at −20 °C until serologically tested for the presence of anti-*C. burnetii* antibodies.

This study was carried out in strict accordance with the recommendations of the Algerian Network of Research Ethics Committees of the Agricultural Ministary, which complies with the international laws and regulations regarding ethical considerations in research. The comettees approved this research work. For purposes of this study all animal owners consented to sampling.

2.3. Serologic testing

Sera were tested for the presence of anti-*C. burnetii* antibodies by using the ID Screen® *C. burnetii* Indirect ELISA Multi-species (ID.VET. Innovative Diagnistics. Montpellier, France) according to manufacturer's recommendations and protocols. Sensitivity of this ELISA test reaches 100% whereas specificity was determined to be of 96% (manufacturer's data).

Results were expressed as optical density (OD); absorbance was read at 450 nm (wave length) with an EL-800 ELISA Plate reader (Biotek Instruments Inc., USA). Positive and negative controls were provided by the manufactured and used to validate each test.

Samples were considered positive if they had a value ≥ 40%; doubtful for values between 30% and 40% and negative if ≤ 30 %. This percentage was calculated as follows:

Percentage of positivity = 100 * OD of the sample - (NC OD / (PC OD - NC OD)).

The sensitivity and specificity of this ELISA test (100% and 97.8%, respectively (information provided by the manufacturer) were used to convert the apparent seroprevalence to the true seroprevalence using the formula developed by Rogan and Gladen (1978).

2.3. Statistical Analysis

Seroprevalence was calculated by dividing the number of animals possessing anti-*C. burnetii* antibodies against the total number of animals tested. Relationship of risk factors with dependent variable was primarily assessed using cross tabulation.

Univariable logistic regression analysis was performed and strength of association between risk factors and *C. burnetii* infection were evaluated with Chi-square tests. Multivariate logistic regression was conducted using all variables showing moderate statistical significance ($P < 0.25$) in a univariate analysis. The logistic regression model was developed in a stepwise forward approach using a Odd ratio test at each step (with $P < 0.05$ to enter and $P > 0.10$ to exit).

All statistical analyses were performed using the statistical software SPSS version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). In all analyses, two-tailed P values < 0.05 were considered as statistically significant.

3. RESULTS

The present seroepidemiological survey was based on field samples. It reflected the importance of studie on Q fever on regional basis from domestic animals spp. In south-eastern Algeria.

3.1. Seroprevalence

At least one seropositive animal was found in 75 of the 95 herds tested, so seroprevalence at the herd level was estimated at 78.95% (95% CI: 69.71%-85.94%).

Among the 75 farms analysed, 13/18 (72.22%; 95% CI: 49.13-87.5%) cattle farms, 18/18 (100%; 95% CI: 100-100%) sheep farms, 11/20 (55%; 95% CI: 34.21-74.18%) goat farms and 33/39 (84.62%; 95% CI: 70.27-92.75%) camel farms, showed one or more positive animals (Table 1). We considered these farms as "positive for *C. burnetii* infection". We considered the remaining farms as "negative", whose animals tested, were not reactive in the immunological test, even though we did not test the entire animal herd from such locations.

Overall individual seroprevalence at the animal level in the study area (03 wilayates of south-east Algeria) adjusted for sampling sizes and for test sensitivity and specificity, was 38.25% (612/1600, 95% CI: 35.9%, 40.66%).

We tested 1600 animals (550 sheep, 390 camels, 276 cattle, 196 goats and 188 horses) for the presence of antibodies to *C. burnetii* (Table 1). Camels were the most likely to be seropositive (50.51% [197/390; CI 95%: 45.57-55.45%] for *C. burnetii*, followed by sheep (43.45% [95% CI 39.37-47.63%]) and goats (38.78 % [95% CI 32.23-45.75%]). Cattle and horses were the least likely to be seropositive (24.28% [67/276; CI 95%: 19.59-29.66%] and 17.55% [33/188; CI 95%: 12.78-23-63%]), respectively (Table 2)

3.2. Risk factors

- ***3.1. For cattles***

Results for the univariate and multivariate analysis of individual-level risk factors for *C. burnetii* seroprevalence in cattle are summarised in Table 3.

Four factors were associated with seropositivity against *C. burnetii*: age group (P < 0.013), gender (P < 0.034), herd size (< 0.00001), and contact with other animals (< 0.0003). Individual seroprevalence was higher in females (27.86%) than in males (14.66%), in adult cattle (31.33%) than in youngs (13.64%), in small herd size (43.13%) than in large (12.34%) herd size and in and in cattle in close contact with other animals, mainly small ruminants (Table 2).

The seroprevalence recorded among cattle from each of the 03 wilayates forming the study area was 23.26%, 24% and 25.56% in Ouargla, Biskra and El-Oued, respectively (Table 2, Figure 1). Race, rearing system, spring water, presence of ticks, and location of farms were not significantly associated with seropositivity.

The four risk factors were simultaneously analysed in a logistic regression model to determine their relative contributions to *C. burnetii* seropositivity. In the final model, the four risk factors were associated with *C. burnetii* infection: age group, gender, contact with other animals and herd size.

A five times higher risk of infection was demonstrated for farms with small herd size compared to large farms (OR = 5.39, CI: 2.5-11.62, P = 0.00).

Regarding the age group and sex, adult cattle and females have two times greater risk of infection than young male bovines (OR = 2.89, CI: 1.53-4.46, P = 0.014 and OR = 2.25, CI: 1.1-4.57, P = 0.001, respectively). Also, cattle in close contact with other animals have a significantly higher risk (OR = 3.27, CI: 1.68–6.35, P = 0.014) of *C. burnetii* infection compared to those with are isolated.

3.2. For Sheep and goats

Results for the univariate and multivariate analysis of individual-level risk factors for *C. burnetii* seroprevalence in sheep are summarised in Table 4 and goats in Table 5.

In addition, the seroprevalence recorded in small ruminants in wilayates forming the study area was 42% in Biskra, 44% in El-Oued and 45.33% in Ouargla (Table 4, Figure 2) in sheep and 35.38% in El-Oued , 36.62% in Ouargla and 45% in Biskra (Table 5, Figure 3) in goats.

Factors associated with seropositivity in univariate analysis for both sheep and goats, were age group (P < 0.0001 for both), rearing system (P < 0.0003 and 0.0004,

respectivelt) and contact with other animals (P < 0.00001 and 0.009 respectively). While, female sheep (54.82%, P < 0.033) and small herd size (57.34%, P < 0.00001) were found associated risk factors only for sheep and presence of ticks only in goats (46.01%, P < 0.015).

Results of multivariate logistic regression analysis indicates that the potential risk factors for both sheep and goat related to age group, rearing system and contact with other animals revealed that the likelihood of *C. burnetii* infection was two times higher in adult sheep and four times higher in adult goat (OR = 2.87, CI: 2.01–4.09, P = 0.011 and OR = 4.58, CI: 2.01–10.42, P = 0.0024, respectively) and two times higher in extensive system for both (OR = 2.13, CI: 1.35–2.76, P = 0.0015 and OR = 2.93, CI: 1.61–5.55, P = 0.0005, respectively) when compared with young and semi-intensive system respectively.

The multivariate logistic regression showed that for sheep the likelihood of *C. burnetii* infection was four times higher in small herd size compared to large farms (OR = 4.59, CI: 2.87–7.38, P = 0.0015), and for goat the presence of ticks increases two times the risk of *C. burnetii* infection (OR = 2.1, CI: 1.15–3.82, P = 0.027)

However, there is no difference in the prevalence of infected animals according to gender, farm locations and water source

- ***3.3. For camels***

Results for the univariate and multivariate analysis of individual-level risk factors for *C. burnetii* seroprevalence in camels are summarised in Table 6.

Five factors including age (P=0,00001), gender (P=0,00001), herd size (P=0,00008), contact with other animals (P=0,00001) and presence of ticks (P=0,00001) were associated with sropositivity against *C. burnetii*.

Individual prevalence was significantly higher in camels >11 years old (65.55%) than in camel <3 years (17.33 %), in females (60.44 %) than in males (32.85%) (p < 0.05) and. Seropositivity was higher frequent among those who reported with presence of ticks. Whereas there was no difference in serprevalence of Q fever among breeds (P > 0.05). Also, no geographical regions were found to be predictive of seropositivity against *C. burnetti* among camels. No other significant differences were seen for the other risk factors, including rearing system, water source, and contact with small ruminants.

The results of multivariate logistic regression analyzes showed that the five variables are found in the final model: (1) age category, (2) gender, (3) herd size, (4) presence of ticks ad (5) contact with other animals.

Seroprevalence increased progressively with age (OR = 9.08, 95% CI = 4.63–17.78, P = 0.0001), in femeles (OR = 3.12, 95% CI = 1.01–4.81, P = 0.0022). Seropositivity of camels reared on large herds was two times higher (OR = 2.55, 95% CI = 1.58–19.59, P = 0.002) than those from small herds. The odds ratio for presence of ticks in the model shows that the infection is nearly 4.29 times higher in animals had ticks present on their bodies at the time of sampling, and three times higher in camels in contact with other animals (OR = 3.06, 95% CI = 2–4.68, P = 0.0012).

- ***3.4. For horses***

Results for the univariate and multivariate analysis of individual-level risk factors for *C. burnetii* seroprevalence in horses are summarised in Table 7.

Four factors were associated with seropositivity against *C. burnetii*: age group (P < 0.00001), contact with small ruminants (P < 0.0164), presence of ticks (P < 0.029) and geographical regions or wilayates (< 0.00001). Individual seroprevalence was higher in horses between 5 and 10 years old (31.5%) than in horses < 5 years (5.5%), in horses in contact with other animals (22.22%) than in horses living alone (8.06), in horses had ticks present on their bodies at the time of sampling (21.95%) than in horses without ticks (9.23) and in Biskra (36.76) (Table 7).

The four risk factors were simultaneously analysed in a logistic regression model to determine their relative contributions to *C. burnetii* seropositivity. In the final model, the four risk factors were associated with *C. burnetii* infection: age group, contact with other animals, presence of ticks and geographical regions.

Regarding the age group, a seven times higher risk of infection was demonstrated for horses aged between 5-10 years old (OR = 7.82, CI: 2.21–27.7, P = 0.00001) compared to other age group.

The potential risk factor related to the presence of ticks indicated that *C. burnetii* infection was higher in horses that had ticks present on their bodies at the time of sampling (OR = 2.77, CI: 1.08–7.1, P = 0.021). Also, horses in close contact with other animals have a significantly higher risk (OR = 3.26, CI: 1.19–8.91, P = 0.012) of *C. burnetii* infection compared to those with are isolated.

4. DISCUSSION

The present study provided a better understanding of Q fever and revealed the widespread presence of *C. burnetii* infection in domestic ruminants, camels and horses in Southeastern Algeria. The presence of anti-*Coxiella* antibodies has been highlighted in farm animals in all the provinces involved in the study, indicating extensive contamination by the pathogen. The prevalence of *C. burnetii* infection in domestic

ruminants has gained increasing interest in recent years due to its widespread availability, environmental stability, non-specific nature of the symptoms or clinical signs, and low infective dose, it is considered a potential bioterrorist agent (Maranzoni *et al.*, 2013)

During the last decades, only a few cases of this infection in humans and animals were reported in Algeria (Dechicha et al., 2010; Yahiaoui et al., 2013; Agag et al., 2016; Khaled et al., 2016; Benaissa et al., 2017; Bellabidi et al., 2020; Menadi et al., 2020), and thus the data are insufficient.

Small ruminants are the most important livestock in the country. Therefore, it is not surprising that sheep were the primary source of the Q fever outbreaks in Algeria, whereas in general, there are considered to be the main source of infection for humans (Chmielewski and Tylewska-Wierzbanowska, 2013 ; Hireche et al., 2020). The seroprevalence among domestic ruminants herds in this study was significantly higher than reported in some survey (Jodełko et al., 2015; Szymańska-Czerwińska, M. et al., 2017). The cause of increase of seroprevalence has not yet been determined, but we suggest that it may be related to differences in diagnostic method. Several papers reported that some ELISA tests might show positive results in the case when the serum contains low titers of antibodies specific for phase II *C. burnetii* antigens (Kittelberger et al., 2009; Emery et al., 2012; Szymańska-Czerwińska et al., 2016;). Out of tested domestic ruminants in our study, 100% of sheep herds, 55% of goat herds, 72.22% of cattle herds and 84.62% of camels herds were seropositive. It is impossible to compare this results with data from previous years and studies because there are only a few reports limited to the provinces (Cisak et al., 2003; Kneblewski et al., 2017; Bellabidi et al., 2020; Menadi et al., 2020).

The high seroprevalence of *C. burnetii* infection at individual level in cattle (24.28%), sheep (43.45%), goats (38.78%), camels (50.51%) and a significantly lower one in horses (17.55%) in this study may reflect a high level of environmental contamination and widespread distribution of the pathogen on farms in the study area. Domestic ruminants are the primary animal reservoirs of *C. burnetii*. Livestock seroprevalence registered in domestic ruminants in our study (38.25%) is high compared to the previously reported value in Algeria (Dechicha et al., 2010; Yahiaoui et al., 2013; Agag et al., 2016; Khaled et al., 2016; Benaissa et al., 2017; Bellabidi et al., 2020; Menadi et al., 2020), 19.3% in Egypt (Nahed and Khaled, 2012 ; Klemmer et al., 2018), 24% in Soudan (Hussien et al., 2012), 15% in Morocco (Benkirane et al., 1990) and 12% in Tunisia (Rekiki et al., 2005).

This result could be explained by the fact that agricultural soils can be heavily contaminated by *C. burnetii*, as has been shown in many studies (Khaled et al., 2016; Pexara et al., 2018). Q fever is an airborne disease and inhalation of infected aerosols

and dust is the main route of infection of domestic ruminants (Tissot-Dupont *et al.* 2004). Also, ruminants may become infected by ingestion of contaminated pastures, hay and straw (Maurin and Raoult 1999). These agreements can be attributed to grazing systems where many herds graze daily. It is likely that *C. burnetii* contaminated manure plays a role on the maintenance of infection in animal populations (Rekiki, 2005). As a result, the risk of contact with contaminated feed and pasture during the grazing season was high in herds of animals.

For cattle, other studies conducted in Algeria reported a prevalence ranging from 11.36% to 22% in healthy cows (Khaled et al., 2016; Menadi et al.; 2019), while a prevalence of 44.9% was reported in cows having abortions in Italy (Capuano et al., 2001 ; Khelili et Sakhaee, 2009 ; Barlozzari et al., 2020). This result is consistent with the different exposures to this pathogen apparently occurred, considering the cattle breeding scheme adopted in the study area.

