

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Année 2008 – Thèse n° 012

LA FIEVRE Q : RISQUE ZONOSIQUE

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I
(Médecine – Pharmacie)
et soutenue publiquement le 24 Janvier 2008
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

MALOSSE Nelly

Née le 15 Septembre 1981
A Saint-Etienne (42)



Directeur : Stéphane MARTINOT

	PR EX	PR 1	PR 2	MC	Contractuel, Associé, IPAC et ISPV	AERC	Chargés de consultations et d'enseignement
DEPARTEMENT SANTE PUBLIQUE VETERINAIRE							
Microbiologie, Immunologie, Pathologie Générale	Y. RICHARD		A. KODJO	V. GUERIN-FAUBLEE D. GREZEL			
Pathologie Infectieuse			A. LACHERETZ M. ARTOIS	J. VIALARD			
Parasitologie et Maladies Parasitaires	MC. CHAUVE	G. BOURDOISEAU		MP. CALLAIT CARDINAL L. ZENNER			
Qualité et Sécurité des Aliments			P. DEMONT	A. GONTHIER			
Législation et Jurisprudence			C. VERNIZY	S. COLARDELLE			
Bio-informatique - Bio-statistique			A. LACHERETZ	P. SABATIER ML. DELIGNETTE K. CHALVET-MONFRAY			
DEPARTEMENT ANIMAUX DE COMPAGNIE							
Anatomie			T. ROGER	S. SAWAYA	C. BOULOCHER ME DUCLOS		
Chirurgie et Anesthésiologie		JP. GENEVOIS	D. FAU E. VIGUIER D. REMY		S. JUNOT (MCC) K. PORTIER (MCC) C. DECOSNE-JUNOT (MCC)	C. CAROZZO	
Anatomie-pathologique/Dermatologie-Cancérologie			C. FLEURY	T. MARCHAL	P. BELLI D. PIN D. WATRELOT-VIRIEUX (MCC)		
Hématologie		C. FOURNEL					
Médecine interne		JL. CADORE		L. CHABANNE F. PONCE M. HUGONNARD C. ESCRIBOLI			I. BUBLOT
Imagerie Médicale					J. SONET (MCC)		
DEPARTEMENT PRODUCTIONS ANIMALES							
Zootéchnie, Ethologie et Economie Rurale		M. FRANCK		L. MOUNIER			
Nutrition et Alimentation				D. GRANCHER L. ALVES DE OLIVEIRA G. EGROU S. BUFF			
Biologie et Pathologie de Reproduction	F. BADINAND		M. RACHAIL-BRETIN	R. FRIKHA M.A. ARCANGIOLI D. LE GRAND	A. C. LEFRANC		G. LESOBRE P. DEBARNOT D. LAURENT
Pathologie Animaux de Production	P. BEZILLE		T. ALOGNINOUBA				
DEPARTEMENT SCIENCES BIOLOGIQUES							
Physiologie/Thérapeutique				J.J. THIEBAULT J.M. BONNET-GARIN			
Biophysique/Biochimie	E. BENOIT F. GARNIER			T. BURONFOSSE			
Génétique et Biologie moléculaire			F. GRAIN	V. LAMBERT			
Pharmacie/Toxicologie Législation du Médicament	G. KECK		P. JAUSSAUD P. BERNY		C. FARMER T. AVISON		
Langues							
DEPARTEMENT HIPPIQUE							
Pathologie équine		JL. CADORE		A. BENAMOU-SMITH			
Clinique équine		O. LEPAGE		A. LEBLOND	M. GLANGL		

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Christian Chidiac

De la Faculté de Médecine de Lyon

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse

Hommages respectueux

A Madame le Professeur Christine Vernozy-Rozand

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Qui m'a aidée et soutenue tout au long de ce travail

Sincères remerciements

A Madame le Docteur Marie-Anne Arcangioli

De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Qui a accepté de juger ce travail et de participer à notre jury de thèse

Sincères remerciements

A mes parents, à mon frère Kévin,

Parce que vous êtes la source de tout. Pour votre soutien inconditionnel tout au long de ces années, pour m'avoir poussée à persister dans cette voie.

Pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Un grand merci du fond du cœur, je vous aime

A mes grands-parents,

Pour vos encouragements et votre présence de tous les instants.

Merci pour tout, je vous aime très fort.

A mes oncles, tantes, cousins, cousines,

Parce qu'il est toujours plus facile de réussir quand on se sent si bien encouragé. Merci pour votre présence et votre soutien depuis le début. Je vous souhaite à tous beaucoup de bonheur et de réussite dans tout ce que vous entreprendrez.

Les amis sont des anges qui nous remettent sur pieds lorsque nos ailes ont de la peine à se souvenir comment voler.

Céline,

Pour cette passion commune qui nous anime, pour ta présence dans les bons moments comme dans les mauvais. Parce que le mot amie prend tout son sens avec toi. Parce qu'à mes yeux, tu fais partie de la famille. A tous nos instants partagés, à ceux à venir, à notre grande aventure en coloc. Merci pour tout

Julien,

Quoi que je fasse, où que je sois, rien ne t'efface, je pense à toi.

Même loin des yeux, tu restes près de moi. Merci pour toutes ces années, pour ta présence à chaque instant.

Ma Ninie,

A toutes ces années semées d'embûches, on n'en retiendra que le meilleur au fond. Et même si tu t'es exilée si loin, ne crois pas que je vais te laisser filer comme ça. A notre amitié, qui sera, je l'espère, toujours aussi forte dans 35 ans. Merci pour tout, je t'adore.

Delphine, ma loc adorée,

« L'important, c'est de ne jamais désespérer ». On s'est pas choisies, mais à choisir, on se serait choisies. Sans toi, je ne serai pas allée jusqu'au bout, merci pour ton soutien, merci pour tous nos délires de coloc. Et merci d'être restée quand nos routes se sont séparées.

Franck, Florence, Alexandra, Julien et Manon,

Pour tous les instants partagés, des soirées aux vacances. C'était un plaisir d'être la première nounou. Un grand merci pour toutes ces années ensemble, énormes bisous à vous tous.

Val, Nico, Lisa et Maëlle,

Pour avoir toujours été présents à mes côtés, merci pour votre soutien à chaque instant. Je vous souhaite tout le bonheur du monde. Enormes bisous. Allez Tchô !

Michel,

Un soutien sans faille depuis déjà 19 ans. Un grand merci du fond du cœur pour m'avoir poussée à m'accrocher et pour avoir été présent quand il le fallait.

Karen, Céline, Mick, Damien, Jérôme, Bruno, Loïc

Elle est bien loin la terminale mais elle reste gravée dans ma mémoire. Merci pour cette belle année ensemble. Bonne route à vous tous.

A la Dream Team de Boul,

Carine, Mum, Stef, Steph, Emilie (ma Chouquette !!), Zohra, Marylène, Ju, sans oublier encore une fois Val et Nico, et puis tous les autres.

Merci pour votre bonne humeur et pour tous nos délires. C'était un plaisir de venir travailler à vos côtés. Bon courage et beaucoup de bonheur à vous tous.

Didine, Vivi, Marjo

Groupe 16 en force. Maintenant, à nous la vie active. Je vous souhaite de réussir tout ce que vous entreprendrez. Enormes bisous les filles.

Les Vetos du Parc,

Teddy, Aline, Emilie, Ericka, Amandine, et tous les autres. Pour tous les bons plans de la vie de carré !!

Maman Coin-Coin,

Pour la transmission de ton savoir, pour tous les bons moments de notre année ensemble, merci beaucoup.

Les z'OBI,

A toute la promo : merci pour les années passées ensemble.

Sebastien et Eric,

Merci de m'avoir donné une chance de débiter, merci pour tous vos enseignements.