If we compare our finding with the other found in the available reports on cattle infection in Algeria (Dechicha et al., 2010; Yahiaoui et al., 2013; Agag et al., 2016; Khaled et al., 2016; Benaissa et al., 2017; Bellabidi et al., 2020; Menadi et al., 2020), it may seem that the prevalence has increased considerably. However, some of the differences in the reported data can result from: (1) the sample size, because of the small sample sizes tested in these studies, data are not representative, and the comparison of the results is not objective, (2) the relatively wide geographic coverage of this study, which includes several wilayates of southeastern Algeria, (3) the animal management practices and (4) Differences in the serological methods used for detecting the infection. Indeed, this difference may be due to the sensitivity and specificity of the different serological methods applied.

Throughout the world, data on the seroprevalence in cattle show great variation, ranging virtually from 0 to 99% [15], in Europe, from 2 to 92% [3] and in North Africa, from 10 to 37% [12].

The seroprevalence of *C. burnetii* infection in domestic ruminants observed in this study is comparable with the reported seroprevalence in some countries from the Northern coast of the Mediterranean basin, where, cattle, goats, and sheep are considered the major reservoir of *C. burnetii* related to human infections.

Similarely to cattle, data on sheep and goat *C. burnetii* infection vary widely. The observed seroprevalence of *C. burnetii* infection in sheep, goat and cattle in this study (43.45%, 38.78% and 24.28% respectively) is higher than reported by Khaled et al. (2016), Rahal et al. (2012) and Yahiaoui et al. (2013) (12.2%, 19%, and 26.08%) in Algerian provinces.

Compared to surrounding countries, 11.8% was reported by Barkallah et al. (2018) in sheep of central-eastern Tunisia and 15.3% observed in Morocco by Benkirane et al. (2015). These authors have found respectively 20.21% and 54% of their flocks to be positive. In sub-Saharan neighbouring countries, the animal seroprevalence was found to be 21.5% in Mali and 2.55% in Niger (Sidibe et al., 2013; Zecchini et al., 2008)

Serological studies performed on livestock in Madrid indicated that up to 76.6% of goats and 8.8% of cattle had anti–*C. burnetii* Ig. The investigations in livestock revealed that in Northern Spain, 3% of ovine carried *C. burnetii* (Opporto et al., 2006). Other investigations reported the highest *C. burnetii* seroprevalence for sheep (31.5%), followed by goat (22.4%) and cattle (5.6%), respectively (Carballedo et al., 2008). Serosurvey of *C. burnetii* in ruminant in Southern Italy also showed a very high seroprevalence of 73.6% in farm sheep (Villari et al., 2018). A serosurvey in Slovenia indicated that 46% of cattle and 36% of sheep were exposed to *C. burnetii* (Knap et al., 2019). A recent serosurvey performed in Cyprus indicated that many farm animals had been in contact with *C. burnetii* including 48.2% of goats, 24% of bovines, and 18.9% of sheep (Psaroulaki et al., 2006). In Bosnia and Herzegovina a serosurvey from farm cattle indicated that 8.8% of animals were exposed to *C. burnetii* (Cekani et al., 2008). In Turkey, exposed animals to *C. burnetii* varies widely with species and geographic location (Kilic et al., 2005). Altogether, these data strengthen the hypothesis that animals Q fever epidemics in the countries of the Northern coast of the Mediterranean basin found their origin in sheep and/or goats mainly.

Comparison of data between countries needs standardized tests, procedures and sample sizes of the animal populations under investigation. However, it should be noted that data from different studies are not directly comparable due to variability in the sampling strategy, in the type of method employed for the testing, and in the protocol of analysis. Therefore, caution must be used in comparing data obtained in the same species if tested with different methods.

The variations in the overall prevalence observed in the current study and the above studies could be due to differences in the access of domestic ruminants to contaminated feed and water, the climatic variation and the diagnostic techniques used. Also, many studies had established a causative link of Q Fever and the geographical location (Asadi et al., 2014; Keyvani Rad et al., 2014). According to Barkallah et al. (2018), the likelihood to have a positive animal is higher in rural than in urban areas in relation to the undeveloped livestock farming practices and deficient hygiene. This is consistent with our findings and may explain in part the disparities we have recorded between the different municipalities.

In this cross-sectional study, the observed individual seropositivity for *C. burnetii* infection in camels (50.51%) falls within the limits previously reported for camels,

which ranged in Ethiopia from a low of 18.6% (Browne et al. 2017) to a high of 90% (Gumi et al. 2013). A serosurvey performed by Benaissa et al. (2017) in south Algeria revealed that 71.2% of dromedary camels had circulating *C. burnetii* Ig (Benaissa et al., 2017). These results corroborate those from another studies that reported variations between countries. Prevalence of Q fever antibodies was ranging from 28.7% to 63.6% in Iran (Pirouz et al. 2015 ; Mohabbati et al., 2017), 62% and 51.5% in Saudi Arabia (Hussein et al. 2008 and 2015, respectively), 66% in Egypt (Soliman et al. 1992) and 80% in Chad (Schelling et al. 2003). These results clearly established. Many questions remain unanswered regarding the origins of the high prevalence of anti–C. burnetii Ig in dromedary camels, the ways by which camels become infected, and their role as reservoir in transmission of *C. burnetii* to other ruminants and/or humans. These results clearly established that there is a wide disparity of seroprevalence of C. burnetii between camels and other species; the camel seroprevalence is the highest among all ruminant species (Browne et al. 2017; DePuy et al. 2014). Genetic susceptibility of camels to *C. burnetti* infection may explain the high prevalence of coxiellosis in camels (Gumi et al. 2013), but future studies will be necessary to delineate the role of genetic susceptibility as a contributing factor.

The significant role of ruminants as a reservoir and shedders of C. burnetii is well known (Mertens et al., 2017). In contrast, knowledge of infections in horses is limited, and usually, these animals are not considered to be a potential source of this bacteria, because the observed seroprevalence is lower to that (10 % - 29 %) reported in Cattle (Dechicha et al., 2010; Agag et al., 2016; Khaled et al., 2016; Menadi et al., 2020), (71 %-75 %) in dromedaries (Benaissa et al., 2017; Bellabidi et al., 2020) and (14 % -23%) in small ruminants (Yahiaoui et al., 2013; Khaled et al., 2016).

Seroprevalence of *C. burnetii* found in horses (17.55%) is comparable to the pooled seroprevalence (16%-18%) estimated throughout different areas of the word (Marenzoni et al., 2013). Higher rates, were reported using molecular tests (42.2%) that was recorded in Croatia (Račić et al., 2014) and a 7.7% one was recorded in aborted or non-aborted placenta in Netherlands (Roest et al., 2013). Lower rates, were given, via the use of complement fixation test in blood (0.05%) in Denmark (Agerholm et al., 2015) and by real-time PCR in aborted fetuses in France (1.5%) (Leon et al., 2012). It remains difficult to compare our results with other serological surveys conducted on horses (Agerholm et al., 2015; Desjardin et al., 2018) due to heterogeneity in terms of specificity and sensitivity of the serological methods used (complement fixation, seroagglutination and diverse ELISA tests).

In univariate analyses, the overall difference between male and female for *C. burnetii* was significant ($p<0.05$) for all species of the study, except horses. Many studies had established a causative link of Q Fever and the geographical location (Asadi et al., 2014;

Keyvani Rad et al., 2014; Hireche et al., 2020). According to Barkallah et al. (2018), the likelihood to have a positive animal is higher in rural than in urban areas in relation to the undeveloped livestock farming practices and deficient hygiene. In contrast, a study on farm animals from our study area (Biskra, El-Oued et Ouargla) showed remarkably high seroprevalences in all species of the study, except horses, where location farm was not statistically significat. This difference could be explained by the high domestic ruminants and camels density of this rural region and the fact that infected small ruminants may shed bacteria in high numbers (Dijkstra et al., 2012, Abdel-Moein et al., 2017).

According to logistic regression, this study indicates that in addition to adult age group, small herd size, female, and close contact with other animals are the main risk factors for domestic animals infection. This result was in agreement with the finding of almost all studies throughout the world. This discrepancy in prevalence between authors can be due to many risk factors such as the presence of tick vectors, climatic conditions, variation in temperature and humidity in these areas, management practices, control measures, presence of infected animals, and size of samples across the different study areas.

Small herd size is considered a major risk factor in this study in cattle and sheep ($p<0.00001$). The domestic animals farm managements in these areas can describe this. In Algeria, small herds are found on farms managed traditionally, because: (1) The livestock animals are in close contact, hence the ease of transmission between animals and which has access to animal barns and feed storage, (2) Animals graze frequently and the transition from intensive to extensive and vice versa was done daily, (3) The lack application of zoo-hygienic measures including organized feeding, cleaning, etc. many studies in livestock were extensively reviewed by Belarouzi et al., 2020. However, in camels, which are the large size of the herd is the most implicated in their infection. In our study, the risk of having at least one animal with detectable antibodies against *C. burnetii* was more two times higher in herds with more than 39 heads. This result is consistent with the hypothesis that animals from larger herds were more likely to come into contact with infected individuals. In particular, an increasing animal density could result in a higher probability of being directly exposed to *C. burnetii* during the deliveries (Abdullah et al., 2019).

Antibodies against *C. burnetii* were detected in cattle, sheep and goat from an extensive farming system with 28.57%, 49.28% and 49.54% prevalence at animal-level, respectively. Recent surveys carried out on healthy sheep and goat in northwest Italy and in Sicily reported 16.3% and 18.0% individual prevalence respectively (Rizzo et al., 2016 ; Villari et al., 2018).

The ages of the 276 cattle, 550 sheep, 196 goats, 390 camels and 188 horses were analysed for the association with *C. burnetii* seroprevalence. The seroprevalence of *C. burnetii* antibody was high in adults (31.33% cattle, 54.82% sheep, 46.57% goats, 65.55% camels and 31.5% horses) than in young animals (13.64% cattle, 29.72% sheep, 16% goats, 17.33% camels and 5.5% horses). Statistically significant variation was observed among them. Multivariable logistic regression analysis showed that the likelihood of acquiring infection was higher in adult [(cattle: OR = 2.89, CI: 1.53–8.46; P = 0.014) (sheep: OR = 2.87, CI: 2.01–4.09; P = 0.0014), (goats: OR = 4.58, CI: 2.01–10.42: p = 0.0024), (camels: OR = 9.08, CI: 4.63–17,78; P = 0.00001) and (Horses: OR = 7.82, CI: 2.21–27.7; P = 0.0001)] than in young cattle, sheep goats, camels and horses, respectively. This finding is relatively similar to Hireche et al. (2019); Abdullah et al. (2019) and Villari et al. (2018). Seroprevalence of *C. burnetii* antibody increases with age in all animal species of this study. This could be attributed to exposure of animals to the *C. burnetii* infection in the environment for longer period than the younger ones (Abdullah et al., 2019).

With regard to sex risk factor, the study showed that the seroprevalence of anti-*C. burnetii* antibody is higher in females than in males. Multivariable logistic regression analysis revealed that the likelihood of acquiring infection was higher in females than in males cattle, sheep and camels [(cattle: OR = 2.25, CI: 1.1–4.57: p = 0.001), (sheep: OR = 1.47, CI: 1.03–2.1; P = 0.001) and (camels: OR = 3.12, CI: 2.01–4.81; P = 0.0001)]. This result is in agreement with those previously reported from Hireche et al. (2020), Szymańska-Czerwińska et al. (2017) who reported a higher seroprevalence in females. In contrast, Dechicha et al. (2010), Abdullah et al. (2019) observed that higher seroprevalence in males than in females. The increased sensitivity of the females may be associated with a lower immunological resistance during certain periods of their lives (Klemmer et al., 2018), as the stress of lactation and pregnancy because of hormonal differences, causing immunosuppression may expose domestic animals to the *C. burnetii* infection (Belarouzi et al., 2020).

5. Conclusion

C. burnetii infection is widespread among cattle, sheep, goats, camels and horses of the study area. Determination of risk factors serve to indicates type of measures and strategies to be undertaken to reduce, control and prevent *C. burnetii* infection in domestic animals and thereby reducing human infection.

Author Contributions: M-C.A, AS and A-O.K. conceived the study design, participated in the coordination and management of the study and participated in field study. M-C.A, B.K. and A.S carried out laboratory examinations. and A-O.K, A.S, M-CA, A.S and B.K. participated in data analysis and interpretation. A-O.K. drafted the

manuscript. A-O.K, A.S, M-CA, A.S and B.K revised the manuscript in response to reviewers' helpful suggestions. All authors read and approved the final manuscript.

Funding: This study was supported by the Ministry of Higher Education and Scientific Research in Algeria and carried out within the High National Veterinary School of Algiers.

Acknowledgments: The authors thank the Algerian Ministry of Higher Teaching and Scientific Research for contributing to her PhD training.

Conflicts of Interest: We declare that we have no conflict of interest related to this work.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abdel-Moein KA, Hamza DA. The burden of Coxiella burnetii among aborted dairy animals in Egypt and its public health implications. Acta tropica. 2017; 166:92–5. Epub 2016/11/16. https://doi.org/10.1016/j. actatropica.2016.11.011 PMID: 27845064.
- Abdullah HHAM, Hussein HA, Abd Ei-Razik KA, Barakat AMA, Soliman YA. Q fever: a neglected disease of camels in Giza and Cairo Provinces Egypt. *Vet World.* (2019) 12:1945–50. doi: 10.14202/vetworld.2019.1945-1950
- Abdullah HHAM, Hussein HA, Abd El-Razik KA, Barakat AMA, Soliman YA (2019) Q fever: A neglected disease of camels in Giza and Cairo Provinces, Egypt, Veterinary World, 12(12): 1945-1950.
- Anne TOURATIER (GDS France) d'après la fiche élaborée en septembre 2010 sous la coordination de GDS Rhône-Alpes en collaboration avec les GTV Rhône-Alpes et VetAgro-Sup / Financement Union Européenne-FEADER, Région Rhône-Alpes et GDS Rhône-Alpes
- Barlozzari G, Sala M, Iacoponi F, Volpi C, Polinori N, Rombolà P, Vairo F, Macrì G, Scarpulla M (2020). Cross-sectional serosurvey of Coxiella burnetii in healthy cattle and sheep from extensive grazing system in central Italy. Epidemiology and Infection 148, e9, 1–8. https://doi.org/10.1017/ S0950268819002115

- Benaissa MH, Ansel S, Mohamed-Cherif A, Benfodil K, Khelef D, Youngs CR, et al. Seroprevalence and risk factors for *Coxiella burnetii*, the causative agent of Q fever in the dromedary camel (*Camelus dromedarius*) population in Algeria. *Onderstepoort J Vet Res.* (2017) 84:a1461. doi: 10.4102/ojvr.v84i1.1461

- Benkirane A, Jabli N, Rodolakis A (1990) Frequency of abortion and seroprevalence of the principal diseases causing ovine infectious abortion in the area of Rabat (Morocco). Ann Rech Vet 21: 267–273. Rekiki A, Thabti F, Dlissi I, Russo P, Sanchis R, et al. (2005) Seroprevalence survey of major infectious abortive diseases in small ruminants in Tunisia. Rev Med Vet (Toulouse) 156: 395–401.

- Benkirane A, Jabli N, Rodolakis A. 1990. Fréquence d'avortement et séroprévalence des principales maladies infectieuses abortives ovines dans la région de Rabat (Maroc). Annales de Recherches Vétérinaires, INRA Editions, 1990, 21 (4), pp.267-273

- Berthová L, Slobodník V, Slobodník R, Olekšák M, Sekeyová Z, Svitálková Z, Kazimírová M, Špitalská E. 2016. The natural infection of birds and ticks feeding on birds with Rickettsia spp. and Coxiella burnetii in Slovakia. Exp Appl Acarol. 2016 Mar;68(3):299-314. doi: 10.1007/s10493-015-9975-3.PMID: 26477038

- Capuano F, Landolfi MC and Monetti DM (2001) Influence of three types of farm management on the seroprevalence of Q fever as assessed by an indirect immunofluorescence assay. Veterinary Record 149, 669–671. 21.

- Carballedo AD, Olmeda AS, Díez de Tejada Martín P, Jado I, Díez A, Blanco J, et al. Seroprevalence of Coxiella burnetii in ruminants from central Spain. Abstr P074. In: 5th Int Meet Rickettsiae and Rickettsial Dis. Marseille (2008) p. 60–61.

- Cekani M, Papa A, Kota M, Velo E, Berxholi K. Report of a serological study of *Coxiella burnetii* in domestic animals in Albania. *Vet J.* (2008) 175:276–8. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.01.005

- Dijkstra F, van der Hoek W, Wijers N, Schimmer B, Rietveld A, Wijkmans CJ, et al. The 2007–2010 Q fever epidemic in The Netherlands: characteristics of

notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. FEMS immunology and medical microbiology. 2012; 64(1):3–12. Epub 2011/ 11/10. https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2011.00876.x PMID: 22066649.

- Hussein MF, Alshaikh M, Gad El-Rab MO, Aljumaah RS, Gar El Nabi AR, Abdel Bagi AM. Serological prevalence of Q fever and chlamydiosis in camels in Saudi Arabia. *J Anim Vet Adv.* (2008) 7:685–8. Available online at: https://medwelljournals.com/abstract/?doi=javaa.2008.685.688

- Hussein MF, Alshaikh MA, Al-Jumaah RS, GarelNabi A, Al-Khalifa I, Mohammed OB. The Arabian camel (*Camelus dromedarius*) as a major reservoir of Q fever in Saudi Arabia. *Comp Clin Pathol.* (2014) 215:887–92 doi: 10.1007/s00580-014-2002-y

- Hussien MO, ElFahal AM, Enan KA, Taha KM, Mohammed MS, et al. (2012) Seroprevalence of Q fever in goats in the Sudan. Vet World 5: 394–397.

- Janati Pirouz H, Mohammadi G, Mehrzad J, Azizzadeh M, Nazem Shirazi MH. Seroepidemiology of Q fever in one-humped camel population in northeast Iran. *Trop Anim Hlth Prod.* (2015) 47:1293–8. doi: 10.1007/s11250-015-0862-z

- Khalili M and Sakhaee E (2009) An update on a serologic survey of Q fever in domestic animals in Iran. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 80, 1031–1032.

- Kilic S, Pasa S, Babur C, Ozlem MB. Investigation of *Coxiella burnetii* antibodies in sheep in Aydin region, Turkey. *Rev Med Vet.* (2005) 156:336–40.

- Klemmer J, Njeru J, Emam A, El-Sayed A, Moawad AA, Henning K, et al. (2018) Q fever in Egypt: Epidemiological survey of Coxiella burnetii specific antibodiesin cattle, buffaloes, sheep,goats and camels. PLoS ONE 13(2) : e0192188.https:// doi.org/10.1371/journal.pone.0192188

- Klemmer J, Njeru J, Emam A, El-Sayed A, Moawad AA, Henning K, et al. (2018) Q fever in Egypt: Epidemiological survey of Coxiella burnetii specific

antibodies in cattle, buffaloes, sheep, goats and camels. PLoS ONE 13(2): e0192188. https:// doi.org/10.1371/journal.pone.0192188

- Knap N, Zele D, Glinsek-Biskup U, Avsic-Zupanc T, Vengust G. The prevalence of *Coxiella burnetii* in ticks and animals in Slovenia. *BMC Vet Res.* (2019) 15:368. doi: 10.1186/s12917-019-2130-3

- Marenzoni, M.L., Stefanetti, V., Papa, P., Proietti, P.C., Bietta, A., Coletti, M., Passamonti, F., Henning, K., 2013. Is the horse a reservoir or an indicator of Coxiella burnetii infection ? Systematic review and biomolecular investigation. Vet. Microbiol. 167, 662–669.

- Mohabbati Mobarez A, Bagheri Amiri F, Esmaeili S. Seroprevalence of Q fever among human and animal in Iran: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* (2017) 11:e0005521. doi: 10.1371/journal.pntd.0005521

- N Ghanem-Zoubi , M Paul. 2020.Q fever during pregnancy: a narrative review. Clin Microbiol Infect Jul;26(7):864-870. doi: 10.1016/j.cmi.2019.10.024.

- Nahed HG, Khaled AAM (2012) Seroprevalence of Coxiella burnetii antibodies among farm animals and human contacts in Egypt. J Am Sci 8: 619–621.

- OlivierDuron, KarimSidi-Boumedine, ElodieRousset, SaraMoutailler, ElsaJourdain. 2015. The Importance of Ticks in Q Fever Transmission : What Has (and Has Not) Been Demonstrated?. Trends in Parasitology. (31), issue (11).536-552

- Opporto B, Barandika JF, Hurtado A, Aduriz G, Moreno B, Garcia-Perez AL. Incidence of ovine abortion by Coxiella burnetii in Nothern Spain. Ann N Y Acad Sci. (2006) 1078:498–501. doi: 10.1196/annals.1374.095

- Pexara A, Solomakos N, Govaris A. 2018. Q fever and seroprevalence of Coxiella burnetii in domestic ruminants. Veterinaria Italiana 2018, 54 (4), 265-279. doi: 10.12834/VetIt.1113.6046.3

- Psaroulaki A, Hadjichristodoulou C, Loukaides F, Soteriades E, Konstantinidis A, Papastergiou P, et al. Epidemiological study of Q fever in humans, ruminant

650 animals, and ticks in Cyprus using a geographical information system. *Eur J*
651 *Clin Microbiol Infect Dis.* (2006) 25:576–86. doi: 10.1007/s10096-006-0170-7

652 • Raoult, D., Fenollar, F., Stein, A. Q fever during pregnancy : diagnosis
653 treatment, and follow-up. Arch. Intern. Med., 2002, 162(6), 701-704.

654 • Rizzo F et al. (2016) Q fever seroprevalence and risk factors in sheep and goats
655 in northwest Italy. Preventive Veterinary Medicine 130, 10–17.

656 • Sprong H, Tijsse-Klasen E, Langelaar M, De Bruin A, Fonville M, Gassner F,
657 Takken W, Van Wieren S, Nijhof A, Jongejan F, Maassen CB, Scholte EJ, Hovius
658 JW, Emil Hovius K, Spitalská E, Van Duynhoven YT. 2012. Prevalence of
659 Coxiella burnetii in ticks after a large outbreak of Q fever Zoonoses Public
660 Health. 2012 Feb;59(1):69-75. doi: 10.1111/j.1863-2378.2011.01421.x. Epub 2011
661 Jun 28.PMID: 21824373

662 • STEIN A, RAOULT, D. Q fever during pregnancy : a public health problem in
663 southern France. Clin. Infect. Dis., 1998, 27(3), 592-596

664 • Tissot-Dupont H., Amadei M.A., Nezri M. & Raoult D. 2004. Wind in
665 November, Q fever in December. Emerg Infect Dis, 10, 1264-1269.

666 • Villari S, Galluzzo P, Arnone M, Alfano M, Geraci F, Chiarenza G.
667 Seroprevalence of *Coxiella burnetii* infection (Q fever) in sheep farms located in
668 Sicily (Southern Italy) and related risk factors. *Small Rumin Res.* (2018) 164:82–6
669 doi: 10.1016/j.smallrumres.2018.05.006

670 • Thrusfield, M. Veterinary Epidemiology; Thrusfield M. Veterinary
671 epidemiology. 3rd ed. London: Blackwell Science Ltd; 2005. 227–47

672

673 **Table 1:** Seroprevalence of *C. burnetii* infection in domestic animal among the 75 farms analysed

674

Herd Level				
Species	*N**	No. of positive	Percentage (%)	95% CI
Cattle	18	13	72.22	49.13-87.50
Sheep	18	18	100	100-100
Goat	20	11	55	34.21-74.18
Camels	39	33	84.62	70.27-92.75
Horses	/	/	/	/
Total	95	75	78.95	69.71-85.94

681

682

683 No.: number; *N**: number of herd tested; CI: Confidence Interval

684

685

686 **Table 2:** Seroprevalence of *C. burnetii* infection in domestic animal

		Animal level					
Variables		*N*	No. of positive	Percentage (%)	95% CI	Odd Ratio	P-value
Species	Cattle	276	67	24.28	19.59-29.66	1.51	0.00001
	Sheep	550	239	43.45	39.37-47.63	3.61	
	Goat	196	76	38.78	32.23-45.75	2.97	
	Camels	390	197	50.51	45.57-55.45	4.79	
	Horses	188	33	17.55	12.78-23.63	Ref	
Total		1600	612	38.25	35.90-10.66		

687

688

689

690

691

692

693

694

695

696

697

698 **Table 3:** Analysis of risk factors related to *C. burnetii* seroprevalence in cattle at animal level (*n = 276*)

Variables		N	No. of positive	Percentage (%)	95% CI	*P-value*	OR (95% CI)	*P-value*
Age group	Young	110	15	13.64	8.44 – 21.29	0.01316*	Ref	
	Adult	166	52	31.33	24.76 – 38.74		2.89 (1.53-5.46)	0.014*
Gender	Male	75	11	14.66	8.39 – 24.38	0.03430*	Ref	
	Female	201	56	27.86	22.12 – 34.43		2.25 (1.1-4.57)	0.001*
Breed	Imported	146	36	24.66	18.38 – 32.24	0.98699		
	Local	130	31	23.85	17.34- 31.86			
Rearing system	Semi-Intensive	129	25	19.38	13.49 – 27.05			
	Extensive	147	42	28.57	21.89 – 36.35	0.97020		
Herd size (head)	Small (< 20)	102	44	43.13	33.95 – 52.83		5.39 (2.5 – 11.62)	
	Medium (20-50)	93	13	13.98	08.35 – 22.46	0.00001*	1.15 (0.48 – 2.79)	0.003*
	Large (> 50)	81	10	12.34	06.85 – 21.26		Ref	
Water Source	Well	156	37	23.71	17.73 – 30.97	0.8054		
	Lakes	120	30	25	18.11 – 33.44			
Contact animals	Yes	171	54	31.58	25.08 – 38.89	0.00003*	3.27 (1.68 – 6.35)	
	No	105	13	12.38	07.38 – 20.04		Ref	0.013*
Presence of ticks	Yes	169	47	27.81	21.61 – 35	0.08514		
	No	107	20	18.69	12.44 – 27.11			
Region (farm location)	Biskra	100	24	24	15.86 – 28.45			
	El-Oued	90	23	25.56	17.67 – 35.44	0.93566		
	Ouargla	86	20	23.26	15.59 – 33.21			

699 N: number of animals tested; No.: number; CI: Confidence Interval; OR: odds ratio; *: significant

700

701

702 **Table 4:** Analysis of risk factors related to *C. burnetii* seroprevalence in sheep at animal level (*n = 550*)

Variables		N	No. of positive	Percentage (%)	95% CI	*P-value*	OR (95% CI)	*P-value*
Age group	Young	249	74	29.72	24.39 – 35.67	0.0001*	Ref	
	Adult	301	165	54.82	49.17 – 60.34		2.87 (2.01 – 4.09)	0.011*
Gender	Male	200	75	37.5	31.09 – 44.38	0.03320*	Ref	
	Female	350	164	46.85	41.69 – 52.09		1.47 (1.03 - 2.1)	0.001*
Rearing system	Semi-Intensive	347	171	49.28	44.06 – 54.52	0.00031*	2.13 (1.35 – 2.76)	0.0015*
	Extensive	203	68	33.5	27.36 – 40.24		Ref	
Herd size (head)	Small (< 20)	286	164	57.34	51.55 – 62.94	0.00001*	4.59 (2.85 – 7.38)	0.002*
	Medium (20-50)	136	46	33.82	26.41 – 42.12		1.74 (1.01 – 3.01)	
	Large (> 50)	128	29	22.66	16.26 – 30.64		Ref	
Water Source	Well	245	117	47.76	41.58 – 54	0.06821		
	Lakes	305	122	40	34.66 – 45.59			
Contact animals	Yes	300	157	52.33	46.69 – 57.92	0.00001*	2.25 (1.59 – 3.19)	0.001*
	No	250	82	32.80	27.28 – 38.84		Ref	
Presence of ticks	Yes	235	112	47.65	41.36 – 54.03	0.08573		
	No	315	127	40.31	35.05 – 45.82			
Region (farm location)	Biskra	250	105	42	36.05 – 48.19	0.79895		
	El-Oued	150	66	44	36.3 – 52			
	Ouargla	150	68	45.33	37.58 – 53.31			

703 *N*: number of animals tested; No.: number; CI: Confidence Interval; OR: odds ratio; *: significant

704

705

706 **Table 5** Analysis of risk factors related to *C. burnetii* seroprevalence in goats at animal level (*n = 196*)