SOMMAIRE

Liste des abréviations	p6
Liste des figures	p7
Liste des tableaux	p8
INTRODUCTION	p9
PREMIERE PARTIE : ETUDE DE L'AGENT DE LA FIEVRE Q : <i>Coxiella burnetii</i>	p11
I-Etiologie	p13
I-1 Systématique	p13
I-2 Morphologie	p15
I-3 Génétique	p16
I-4 Caractéristiques antigéniques	p17
I-4-A <i>Variation de phase</i>	p17
✓ Phase I	p17
✓ Phase II	p17
✓ Passage de la phase I à la phase II	p17
I-4-B <i>Pouvoir Immunogène</i>	p18
I-5 Cycle de développement	p19
I-6 Résistance	p21
I-6-A <i>Résistance dans les matières virulentes</i>	p21
I-6-B <i>Résistance aux agents chimiques</i>	p22
I-6-C <i>Résistance aux agents physiques</i>	p23
I-6-D <i>Résistance aux antibiotiques</i>	p24
I-7 Culture et Isolement	p25
I-7-A <i>Inoculation à un animal de laboratoire</i>	p25
I-7-B <i>Culture sur œuf embryonné</i>	p25
I-7-C <i>Culture sur cellules</i>	p25
I-7-D <i>Utilisation de ces techniques</i>	p26
II-Epidémiologie descriptive	p27
II-1 Répartition géographique	p27
II-1-A <i>Afrique</i>	p28
II-1-B <i>Asie</i>	p28

II-1-C <i>Amérique</i>	p28
II-1-D <i>Europe (Hormis la France)</i>	p29
II-1-E <i>France</i>	p31
✓ Chez les animaux	p31
✓ Chez l'homme	p31
II-2 Distribution dans le temps	p33
II-3 Distribution en fonction de l'âge et du sexe	p34
DEUXIEME PARTIE : ETUDE DE LA MALADIE ANIMALE	p35
I-Pathogénie	p37
I-1 Cellules cibles, tissus, organes	p37
I-2 Dose infectante	p39
I-3 Infection cellulaire persistante	p40
II-Symptômes et lésions	p41
II-1 Infection expérimentale	p41
II-2 Infection naturelle	p42
II-2-A <i>Troubles de la reproduction</i>	p42
II-2-B <i>Autres symptômes</i>	p42
II-3 Lésions	p43
II-3-A <i>Lésions placentaires</i>	p43
II-3-B <i>Lésions sur l'avorton</i>	p43
III-Excrétion	p44
III-1 Voies d'excrétion	p44
III-1-A <i>Produits de la parturition</i>	p44
III-1-B <i>Lait</i>	p44
III-1-C <i>Fécès</i>	p45
III-1-D <i>Sperme</i>	p45
III-2 Caractéristiques de l'excrétion	p46
III-2-A <i>Durée et cinétique</i>	p46
III-2-B <i>Coexistence des voies d'excrétion</i>	p46
III-2-C <i>Facteurs de variation de l'excrétion</i>	p47
✓ Facteurs intrinsèques	p47
✓ Facteurs extrinsèques	p47

IV-Diagnostic	p49
IV-1 Choix du protocole	p49
IV-2 Diagnostic direct	p50
IV-2-A <i>Isolement de Coxiella burnetii</i>	p50
IV-2-B <i>Bactérioscopie</i>	p51
IV-2-C <i>Immunohistochimie</i>	p52
IV-2-D <i>Polymerase Chain Reaction (PCR)</i>	p52
✓ PCR Conventionnelle	p52
✓ PCR quantitative en temps réel	p53
✓ Avantages et inconvénients de la technique PCR	p54
IV-3 Diagnostic indirect	p55
IV-3-A <i>Fixation du Complément</i>	p55
IV-3-B <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)</i>	p56
IV-3-C <i>Immunofluorescence indirecte</i>	p57
IV-3-D <i>Microagglutination</i>	p58
V-Prophylaxie et traitement	p59
V-1 Traitement	p59
V-2 Prophylaxie sanitaire	p60
V-2-A <i>Mesures offensives</i>	p61
✓ Objectifs	p61
✓ Réforme des animaux excréteurs	p61
✓ Précautions lors des mises-bas	p62
✓ Précautions vis-à-vis des fumiers et lisiers	p62
V-2-B <i>Mesures défensives</i>	p63
✓ Précautions lors des introductions ou mélanges d'animaux	p63
✓ Précautions vis-à-vis des élevages voisins	p64
✓ Précautions vis-à-vis des vecteurs de <i>Coxiella burnetii</i>	p64
V-3 Prophylaxie médicale	p65
V-3-A <i>Vaccins entiers</i>	p65
V-3-B <i>Vaccins CMR : Chloroform Methanol Residu</i>	p68