Variables		N	No. of positive	Percentage (%)	95% CI	*P-value*	OR (95% CI)	*P-value*
Age group	Young	50	08	16	8.34 – 28.51	0.00012*	Ref	0.0024*
	Adult	146	68	46.57	38.68 – 54.65		4.58 (2.01 – 10.09)	
Gender	Male	96	35	36.45	27.52 – 46.43	0.5141		
	Female	100	41	41	31.87 – 50.8			
Rearing system	Semi-Intensive	85	21	24.7	16.76 – 34.83	0.0004*	Ref	0.0005*
	Extensive	111	55	49.54	40.42 – 58.71		2.93 (1.61 – 5.55)	
Herd size (head)	Small (< 20)	76	32	42.1	31.65 – 53.32	0.6976		
	Medium (20-50)	60	23	38.33	27.09 – 50.98			
	Large (> 50)	60	21	35	24.17 – 47.64			
Water Source	Well	245	117	38.33	24.17 – 47.64	0.55761		
	Lakes	305	122	35	31.61 –50.71			
Contact animals	Yes	125	57	45.60	37.13 – 54.33	0.0092*	2.29 (1.22 – 4.32)	0.001*
	No	71	19	26.76	17.85 – 38.05		Ref	
Presence of ticks	Yes	113	52	46.01	37.11 – 55.19	0.0151*	2.1 (1.15 – 3.82)	0.027*
	No	83	24	28.92	20.27 – 39.43		Ref	
Region (farm location)	Biskra	60	27	45	33.09 – 57.51	0.48845		
	El-Oued	65	23	35.38	24.88 – 47.52			
	Ouargla	71	26	36.62	26.37 – 48.24			

707 *N*: number of animals tested; No.: number; CI: Confidence Interval; OR: odds ratio; *: significant

708

709

710 **Table 6:** Analysis of risk factors related to *C. burnetii* seroprevalence in camels at animal level (*n = 390*)

Variables		N	No. of positive	Percentage (%)	95% CI	*P-value*	OR (95% CI)	*P-value*
Age group	1-3	75	13	17.33	10.42 – 27.43	0.00001*	Ref	
	4-11	135	66	48.88	40.6 – 54.23		4.56 (2.3 – 9.06)	0.0001*
	>11	180	118	65.55	58.35 – 72.11		9.08 (4.63 – 17.78)	
Gender	Male	140	46	32.85	25.63 – 41	0.00001*	Ref	
	Female	250	151	60.44	54.22 – 66.26		3.12 (2.01-4.81)	0.0022*
Breed	Tergui	90	39	43.33	33.85 – 53.64	0.12036		
	Sahraoui	300	158	52.66	47.02 – 58.25			
Rearing system	Semi-Intensive	150	74	49.33	41.45 – 57.25	0.72639		
	Extensive	240	123	51.25	44.96 – 57.5			
Herd size (head)	Small (< 20)	100	42	42	32.8 – 51.79	0.00008*	1.02 (0.64 – 1.86)	0.002*
	Medium (20-50)	120	48	40	31.68 – 48.94		Ref	
	Large (> 50)	170	107	62.34	55.47 – 69.84		2.55 (0.58 – 4.12)	
Water Source	Well	250	125	50	43.85 – 56.15	0.78663		
	Lakes	140	72	51.42	43.22 – 59.56			
Contact animals	Yes	237	145	61.18	54.85 – 67.16	0.00001*	3.06 (2 – 4.68)	
	No	153	52	33.98	26.96 – 41.8		Ref	0.0012*
Presence of ticks	Yes	230	149	64.78	58.41 – 70.67	0.00001*	4.29 (2.78 – 6.62)	0.0001*
	No	160	48	30	23.44 – 37.5		Ref	
Region (farm location)	Biskra	130	69	53.07	44.53 – 61.44	0.75035		
	El-Oued	130	63	48.46	40.04 – 56.97			
	Ouargla	130	65	50	41.53 – 58.47			

711 N: number of animals tested; No.: number; CI: Confidence Interval; OR: odds ratio; *: significant

712

713

714 **Table 7:** Analysis of risk factors related to *C. burnetii* seroprevalence in horses at animal level (*n = 188*)

Variables		N	No. of positive	Percentage (%)	95% CI	*P-value*	OR (95% CI)	*P-value*
Age group	<5	54	03	5.55	1.91 – 15.11	0.00023*	Ref	0.00001*
	5-10	73	23	31.5	22 – 42.86		7.82 (2.2 – 27.7)	
	>10	61	07	11.47	5.67 – 21.84		2.2 (0.54 – 8.99)	
Gender	Male	18	3	16.66	5.84 – 39.22	0.9171		
	Female	170	30	17.64	12.65 – 24.07			
Breed	Arab	58	10	17.24	9.64 – 28.91	0.97684		
	Barbe	71	13	18.30	11.02 – 28.85			
	Arab-Barbe	59	10	16.95	9.48 – 28.46			
Rearing system	Box	79	12	15.19	8.91 – 24.7	0.468351		
	Stable	109	21	19.26	12.96 – 27.66			
Water Source	Well	100	20	20	13.34 – 28.88	0.34716		
	Lakes	88	13	14.77	8.84 – 23.65			
Contact animals	Yes	62	05	8.06	3.49 – 17.53	0.01644*	3.06 (2 – 4.68)	0.0012*
	No	126	28	22.22	15.85 – 30.24		Ref	
Presence of ticks	Yes	123	27	21.95	15.55 – 30.05	0.02921*	2.77 (1.08 – 7.1)	0.0021*
	No	65	06	9.23	4.30 – 18.71		Ref	
Region (farm location)	Biskra	68	25	53.07	44.53 – 61.44	0.00001*	30.14 (3.92 – 231.8)	0.0000*
	El-Oued	65	08	48.46	40.04 – 56.97		7.58 (0.92 – 62.63)	
	Ouargla	55	00	00	00.00 – 00.00		Ref	

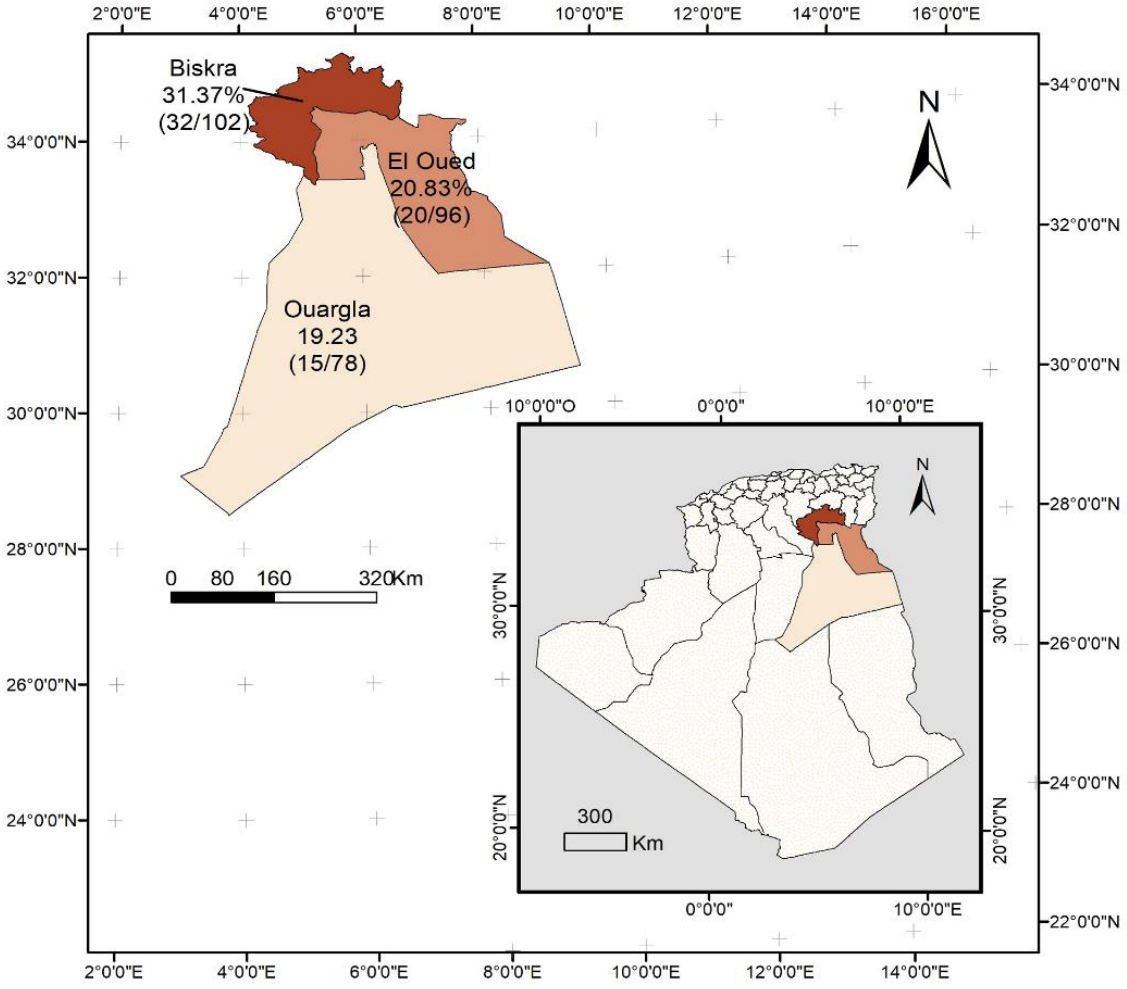
715 N: number of animals tested; No.: number; CI: Confidence Interval; OR: odds ratio; *: significant

716

717

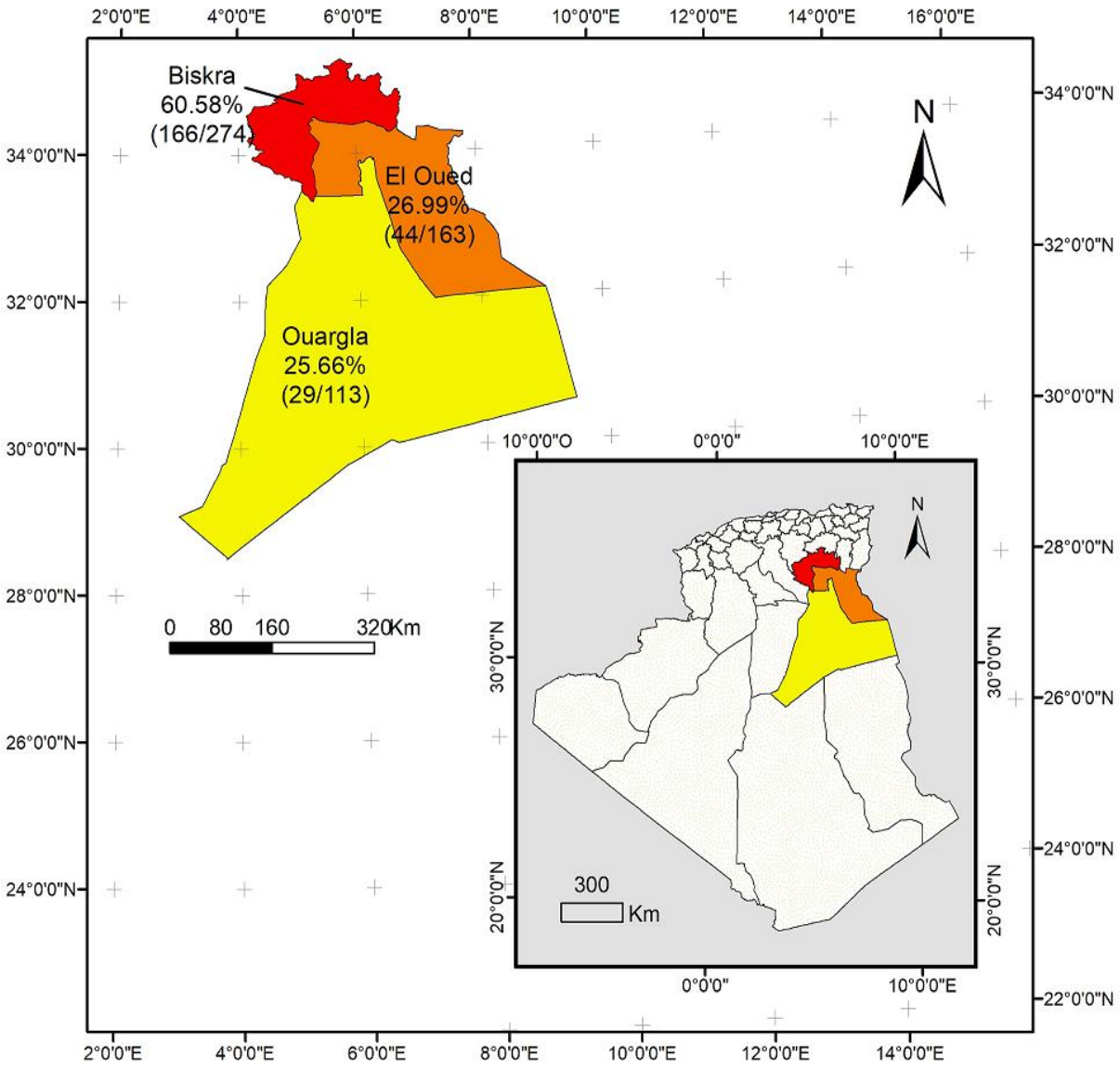
718

719



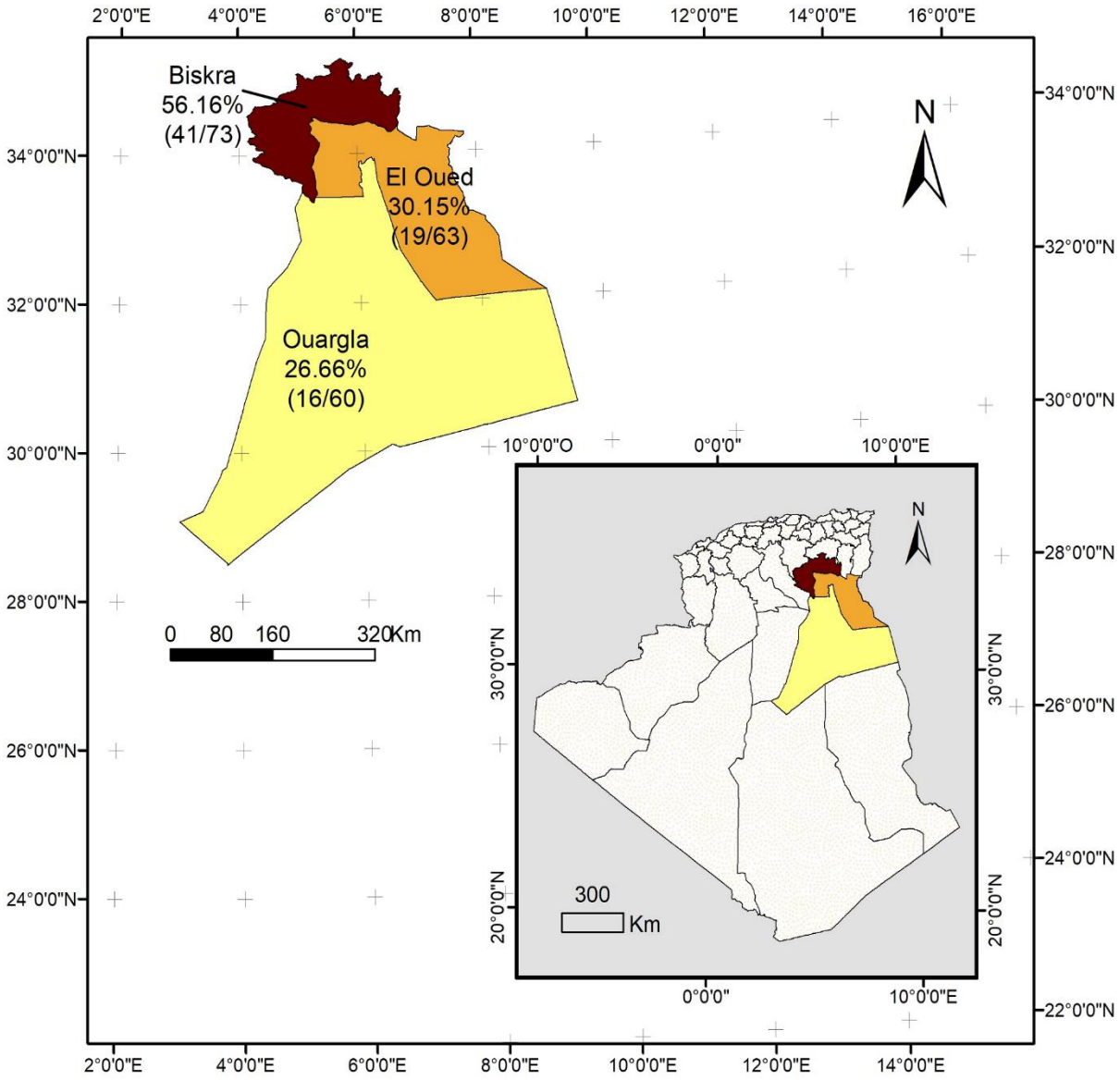
720 **Figure 1**: Distribution of the cattle seroprevalence of *Coxiella burnetii* infection in
721 Southeastern Algeria

722



723 **Figure 2**: Distribution of the sheep seroprevalence of *Coxiella burnetii* infection in
724 Southeastern Algeria

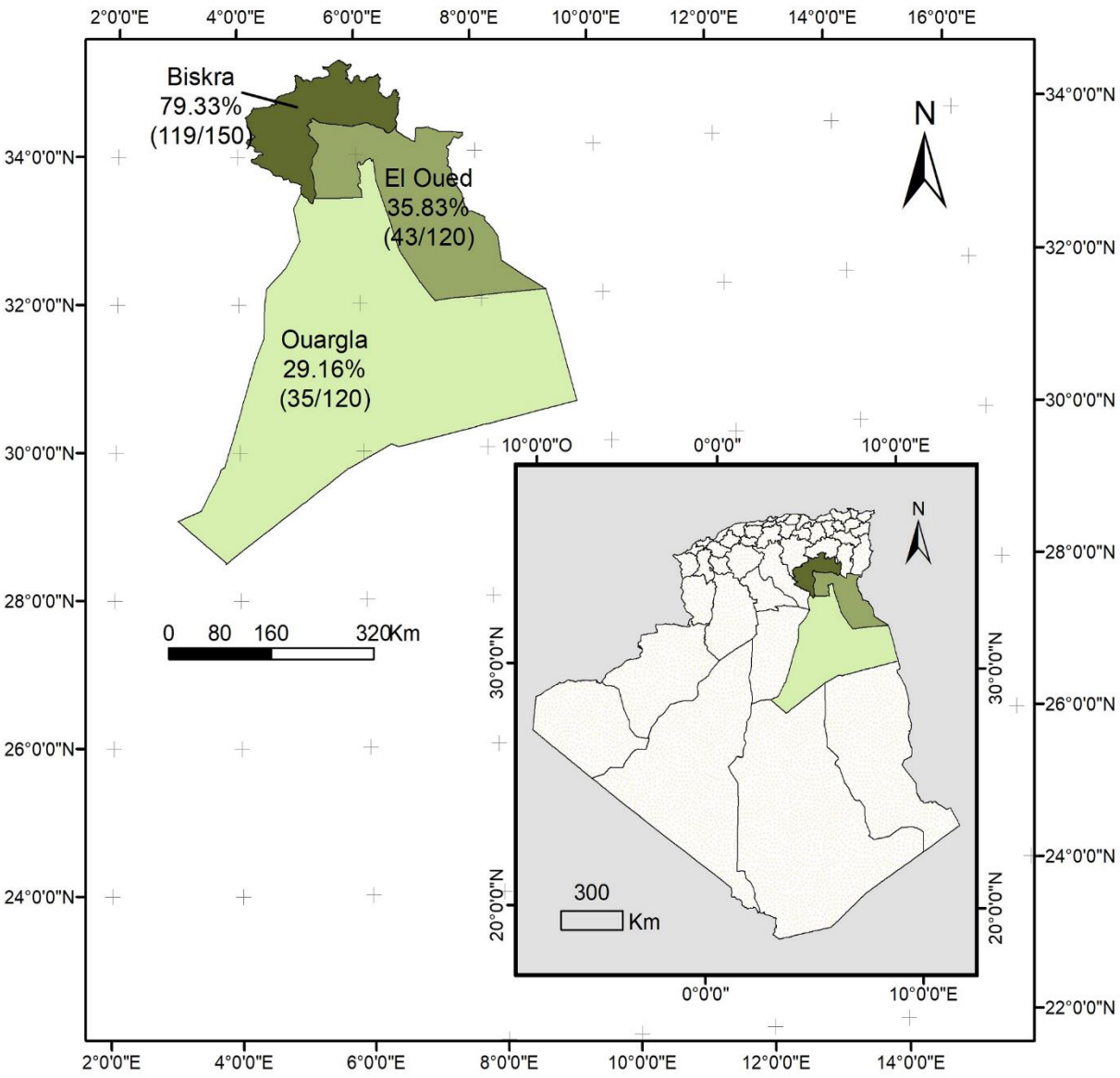
725



726 **Figure 3**: Distribution of the goats seroprevalence of *Coxiella burnetii* infection in
727 Southeastern Algeria

728

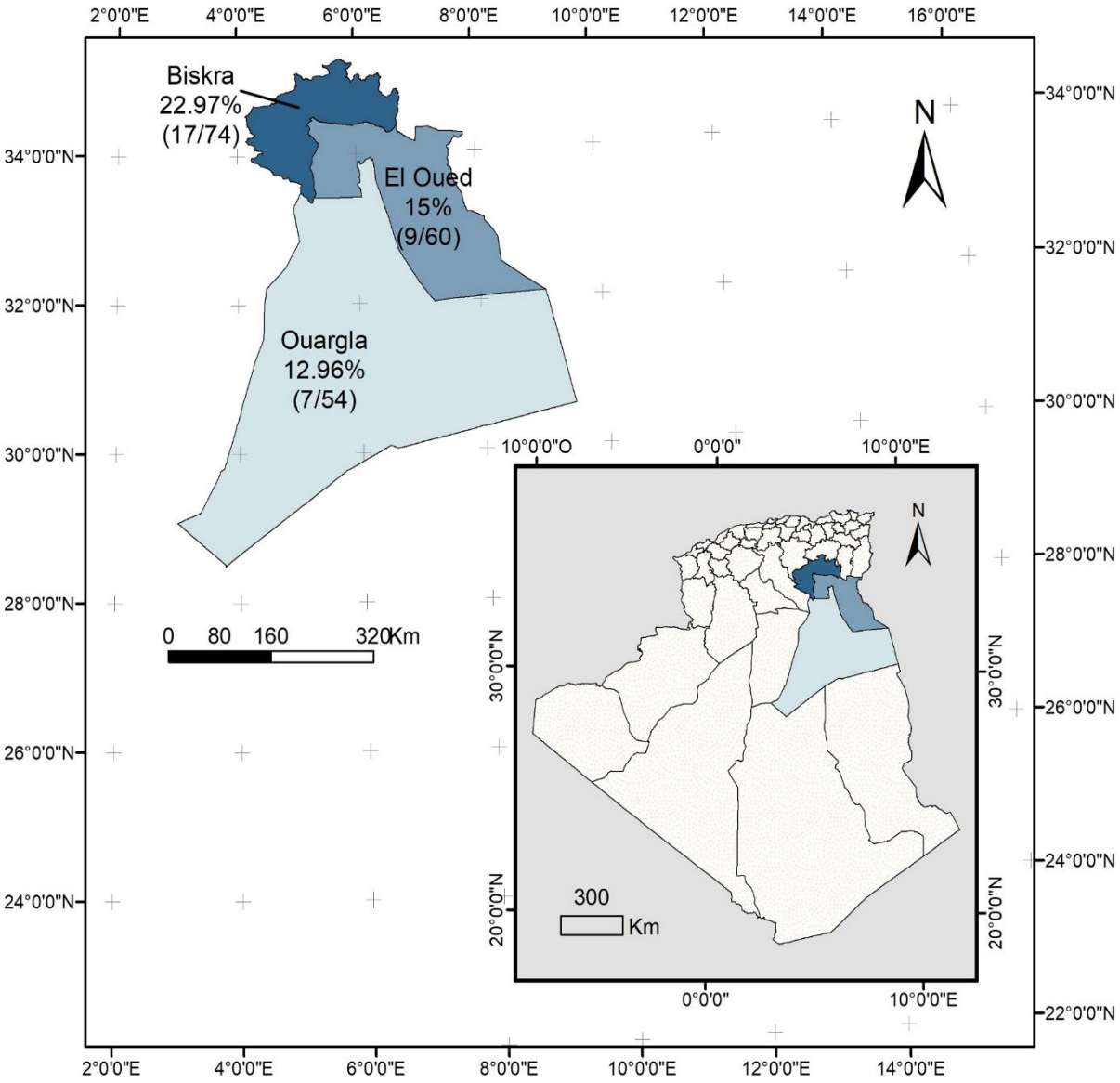
729



730 **Figure 4**: Distribution of the camels seroprevalence of *Coxiella burnetii* infection in
731 Southeastern Algeria

732

733



734

735 **Figure 5**: Distribution of the horses seroprevalence of *Coxiella burnetii* infection in

736

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'objectif de cette étude était d'analyser et d'actualiser les données scientifiques concernant l'infection par *Coxiella burnetii* chez plusieurs espèces animales à travers le territoire national, afin de faire le point sur la situation de la maladie, d'apporter les éléments scientifiques permettant d'identifier et promouvoir les actions destinées à améliorer la prévention primaire de la Fièvre Q chez l'animal et par conséquent l'homme.

Dans l'ensemble, la prévalence de l'infection à *C. burnetii* chez les ruminants domestiques, les dromadaires et les chevaux était en moyenne de plus de 38%. La séroprévalence chez les bovins, les ovins et les caprins était respectivement de 24.28%, 43.45% et 38.78%. L'âge, le genre, la taille du troupeau et le contact étroit entre animaux ont été identifiés comme principaux facteurs de risque d'infection à *C. burnetii*.

La connaissance de la séroprévalence de la Fièvre Q chez le bétail et du degré de contamination de l'environnement sont des paramètres épidémiologiques essentiels dans une démarche de prévention individuelle ou collective. Dans plusieurs pays, cette prévalence est reconnue comme élevée chez le mouton et la chèvre et plus faible chez les bovins et les chevaux, cependant, les résultats observés dans notre étude indiquent des résultats relativement différents, méanmoins bien représentatifs des conditions actuelles d'élevage en Algérie.

L'élevage camelin occupe une place importante dans les régions d'élevage sur le plan économique, social et culturel. Compte tenu des nombreux débouchés qu'il offre aux populations, nous avons accordé à cet élevage une attention particulière.

La Fièvre Q chez les dromadaires, comme pour les autres espèces, provoque des avortements et des malformations congénitales, entravant ainsi leur reproduction et par conséquent leur évolution.

Les deux études que nous avons effectuées sur le dromadaire, nous ont permis de conclure que : la prévalence de l'infection à *C. burnetii* chez cette espèce animale était de très élevée 77% et 55%, une séropositivité importante a été observée chez les animaux âgés de plus de 10 ans et que la présence des tiques et le contact étroit des dromadaires avec d'autres animaux pouvaient augmenter le risque d'infection par *C. burnetii*.

Cette maladie demeure d'actualité dans les élevages, où des pratiques d'intensifications sont initiées. Il importe donc d'inclure la Fièvre dans des stratégies efficaces de lutte contre ces affections abortives animales en Algérie.

Une détermination de la séroprévalence chez l'homme et les différentes espèces animales dans les zones à risque à serait d'un grand intérêt. Une surveillance des facteurs de risque pertinents permettrait de déclencher une alerte précoce et mettre en œuvre des mesures préventives. Les objectifs de cette prophylaxie sanitaire offensive diffèrent en fonction du degré d'infection du troupeau et des moyens disponibles et envisageables.

Lorsque les conditions optimales ne sont pas réunies, on ne peut qu'envisager de réduire la pression d'infection au sein du troupeau. La mise en place de ces mesures nécessite donc d'évaluer les bénéfices attendus par rapport aux contraintes à mettre en place (Anonyme, 2004) :

- *Réforme des animaux excréteurs*

Il s'agit d'une mesure possible mais difficile à mettre en place en raison des contraintes techniques et économiques qu'elle impose. En effet, il faut dans un premier temps identifier les animaux excréteurs, à l'aide des techniques de diagnostic. Il n'existe pas de corrélation entre la séropositivité d'un animal, et le fait qu'il excrète la bactérie dans le milieu extérieur.

D'autre part, malgré la réforme, il faut prendre en compte le fait qu'il existe d'autres possibilités de contamination, notamment à partir du milieu extérieur, du voisinage, ou des animaux non réformés. Enfin, bien que réformé, l'animal a pu lui-même excréter la bactérie durant plusieurs mois avant le dépistage et la réforme.