TROISIEME PARTIE : EVALUATION DU RISQUE POUR LA SANTE PUBLIQUE	p69
I-Modalités de contamination	p71
I-1 Sources et matières virulentes	p71
I-2 Emission	p72
I-2-A <i>Cycle domestique</i>	p72
I-2-B <i>Cycle sauvage</i>	p72
I-2-C <i>Relations entre les deux cycles</i>	p73
I-3 Exposition	p73
I-3-A <i>Voie aérienne</i>	p73
✓ Rôle du vent	p74
✓ Rôle de la transhumance	p74
I-3-B <i>Contact avec les animaux</i>	p75
✓ Enquête à l'INRA de Nouzilly (Tours)	p75
✓ Cas des fermes pédagogiques	p76
✓ Contact avec les autres mammifères	p76
I-3-C <i>Exposition alimentaire</i>	p77
I-3-D <i>Rôle de la faune sauvage</i>	p77
I-4 Groupes à risques	p78
I-4-A <i>Degré d'exposition</i>	p78
✓ Personnes en contact direct	p78
✓ Population rurale	p78
✓ Population générale	p79
I-4-B <i>Personnes présentant des facteurs aggravants</i>	p79
✓ Personnes immunodéprimées	p79
✓ Femmes enceintes	p79
✓ Patients atteints de valvulopathies	p80
II-Symptômes – Lésions – Diagnostic	p81
II-1 Symptômes	p81
II-1-A <i>Pathogénie</i>	p81
II-1-B <i>Forme aiguë</i>	p81
✓ Forme fébrile isolée	p82
✓ Pneumopathie	p83
✓ Hépatite	p83
✓ Autres formes	p83

✓ Evolution et pronostic	p84
II-1-C <i>Forme chronique</i>	p84
✓ Endocardite	p84
✓ Infection vasculaire	p85
✓ Autres manifestations	p85
II-2 Lésions	p86
II-3 Diagnostic	p87
III-Mesures de lutte	p89
III-1 Traitement	p89
III-1-A <i>Traitement de la forme aiguë</i>	p89
III-1-B <i>Traitement de la forme chronique</i>	p89
III-1-C <i>Suivi</i>	p90
III-1-D <i>Effets indésirables du traitement</i>	p90
III-1-E <i>Cas particulier : traitement de la femme enceinte</i>	p91
✓ Pendant la grossesse	p91
✓ A l'accouchement	p91
III-2 Prophylaxie	p92
III-2-A <i>Mesures individuelles</i>	p92
✓ Vaccination humaine	p92
✓ Information des personnes présentant des facteurs aggravants	p92
✓ Information des personnes soumises à une exposition professionnelle	p93
III-2-B <i>Mesures collectives</i>	p93
✓ Mesures de lutte dans les élevages	p93
✓ Information des professionnels de la santé humaine	p94
III-2-C <i>Mesures concernant la commercialisation du lait cru</i>	p95
✓ Rappels : Destruction de <i>Coxiella burnetii</i> par la chaleur	p95
✓ Voie mineure d'exposition	p95
✓ Recommandations de l'AFSSA concernant les exploitations commercialisant du lait cru	p96
✓ Réglementation	p96
CONCLUSION	p99
BIBLIOGRAPHIE	p101