- *Précautions lors des mises-bas*

L'excrétion de *Coxiella burnetii* est maximale au moment de la mise-bas ou de l'avortement. Il convient donc de redoubler de précautions au cours de cette période critique afin de limiter l'exposition des congénères et de contenir l'infection.

De même, les produits de la parturition, tels que le placenta ou les annexes fœtales sont des sources privilégiées de bactéries.

Il apparaît donc nécessaire que la mise-bas ait lieu à l'écart des autres animaux. Les placentas et les avortons doivent être détruits rapidement, par incinération, ou par le biais de l'équarrissage, afin de limiter l'ingestion et la dispersion par les animaux sauvages ou domestiques, sauf lorsqu'ils sont utilisés afin de réaliser des analyses à visée diagnostique.

Ces mesures permettent de limiter la contamination du reste du troupeau et la dissémination du germe dans et en dehors de l'exploitation.

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

L'excrétion de *Coxiella burnetii* peut se faire par les matières fécales. Partant de ce constat, il apparaît que le milieu extérieur constitue une source non négligeable de bactéries. D'autre part, les pratiques d'épandages entraînent une dispersion par aérosolisation de la bactérie.

- *Précautions lors d'introductions ou mélanges d'animaux*

Nous pouvons procéder au dépistage des animaux introduits, ou en remplaçant le dépistage par une connaissance du statut sanitaire du cheptel d'origin Nous effectuons une mise en quarantaine des animaux introduits jusqu'à obtention des résultats du dépistage.

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

- *Précautions vis-à-vis des élevages voisins*

Il s'agit de limiter les contacts directs entre animaux, par le biais de clôtures, si possible doubles et espacées d'un mètre, bien que ces mesures aient un intérêt limité du fait de la grande contagiosité de *Coxiella burnetii* et de sa dispersion par le vent.

- *Précautions face aux vecteurs de Coxiella burnetii*

Ces vecteurs sont multiples, à la fois actifs, tels que les animaux sauvages ou domestiques autres que ruminants, les nuisibles ou les arthropodes, et passifs, tels que les véhicules, le matériel échangé, ou les personnes transitant entre les élevages. Les mesures à prendre pour limiter les risques sont la séparation des différentes espèces, et toutes les mesures d'hygiène générales à mettre en place pour éviter la transmission des maladies infectieuses entre deux élevages.

Notre étude contribue, ainsi à l'amélioration des connaissances concernant la Fièvre Q, sa prévalence et les facteurs de risque de notre pays. Les résultats que nous avons exposés dans ce travail mériteraient d'être approfondis par :

- *Recherche de l'agent pathogène*

Ce point est fondamental pour la suite des recherches. Pour optimiser les chances d'identifier l'agent pathogène, il est important de travailler sur les échantillons les plus adéquats possibles : sérums très précoces.

- *Evaluation des réactions croisées*

Il serait fondamental d'évaluer la spécificité du test sérologique utilisé, afin de savoir dans quelles proportions il croise avec certains agents responsables de tableaux cliniques proches de ceux entraînés par la fièvre Q (*Legionella*, *Mycoplasma*, *Ehrlichia, Anaplasma, Bartonella, Brucella*, *Chlamydia*…).

- *Recherche de C. burnetii dans l'environnement*

Dans la mesure où nous nous interrogeons sur la présence réelle de *C. burnetii* sur le sol, nous pourrions envisager de réaliser, comme l'a fait une équipe du Center for Disease Control and Prevention (CDC) en 2007 aux Etats-Unis, une recherche de *C. burnetii* dans l'environnement. La réalisation d'une étude du même type (en ciblant les zones où beaucoup de cas ont été diagnostiqués) permettrait d'étayer les hypothèses d'absence ou de présence de la bactérie.

- *Recherche de C. burnetii chez toute espèce animale*

La réalisation de PCR sur avortons ou écouvillons vaginaux d'animaux venant d'avorter pourrait permettre d'objectiver la présence de *C. burnetii.*

- *Recherche de maladies entraînant des tableaux cliniques comparables*

Pour investiguer l'hypothèse selon laquelle un autre agent serait responsable des tableaux cliniques observés,

Les actions envisageables pour tenter d'en apprendre plus sur la maladie sont donc nombreuses. Néanmoins, la mise en œuvre de toutes ces pistes de recherche se révélerai lourde et coûteuse, d'où l'intérêt de sélectionner quelques axes de façon raisonnée.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abdel-Moein KA, Hamza DA. The burden of Coxiella burnetii among aborted dairy animals in Egypt and its public health implications. Acta tropica. 2017; 166:92–5. Epub 2016/11/16. https://doi.org/10.1016/j. actatropica.2016.11.011 PMID: 27845064.
- Abdullah HHAM, Hussein HA, Abd Ei-Razik KA, Barakat AMA, Soliman YA. Q fever: a neglected disease of camels in Giza and Cairo Provinces Egypt. *Vet World.* (2019) 12:1945–50. doi: 10.14202/vetworld.2019.1945-1950
- Abdullah HHAM, Hussein HA, Abd El-Razik KA, Barakat AMA, Soliman YA (2019) Q fever: A neglected disease of camels in Giza and Cairo Provinces, Egypt, Veterinary World, 12(12): 1945-1950.
- Acha, P. N., & Szyfres, B. (2003). Zoonoses and communicable diseases common to man and animals (Vol. 580). Pan American Health Org.
- Agerholm, J. S. (2013). Coxiella burnetii associated reproductive disorders in domestic animals-a critical review. Acta Veterinaria Scandinavica, 55(1), 13.
- Aitken, I. D., Bögel, K., Cračea, E., Edlinger, E., Houwers, D., Krauss, H., ... & Schmeer, N. (1987). Q fever in Europe: current aspects of aetiology, epidemiology, human infection, diagnosis and therapy. Infection, 15(5), 323-327.
- Alexander, D. J. (2008). Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals 2008, Chapter 2.3. 4 Avian Influenza. http://www. oie. int./eng/normes/mmanual/A summry. htm.
- Almeida, A. P., Marcili, A., Leite, R. C., Nieri-Bastos, F. A., Domingues, L. N., Martins, J. R., & Labruna, M. B. (2012). Coxiella symbiont in the tick Ornithodoros rostratus (Acari: Argasidae). Ticks and tick-borne diseases, 3(4), 203-206.

- Amano, K. L., & Williams, J. C. (1984). Chemical and immunological characterization of lipopolysaccharides from phase I and phase II Coxiella burnetii. Journal of Bacteriology, 160(3), 994-1002.
- Angelakis, E., & Raoult, D. (2010). Q fever. Veterinary microbiology, 140(3-4), 297-309.
- Angelakis, E., & Raoult, D. (2010). Q fever. Veterinary microbiology, 140(3-4), 297-309.
- Anne TOURATIER (GDS France) d'après la fiche élaborée en septembre 2010 sous la coordination de GDS Rhône-Alpes en collaboration avec les GTV Rhône-Alpes et VetAgro-Sup / Financement Union Européenne-FEADER, Région Rhône-Alpes et GDS Rhône-Alpes
- Arricau-Bouvery, N., Souriau, A., Bodier, C., Dufour, P., Rousset, E., & Rodolakis, A. (2005). Effect of vaccination with phase I and phase II Coxiella burnetii vaccines in pregnant goats. Vaccine, 23(35), 4392-4402.
- Arricau-Bouvery, N., Souriau, A., Bodier, C., Dufour, P., Rousset, E., & Rodolakis, A. (2005). Effect of vaccination with phase I and phase II Coxiella burnetii vaccines in pregnant goats. Vaccine, 23(35), 4392-4402.
- Baca, O. G., & Paretsky, D. (1983). Q fever and Coxiella burnetii: a model for host-parasite interactions. Microbiological reviews, 47(2), 127.
- Barlozzari G, Sala M, Iacoponi F, Volpi C, Polinori N, Rombolà P, Vairo F, Macrì G, Scarpulla M (2020). Cross-sectional serosurvey of Coxiella burnetii in healthy cattle and sheep from extensive grazing system in central Italy. Epidemiology and Infection 148, e9, 1–8. https://doi.org/10.1017/ S0950268819002115
- Beare, P. A., Samuel, J. E., Howe, D., Virtaneva, K., Porcella, S. F., & Heinzen, R. A. (2006). Genetic diversity of the Q fever agent, Coxiella burnetii, assessed by

microarray-based whole-genome comparisons. Journal of bacteriology, 188(7), 2309-2324.

- Behymer, D. E., Biberstein, E. L., Riemann, H. P., Franti, C. E., Sawyer, M., Ruppanner, R., & Grenshaw, G. L. (1976). Q fever (Coxiella burnetii) investigations in dairy cattle: challenge of immunity after vaccination. American journal of veterinary research, 37(6), 631-634.
- Behymer, D., & Riemann, H. P. (1989). Coxiella burnetii infection (Q fever). Journal of the American Veterinary Medical Association (USA).
- Benaissa MH, Ansel S, Mohamed-Cherif A, Benfodil K, Khelef D, Youngs CR, et al. Seroprevalence and risk factors for *Coxiella burnetii*, the causative agent of Q fever in the dromedary camel (*Camelus dromedarius*) population in Algeria. *Onderstepoort J Vet Res.* (2017) 84:a1461. doi: 10.4102/ojvr.v84i1.1461
- Benkirane A, Jabli N, Rodolakis A (1990) Frequency of abortion and seroprevalence of the principal diseases causing ovine infectious abortion in the area of Rabat (Morocco). Ann Rech Vet 21: 267–273. Rekiki A, Thabti F, Dlissi I, Russo P, Sanchis R, et al. (2005) Seroprevalence survey of major infectious abortive diseases in small ruminants in Tunisia. Rev Med Vet (Toulouse) 156: 395–401.
- Benkirane A, Jabli N, Rodolakis A. 1990. Fréquence d'avortement et séroprévalence des principales maladies infectieuses abortives ovines dans la région de Rabat (Maroc). Annales de Recherches Vétérinaires, INRA Editions, 1990, 21 (4), pp.267-273
- Benson, J. (2011). Developing a murine model for Q fever. 2000-2019-CSU Theses and Dissertations.
- Bernit, E., Pouget, J., Janbon, F., Dutronc, H., Martinez, P., Brouqui, P., & Raoult, D. (2002). Neurological involvement in acute Q fever: a report of 29 cases and review of the literature. Archives of internal medicine, 162(6), 693-700.

- Berri, M., Laroucau, K., & Rodolakis, A. (2000). The detection of Coxiella burnetii from ovine genital swabs, milk and fecal samples by the use of a single touchdown polymerase chain reaction. Veterinary microbiology, 72(3-4), 285-293.

- Berri, M., Laroucau, K., & Rodolakis, A. (2000). The detection of Coxiella burnetii from ovine genital swabs, milk and fecal samples by the use of a single touchdown polymerase chain reaction. Veterinary microbiology, 72(3-4), 285-293.

- Berri, M., Rekiki, A., Boumedine, K. S., & Rodolakis, A. (2009). Simultaneous differential detection of Chlamydophila abortus, Chlamydophila pecorum and Coxiella burnetii from aborted ruminant's clinical samples using multiplex PCR. BMC microbiology, 9(1), 130.
- Berri, M., Rousset, E., Champion, J. L., Russo, P., & Rodolakis, A. (2007). Goats may experience reproductive failures and shed Coxiella burnetii at two successive parturitions after a Q fever infection. Research in veterinary science, 83(1), 47-52.
- Berri, M., Souriau, A., Crosby, M., Crochet, D., Lechopier, P., & Rodolakis, A. (2001). Relationships between the shedding of Coxiella burnetii, clinical signs and serological responses of 34 sheep. Veterinary Record, 148(16), 502-505.
- Berthová L, Slobodník V, Slobodník R, Olekšák M, Sekeyová Z, Svitálková Z, Kazimírová M, Špitalská E. 2016. The natural infection of birds and ticks feeding on birds with Rickettsia spp. and Coxiella burnetii in Slovakia. Exp Appl Acarol. 2016 Mar;68(3):299-314. doi: 10.1007/s10493-015-9975-3.PMID: 26477038
- Boarbi, S., Fretin, D., & Mori, M. (2016). Coxiella burnetii, agent de la fièvre Q. Canadian Journal of Microbiology, 62(2), 102-122.

- Boarbi, S., Fretin, D., & Mori, M. (2016). Coxiella burnetii, agent de la fièvre Q. Canadian Journal of Microbiology, 62(2), 102-122.

- Boarbi, S., Fretin, D., & Mori, M. (2016). Coxiella burnetii, agent de la fièvre Q. Canadian Journal of Microbiology, 62(2), 102-122.
- Bosnjak, E., Hvass, A. M. S. W., Villumsen, S., & Nielsen, H. (2010). Emerging evidence for Q fever in humans in Denmark: role of contact with dairy cattle. Clinical microbiology and infection, 16(8), 1285-1288.

- Bosnjak, E., Hvass, A. M. S. W., Villumsen, S., & Nielsen, H. (2010). Emerging evidence for Q fever in humans in Denmark: role of contact with dairy cattle. Clinical microbiology and infection, 16(8), 1285-1288.

- Böttcher, J., Vossen, A., Janowetz, B., Alex, M., Gangl, A., Randt, A., & Meier, N. (2011). Insights into the dynamics of endemic Coxiella burnetii infection in cattle by application of phase-specific ELISAs in an infected dairy herd. Veterinary microbiology, 151(3-4), 291-300.
- Brennan, R. E., & Samuel, J. E. (2003). Evaluation of Coxiella burnetii antibiotic susceptibilities by real-time PCR assay. Journal of clinical microbiology, 41(5), 1869-1874.
- Brooks, D. L., Ermel, R. W., Franti, C. E., Ruppanner, R., Behymer, D. E., Williams, J. C., & Stephenson, E. H. (1986). Q fever vaccination of sheep: challenge of immunity in ewes. American journal of veterinary research, 47(6), 1235-1238.
- Burnet, F. M., & Freeman, M. (1983). Experimental studies on the virus of" Q" fever. Reviews of infectious diseases, 800-808.
- Capuano F, Landolfi MC and Monetti DM (2001) Influence of three types of farm management on the seroprevalence of Q fever as assessed by an indirect immunofluorescence assay. Veterinary Record 149, 669–671. 21.

- Carballedo AD, Olmeda AS, Díez de Tejada Martín P, Jado I, Díez A, Blanco J, et al. Seroprevalence of Coxiella burnetii in ruminants from central Spain. Abstr P074. In: 5th Int Meet Rickettsiae and Rickettsial Dis. Marseille (2008) p. 60–61.
- Carcopino, X., Raoult, D., Bretelle, F., Boubli, L., & Stein, A. (2007). Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. Clinical Infectious Diseases, 45(5), 548-555.
- Carcopino, X., Raoult, D., Bretelle, F., Boubli, L., & Stein, A. (2007). Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole therapy. Clinical Infectious Diseases, 45(5), 548-555.
- Cekani M, Papa A, Kota M, Velo E, Berxholi K. Report of a serological study of *Coxiella burnetii* in domestic animals in Albania. *Vet J.* (2008) 175:276–8. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.01.005
- Cianciotto, N. P., & Fields, B. S. (1992). Legionella pneumophila mip gene potentiates intracellular infection of protozoa and human macrophages. Proceedings of the National Academy of Sciences, 89(11), 5188-5191.
- Cianciotto, N. P., O'Connell, W., Dasch, G. A., & Mallavia, L. P. (1995). Detection of mip-like sequences and Mip-related proteins within the family Rickettsiaceae. Current microbiology, 30(3), 149-153.
- Coche, B. (1981). La fièvrre Q. bovine en France. Aspects pratiques et importance de la sérologie. Le Point vétérinaire: revue d'enseignement post-universitaie et de formation permanente, 12(56), 95-100.
- Cox, H. R. (1940). Rickettsia Diaporica and American Q Fever1. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 1(4), 463-469.
- Dalmau, D., Castañé, J., Ortega, L., Garau, J., & Alvarez, E. (1997). A case of Q fever endocarditis treated medically: 9 years of follow-up. Infection, 25(2), 131-132.

- Damrow, T. A., Williams, J. C., & Waag, D. M. (1985). Suppression of in vitro lymphocyte proliferation in C57BL/10 ScN mice vaccinated with phase I Coxiella burnetii. Infection and immunity, 47(1), 149-156.
- Davis, G. E., Cox, H. R., Parker, R. R., & Dyer, R. E. (1938). A filter-passing infectious agent isolated from ticks. Public Health Rep, 53(52), 2259-2311.
- Derrick, E. H. (1983). " Q" fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. Reviews of infectious diseases, 5(4), 790-800.
- Derrick, E. H. (1983). " Q" fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. Reviews of infectious diseases, 5(4), 790-800.
- detection of Coxiella burnetiiand Neospora caninumin equine aborted foetuses and
- Dijkstra F, van der Hoek W, Wijers N, Schimmer B, Rietveld A, Wijkmans CJ, et al. The 2007–2010 Q fever epidemic in The Netherlands: characteristics of notified acute Q fever patients and the association with dairy goat farming. FEMS immunology and medical microbiology. 2012; 64(1):3–12. Epub 2011/ 11/10. https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2011.00876.x PMID: 22066649.
- Dumler, JS., (2002). Q fever. Current Treatment Options in Infectious Diseases, 4(5):437-445.
- Dupont, H. T., Thirion, X. A. V. I. E. R., & Raoult, D. (1994). Q fever serology: cutoff determination for microimmunofluorescence. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, 1(2), 189-196.

- Dupont, H. T., Thirion, X. A. V. I. E. R., & Raoult, D. (1994). Q fever serology: cutoff determination for microimmunofluorescence. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, 1(2), 189-196.

- Edingloh, M., Merck, CC., Manz, E., (1999). A multiplex PCR for the detection of Coxiella burnetii in milk. Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift, 112(1):5-9; 27 ref.
- Eldin, C., Melenotte, C., Mediannikov, O., Ghigo, E., Million, M., Edouard, S., ... & Raoult, D. (2017). From Q fever to Coxiella burnetii infection: a paradigm change. Clinical microbiology reviews, 30(1), 115-190.
- Elliott, J. J., Ruble, D. L., Zaucha, G. M., Jaax, G. P., & Waag, D. M. (1998). Comparison of Q fever cellular and chloroform-methanol residue vaccines as skin test antigens in the sensitized guinea pig. Acta virologica, 42(3), 147-155.
- Emery, M. P., Ostlund, E. N., & Schmitt, B. J. (2012). Comparison of Q fever serology methods in cattle, goats, and sheep. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, 24(2), 379-382.
- Enright, J. B., Sadler, W. W., & Thomas, R. C. (1957). Pasteurization of milk containing the organism of Q fever. American journal of public health and the nations health, 47(6), 695-700.
- Enright, J. B., Sadler, W. W., & Thomas, R. C. (1957). Thermal inactivation of Coxiella burnetii and its relation to pasteurization of milk (No. 517). US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service.
- Fournier, P. E., & Raoult, D. (2003). Comparison of PCR and serology assays for early diagnosis of acute Q fever. Journal of Clinical Microbiology, 41(11), 5094-5098.
- Fournier, P. E., Etienne, J., Harle, J. R., Habib, G., & Raoult, D. (2001). Myocarditis, a rare but severe manifestation of Q fever: report of 8 cases and review of the literature. Clinical infectious diseases, 32(10), 1440-1447.

- Fournier, P. E., Etienne, J., Harle, J. R., Habib, G., & Raoult, D. (2001). Myocarditis, a rare but severe manifestation of Q fever: report of 8 cases and review of the literature. Clinical infectious diseases, 32(10), 1440-1447.
- Fournier, P. E., Marrie, T. J., & Raoult, D. (1998). Diagnosis of Q fever. Journal of clinical microbiology, 36(7), 1823-1834.

- Fournier, P. E., Marrie, T. J., & Raoult, D. (1998). Diagnosis of Q fever. Journal of clinical microbiology, 36(7), 1823-1834.

- Gardon, J., Héraud, J. M., Laventure, S., Ladam, A., Capot, P., Fouquet, E., ... & Couratte, Y. (2001). Suburban transmission of Q fever in French Guiana: evidence of a wild reservoir. The Journal of infectious diseases, 184(3), 278-284.

- Gardon, J., Héraud, J. M., Laventure, S., Ladam, A., Capot, P., Fouquet, E., ... & Couratte, Y. (2001). Suburban transmission of Q fever in French Guiana: evidence of a wild reservoir. The Journal of infectious diseases, 184(3), 278-284.

- Ghaoui, H., Bitam, I., Ait-Oudhia, K., Achour, N., Saad-Djaballah, A., Saadnia, F. Z., ... & Fournier, P. E. (2018). Coxiella burnetii infection with women's febrile spontaneous abortion reported in Algiers. New Microbes and New Infections, 26, 8-14.
- Gutierrez, M. G., Vázquez, C. L., Munafó, D. B., Zoppino, F. C., Berón, W., Rabinovitch, M., & Colombo, M. I. (2005). Autophagy induction favours the generation and maturation of the Coxiella-replicative vacuoles. Cellular microbiology, 7(7), 981-993.
- Hackstadt, T., & Williams, J. C. (1983). pH dependence of the Coxiella burnetii glutamate transport system. Journal of bacteriology, 154(2), 598-603.
- Haldane, E. V., Marrie, T. J., Faulkner, R. S., Lee, S. H. S., 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. Journal of Infectious Diseases, 148(6), 978-985.

- Heinzen, R. A., Hackstadt, T., & Samuel, J. E. (1999). Developmental biology of Coxiella burnetii. Trends in microbiology, 7(4), 149-154.
- Heinzen, R. A., Scidmore, M. A., Rockey, D. D., & Hackstadt, T. (1996). Differential interaction with endocytic and exocytic pathways distinguish parasitophorous vacuoles of Coxiella burnetii and Chlamydia trachomatis. Infection and immunity, 64(3), 796-809.
- Hendrix, L. R., Samuel, J. E., & Mallavia, L. P. (1991). Differentiation of Coxiella burnetii isolates by analysis of restriction-endonuclease-digested DNA separated by SDS-PAGE. Microbiology, 137(2), 269-276.
- Hendrix, L. R., Samuel, J. E., & Mallavia, L. P. (1991). Differentiation of Coxiella burnetii isolates by analysis of restriction-endonuclease-digested DNA separated by SDS-PAGE. Microbiology, 137(2), 269-276.
- Hendrix, L., & Mallavia, L. P. (1984). Active transport of proline by Coxiella burnetii. Microbiology, 130(11), 2857-2863.
- Herremans, T., Hogema, B. M., Nabuurs, M., Peeters, M., Wegdam-Blans, M., Schneeberger, P., ... & van Loo, I. H. (2013). Comparison of the performance of IFA, CFA, and ELISA assays for the serodiagnosis of acute Q fever by quality assessment. Diagnostic microbiology and infectious disease, 75(1), 16-21.
- Hesdorffer, M. B., & Duffalo, J. A. (1941). American Q fever: report of a probable case. Journal of the American Medical Association, 116(17), 1901-1902.
- Ho, T., Htwe, K. K., Yamasaki, N., Zhang, G. Q., Ogawa, M., Yamaguchi, T., ... & 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.

- Hoover, T. A., Culp, D. W., Vodkin, M. H., Williams, J. C., & Thompson, H. A. (2002). Chromosomal DNA deletions explain phenotypic characteristics of two antigenic variants, phase II and RSA 514 (crazy), of the Coxiella burnetii nine mile strain. Infection and immunity, 70(12), 6726-6733.
- Horigan, M. W., Bell, M. M., Pollard, T. R., Sayers, A. R., & Pritchard, G. C. (2011). Q fever diagnosis in domestic ruminants: comparison between complement fixation and commercial enzyme-linked immunosorbent assays. Journal of veterinary diagnostic investigation, 23(5), 924-931.
- Howe, D., & Mallavia, L. P. (2000). Coxiella burnetii exhibits morphological change and delays phagolysosomal fusion after internalization by J774A. 1 cells. Infection and immunity, 68(7), 3815-3821.
- Howe, D., & Mallavia, L. P. (2000). Coxiella burnetii exhibits morphological change and delays phagolysosomal fusion after internalization by J774A. 1 cells. Infection and immunity, 68(7), 3815-3821.
- Hussein MF, Alshaikh M, Gad El-Rab MO, Aljumaah RS, Gar El Nabi AR, Abdel Bagi AM. Serological prevalence of Q fever and chlamydiosis in camels in Saudi Arabia. *J Anim Vet Adv.* (2008) 7:685–8. Available online at: https://medwelljournals.com/abstract/?doi=javaa.2008.685.688
- Hussein MF, Alshaikh MA, Al-Jumaah RS, GarelNabi A, Al-Khalifa I, Mohammed OB. The Arabian camel (*Camelus dromedarius*) as a major reservoir of Q fever in Saudi Arabia. *Comp Clin Pathol.* (2014) 215:887–92 doi: 10.1007/s00580-014-2002-y
- Hussien MO, ElFahal AM, Enan KA, Taha KM, Mohammed MS, et al. (2012) Seroprevalence of Q fever in goats in the Sudan. Vet World 5: 394–397.
- Janati Pirouz H, Mohammadi G, Mehrzad J, Azizzadeh M, Nazem Shirazi MH. Seroepidemiology of Q fever in one-humped camel population in northeast Iran. *Trop Anim Hlth Prod.* (2015) 47:1293–8. doi: 10.1007/s11250-015-0862-z

- Kazar, J. (1974). VIRULENCE ANTIGENIC PROPERTIES AND PHYSICOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF COXIELLA BURNETI STRAINS WITH DIFFERENT CHICK EMBRYO YOLK SAC PASSAGE HISTORY.
- Kazar, J., Brezina, R., Palanova, A., Tvrda, B., & Schramek, Š. (1982). Immunogenicity and reactogenicity of a Q fever chemovaccine in persons professionally exposed to Q fever in Czechoslovakia. Bulletin of the World Health Organization, 60(3), 389.
- Kazar, J., Schramek, S., Lisak, V., & Brezina, R. (1987). Antigenicity of chloroform-methanol-treated Coxiella burnetii preparations. Acta virologica, 31(2), 158-167.
- Kennerman, E., Rousset, E., Gölcü, E., & Dufour, P. (2010). Seroprevalence of Q fever (coxiellosis) in sheep from the Southern Marmara Region, Turkey. Comparative immunology, microbiology and infectious diseases, 33(1), 37-45.
- Khalili M and Sakhaee E (2009) An update on a serologic survey of Q fever in domestic animals in Iran. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 80, 1031–1032.
- Kilic S, Pasa S, Babur C, Ozlem MB. Investigation of *Coxiella burnetii* antibodies in sheep in Aydin region, Turkey. *Rev Med Vet.* (2005) 156:336–40.
- Klemmer J, Njeru J, Emam A, El-Sayed A, Moawad AA, Henning K, et al. (2018) Q fever in Egypt: Epidemiological survey of Coxiella burnetii specific antibodiesin cattle, buffaloes, sheep,goats and camels. PLoS ONE 13(2) : e0192188.https:// doi.org/10.1371/journal.pone.0192188
- Klemmer J, Njeru J, Emam A, El-Sayed A, Moawad AA, Henning K, et al. (2018) Q fever in Egypt: Epidemiological survey of Coxiella burnetii specific antibodies in cattle, buffaloes, sheep, goats and camels. PLoS ONE 13(2): e0192188. https:// doi.org/10.1371/journal.pone.0192188

- Knap N, Zele D, Glinsek-Biskup U, Avsic-Zupanc T, Vengust G. The prevalence of *Coxiella burnetii* in ticks and animals in Slovenia. *BMC Vet Res.* (2019) 15:368. doi: 10.1186/s12917-019-2130-3
- Kosatsky, T. (1984). Household outbreak of Q-fever pneumonia related to a parturient cat. The Lancet, 324(8417-8418), 1447-1449.

- Kosatsky, T. (1984). Household outbreak of Q-fever pneumonia related to a parturient cat. The Lancet, 324(8417-8418), 1447-1449.

- Kováčová, E., & Kazar, J. (2002). Q fever–still a query and underestimated infectious disease. Acta Virol, 46, 193-210.

- Kováčová, E., & Kazar, J. (2002). Q fever–still a query and underestimated infectious disease. Acta Virol, 46, 193-210.

- Kovacova, E., Kazar, J., & Spanělová, D. (1998). Suitability of various Coxiella burnetii antigen preparations for detection of serum antibodies by various tests. Acta virologica, 42(6), 365-368.
- Lang, G. "Q fever". Cantus Veterinary Journal. 35 (1994): 373
- Leon, A., Richard, E., Fortier, C., Laugier, C., Fortier, G., Pronost, S., 2012. Molecular
- Luoto, L. A. U. R. I., Bell, J. F., Casey, M., & Lackman, D. B. (1963). Q Fever Vaccination of Human Volunteers. I. The Serologic and Skin-Test Response following Subcutaneous Injections. American Journal of Hygiene, 78(1), 1-15.
- Mallavia, L. P. (1991). Genetics of rickettsiae. European journal of epidemiology, 7(3), 213-221.
- Malosse, N. (2008). La fièvre Q: risque zoonosique. Th. Doc. Vét., Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, 124p.

- Marenzoni, M.L., Stefanetti, V., Papa, P., Proietti, P.C., Bietta, A., Coletti, M., Passamonti, F., Henning, K., 2013. Is the horse a reservoir or an indicator of Coxiella burnetii infection ? Systematic review and biomolecular investigation. Vet. Microbiol. 167, 662–669.
- Marmion, B. P., Sukocheva, O., Storm, P. A., Lockhart, M., Turra, M., Kok, T., ... & Graves, S. (2009). Q fever: persistence of antigenic non-viable cell residues of Coxiella burnetii in the host—implications for post Q fever infection fatigue syndrome and other chronic sequelae. QJM: An International Journal of Medicine, 102(10), 673-684.
- Marrie, T. J. (1990). Epidemiology of Q fever. Q fever, 1, 49-70.
- Marrie, T. J. (1990). Q fever—a review. The Canadian veterinary journal, 31(8), 555.
- Martinov, S. (2007). Studies on mastites in sheep, caused by Coxiella burnetii. Biotechnology & Biotechnological Equipment, 21(4), 484-490.
- Maurin, M., & Raoult, D. F. (1999). Q fever. Clinical microbiology reviews, 12(4), 518-553.
- Maurin, M., & Raoult, D. F. (1999). Q fever. Clinical microbiology reviews, 12(4), 518-553.
- Maurin, M., Benoliel, A. M., Bongrand, P., & Raoult, D. (1992). Phagolysosomal alkalinization and the bactericidal effect of antibiotics: the Coxiella burnetii paradigm. Journal of Infectious Diseases, 166(5), 1097-1102.
- McCaughey, C., Murray, L. J., McKenna, J. P., Menzies, F. D., McCullough, S. J., O'neill, H. J., ... & Coyle, P. V. (2010). Coxiella burnetii (Q fever) seroprevalence in cattle. Epidemiology & Infection, 138(1), 21-27.
- McCaul, T. F. (1991). The developmental cycle of Coxiella burnetii (Vol. 223). CRC Press, Boca Raton, FL.

- Milazzo, A., Hall, R., Storm, P. A., Harris, R. J., Winslow, W., & Marmion, B. P. (2001). Sexually transmitted Q fever. Clinical infectious diseases, 33(3), 399-402.
- Mo, Y. Y., Cianciotto, N. P., & Mallavia, L. P. (1995). Molecular cloning of a Coxiella burnetii gene encoding a macrophage infectivity potentiator (Mip) analogue. Microbiology, 141(11), 2861-2871.
- MO, Y. Y., Seshu, J., WANG, D., & MALLAVIA, L. P. (1998). Synthesis in Escherichia coli of two smaller enzymically active analogues of Coxiella burnetii macrophage infectivity potentiator (CbMip) protein utilizing a single open reading frame from the cbmip gene. Biochemical Journal, 335(1), 67-77.
- Moffat, M. A. J. (1992). Zoonotic implications of Q fever and Chlamydial infections in animals and man, Pt. 1: Q fever. Selezione Veterinaria (Italy).
- Mohabbati Mobarez A, Bagheri Amiri F, Esmaeili S. Seroprevalence of Q fever among human and animal in Iran: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. (2017) 11:e0005521. doi: 10.1371/journal.pntd.0005521
- Muramatsu, Y., Yanase, T., Okabayashi, T., Ueno, H., & Morita, C. (1997). Detection of Coxiella burnetii in cow's milk by PCR-enzyme-linked immunosorbent assay combined with a novel sample preparation method. Applied and environmental microbiology, 63(6), 2142-2146.
- N Ghanem-Zoubi , M Paul. 2020.Q fever during pregnancy: a narrative review. Clin Microbiol Infect Jul;26(7):864-870. doi: 10.1016/j.cmi.2019.10.024.
- Nahed HG, Khaled AAM (2012) Seroprevalence of Coxiella burnetii antibodies among farm animals and human contacts in Egypt. J Am Sci 8: 619–621.
- neonates. Preventive Veterinary Medicine 104, 179-183.
- Nielsen, K. T., Nielsen, S. S., Agger, J. F., Christoffersen, A. B., & Agerholm, J. S. (2011). Association between antibodies to Coxiella burnetii in bulk tank milk

and perinatal mortality of Danish dairy calves. Acta Veterinaria Scandinavica, 53(1), 64.

- Nowotny, N., & Deutz, A. (2000). Preventing zoonotic diseases in immunocompromised persons: the role of physicians and veterinarians. Emerging infectious diseases, 6(2), 208.
- OlivierDuron, KarimSidi-Boumedine, ElodieRousset, SaraMoutailler, ElsaJourdain. 2015. The Importance of Ticks in Q Fever Transmission : What Has (and Has Not) Been Demonstrated?. Trends in Parasitology. (31), issue (11).536-552
- Öngör, H., Cetinkaya, B., Karahan, M., Açik, M. N., Bulut, H., & Muz, A. (2004). Detection of Coxiella burnetii by immunomagnetic separation-PCR in the milk of sheep in Turkey. Veterinary record, 154(18), 570-572.
- Opporto B, Barandika JF, Hurtado A, Aduriz G, Moreno B, Garcia-Perez AL. Incidence of ovine abortion by Coxiella burnetii in Nothern Spain. Ann N Y Acad Sci. (2006) 1078:498–501. doi: 10.1196/annals.1374.095
- Ormsbee, R. A., Bell, E. J., Lackman, D. B., & Tallent, G. (1964). The influence of phase on the protective potency of Q fever vaccine. The Journal of Immunology, 92(3), 404-412.
- Paul, S. (2014). Seroepidemiology of Coxiella burnetii in Danish Cattle (Doctoral dissertation, SL Grafik).
- Paul, S., Agger, J. F., Markussen, B., Christoffersen, A. B., & Agerholm, J. S. (2012). Factors associated with Coxiella burnetii antibody positivity in Danish dairy cows. Preventive veterinary medicine, 107(1-2), 57-64.
- Peter, O., Dupuis, G., Burgdorfer, W., & Peacock, M. (1985). Evaluation of the complement fixation and indirect immunofluorescence tests in the early

diagnosis of primary Q fever. European journal of clinical microbiology, 4(4), 394-396.

- Peter, O., Dupuis, G., Peacock, M. G., & Burgdorfer, W. (1987). Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and complement fixation and indirect fluorescent-antibody tests for detection of Coxiella burnetii antibody. Journal of Clinical Microbiology, 25(6), 1063-1067.
- Pexara A, Solomakos N, Govaris A. 2018. Q fever and seroprevalence of Coxiella burnetii in domestic ruminants. Veterinaria Italiana 2018, 54 (4), 265-279. doi: 10.12834/VetIt.1113.6046.3
- Philadelphia P. "Q fever in Mark veterinary manual National publishing Inc. Eight edition (2002): 486-487
- Philip, C. B. (1948). Comments on the name of the Q fever organism. Public Health Reports, 63(2).
- Psaroulaki A, Hadjichristodoulou C, Loukaides F, Soteriades E, Konstantinidis A, Papastergiou P, et al. Epidemiological study of Q fever in humans, ruminant animals, and ticks in Cyprus using a geographical information system. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* (2006) 25:576–86. doi: 10.1007/s10096-006-0170-7
- Raoult, D., & Stein, A. (1994). Q fever during pregnancy--a risk for women, fetuses, and obstetricians. New England Journal of Medicine, 330(5), 371-371.
- Raoult, D., Fenollar, F., Stein, A. Q fever during pregnancy : diagnosis treatment, and follow-up. Arch. Intern. Med., 2002, 162(6), 701-704.
- Raoult, D., Marrie, T. (2010). Q fever". Clinical Infectious Diseases 20. 489-496.
- Raoult, D., Marrie, T. J., & Mege, J. L. (2005). Natural history and pathophysiology of Q fever. The Lancet infectious diseases, 5(4), 219-226.
- Raoult, D., Marrie, T. J., & Mege, J. L. (2005). Natural history and pathophysiology of Q fever. The Lancet infectious diseases, 5(4), 219-226.

- Rizzo F et al. (2016) Q fever seroprevalence and risk factors in sheep and goats in northwest Italy. Preventive Veterinary Medicine 130, 10–17.
- Rodolakis, A. (2009). Q fever in dairy animals. Ann NY Acad Sci, 1166(1), 90-93.
- Roest, H. I., Ruuls, R. C., Tilburg, J. J., Nabuurs-Franssen, M. H., Klaassen, C. H., Vellema, P., ... & van der Spek, A. N. (2011). Molecular epidemiology of Coxiella burnetii from ruminants in Q fever outbreak, the Netherlands. Emerging infectious diseases, 17(4), 668.
- Romano, P. S., Gutierrez, M. G., Berón, W., Rabinovitch, M., & Colombo, M. I. (2007). The autophagic pathway is actively modulated by phase II Coxiella burnetii to efficiently replicate in the host cell. Cellular microbiology, 9(4), 891-909.
- Samuel, J. E., Frazier, M. E., & Mallavia, L. P. (1985). Correlation of plasmid type and disease caused by Coxiella burnetii. Infection and immunity, 49(3), 775-779.
- Schmeer, N., Müller, P., Langel, J., Krauss, H., Frost, J. W., & Wieda, J. (1987). Q fever vaccines for animals. Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene. Series A: Medical Microbiology, Infectious Diseases, Virology, Parasitology, 267(1), 79-88.

- Schmeer, N., Müller, P., Langel, J., Krauss, H., Frost, J. W., & Wieda, J. (1987). Q fever vaccines for animals. Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene. Series A: Medical Microbiology, Infectious Diseases, Virology, Parasitology, 267(1), 79-88.

- Seshadri, R., Paulsen, I. T., Eisen, J. A., Read, T. D., Nelson, K. E., Nelson, W. C., ... & Deboy, R. T. (2003). Complete genome sequence of the Q-fever pathogen Coxiella burnetii. Proceedings of the National Academy of Sciences, 100(9), 5455-5460.

- Sidi-Boumedine, K., Rousset, E., Henning, K., Ziller, M., Niemczuck, K., Roest, H. I. J., & Thiéry, R. (2010). Development of harmonised schemes for the monitoring and reporting of Q-fever in animals in the European Union. EFSA Supporting Publications, 7(5), 48E.
- Smit, L. A., van der Sman-de Beer, F., Opstal-van Winden, A. W., Hooiveld, M., Beekhuizen, J., Wouters, I. M., ... & Heederik, D. (2012). Q fever and pneumonia in an area with a high livestock density: a large population-based study. PloS one, 7(6), e38843.
- Sommer, J. B., Schoerner, C., Heckmann, J. G., Neundoerfer, B., & Hilz, M. J. (2002). Mononeuritis multiplex caused by Coxiella burnetii infection (Q fever). Acta neurologica scandinavica, 106(6), 371-373.
- Sprong H, Tijsse-Klasen E, Langelaar M, De Bruin A, Fonville M, Gassner F, Takken W, Van Wieren S, Nijhof A, Jongejan F, Maassen CB, Scholte EJ, Hovius JW, Emil Hovius K, Spitalská E, Van Duynhoven YT. 2012. Prevalence of Coxiella burnetii in ticks after a large outbreak of Q fever Zoonoses Public Health. 2012 Feb;59(1):69-75. doi: 10.1111/j.1863-2378.2011.01421.x. Epub 2011 Jun 28.PMID: 21824373
- STEIN A, RAOULT, D. Q fever during pregnancy : a public health problem in southern France. Clin. Infect. Dis., 1998, 27(3), 592-596
- Stein, A., & Raoult, D. (1993). Lack of pathotype specific gene in human Coxiella burnetii isolates. Microbial pathogenesis, 15(3), 177-185.
- Sukocheva, O. A., Marmion, B. P., Storm, P. A., Lockhart, M., Turra, M., & Graves, S. (2010). Long-term persistence after acute Q fever of non-infective Coxiella burnetii cell components, including antigens. QJM: An International Journal of Medicine, 103(11), 847-863.

- Thiele, D., & Willems, H. (1994). Is plasmid based differentiation ofCoxiella burnetii in 'acute'and 'chronic'isolates still valid?. European journal of epidemiology, 10(4), 427-434.
- Tissot-Dupont H., Amadei M.A., Nezri M. & Raoult D. 2004. Wind in November, Q fever in December. Emerg Infect Dis, 10, 1264-1269.
- Tissot-Dupont, H., & Raoult, D. (2007). 21 Clinical Aspects, Diagnosis, and Treatment of Q Fever. Rickettsial diseases, 291.
- Vanderburg, S., Rubach, M. P., Halliday, J. E., Cleaveland, S., Reddy, E. A., & Crump, J. A. (2014). Epidemiology of Coxiella burnetii infection in Africa: a OneHealth systematic review. PLoS Negl Trop Dis, 8(4), e2787.
- Villari S, Galluzzo P, Arnone M, Alfano M, Geraci F, Chiarenza G. Seroprevalence of *Coxiella burnetii* infection (Q fever) in sheep farms located in Sicily (Southern Italy) and related risk factors. *Small Rumin Res.* (2018) 164:82–6 doi: 10.1016/j.smallrumres.2018.05.006
- Waag, D. M., & Williams, J. C. (1988). Immune Modulation by Coxiella Burnetit: Characterization of A Phase I Immunosuppressive Complex Differentially Expkessed Among Strains. Immunopharmacology and immunotoxicology, 10(2), 231-260.
- Williams, J. C., Peacock, M. G., Waag, D. M., Kent, G. M. J. E., England, M. J., Nelson, G. E. N. E., & Stephenson, E. H. (1992). Vaccines against coxiellosis and Q fever. Development of a chloroform: methanol residue subunit of phase I Coxiella burnetti for the immunization of animals. Annals of the New York Academy of Sciences, 653, 88-111.
- Wilson, H. G., Neilson, G. H., Galea, E. G., Stafford, G., & O'brien, M. F. (1976). Q fever endocarditis in Queensland. Circulation, 53(4), 680-684.

- Yuasa, Y., Yoshiie, K., Takasaki, T., Yoshida, H., & Oda, H. (1996). Retrospective survey of chronic Q fever in Japan by using PCR to detect Coxiella burnetii DNA in paraffin-embedded clinical samples. Journal of clinical microbiology, 34(4), 824-827.
- Zhang, G., & Samuel, J. E. (2004). Vaccines against Coxiella infection. Expert review of vaccines, 3(5), 577-584.