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique
AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
ARNr : Acide Ribonucléique ribosomal
CES : Comité d'Experts Spécialisé
CIRE : Cellules Interrégionales d'Epidémiologie
CMR : Chloroform Methanol Residu
DDASS : Direction des Affaires Sanitaires et Sociales
DSV : Direction des Services Vétérinaires
ELISA : Enzyme Linked Immunosorbent Assay
FC : Fixation du Complément
IFI : Immunofluorescence Indirecte
Ig : Immunoglobuline
INRA : Institut National de Recherche Agronomique
InVS : Institut de Veille Sanitaire
kDa : KiloDalton
LCV : Large Cell Variant
LPS : Lipopolysaccharide de Surface
NL : Nœud Lymphatique
OIE : Office International des Epizooties
PCR : Polymerase Chain Reaction
RFLP : Restriction Fragment Length Polymorphism
SCV : Small Cell Variant
SDC : Small Dense Cell
SLP : Spore-like Particle
SPF : Specific Pathogen Free
UV : Ultra-Violet
µm : Micromètre

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Arbre phylogénétique montrant la relation entre *Coxiella burnetii* et les autres espèces issues des *Proteobacteria*, selon le séquençage de l'ARNr 16S (d'après Maurin et Raoult, 1999) (88) **p14**

Figure 2 : Variants cellulaires de *Coxiella burnetii* en microscopie électronique (d'après Heinzen *et al.*, 1999), a). Small Cell Variant (SCV) purifiés, b). Large Cell Variant (LCV) purifiés, c). variants LCV arborant des formes SDC (Small Dense Cell) (61) **p15**

Figure 3 : Modèle de cycle de développement de *Coxiella burnetii* dans une cellule eucaryote (d'après Anonyme, 2004a) (5) **p20**

Figure 4 : Résistance de *Coxiella burnetii* dans les matières virulentes (d'après Dordain-Bouesnard, 2001, et Euzeby site internet) (37)(42) **p21**

Figure 5 : Résistance de *Coxiella burnetii* aux agents physiques et chimiques (d'après Ransom et Huebner, 1951, et Scott et Williams, 1990) (42)(122) **p23**

Figure 6 : Répartition géographique de la fièvre Q (103) **p27**

Figure 7 : Exemple de lettre pour une demande d'ATU **p67**

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Action des agents chimiques sur *Coxiella burnetii* (d'après Ransom et Huebner, 1951, et Scott et Williams, 1990) (7)(37)(106)(122)(129) **p22**

Tableau II : Action des principales familles d'antibiotiques sur *Coxiella burnetii* (d'après Raoult et Brouqui, 1998) (37)(113) **p24**

Tableau III : Distribution de la fièvre Q chez l'homme en Europe (d'après Manfredi Selvaggi *et al.*,1996, Lyytikainen *et al.*,1998, Stevens *et al.*,2000, Bolanos *et al.*,2003) (23)(78)(80)(139) **p29**

Tableau IV : Prévalence de la fièvre Q chez les ruminants domestiques en Europe (d'après Dordain-Bouesnard, 2001, Paiba *et al.*,1999) (37)(98) **p30**

Tableau V : Organes cibles de *Coxiella burnetii* **p38**

Tableau VI : Résultats obtenus par FC en fonction des dilutions (d'après Dordain-Bouesnard, 2001) (37) **p56**

Tableau VII : Manifestations cliniques de la fièvre Q aiguë classés par ordre de fréquence décroissante (d'après Marrie, 1990) (84) **p82**

Tableau VIII : Profils sérologiques chez des patients atteints de fièvre Q (d'après Field *et al.*, 2000) (44) **p87**

INTRODUCTION

Historique :

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

Elle fut décrite pour la première fois en 1935, par E.H. Derrick, sur des employés d'abattoir de la ville de Brisbane, en Australie, et on retrouva la même maladie chez des ouvriers agricoles du Queensland.

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

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

En 1939, Derrick lui donne le nom de *Rickettsia burnetii*, mais, en raison des différences cliniques, épidémiologiques et bactériologiques de cette bactérie avec les Rickettsies, le genre *Coxiella* est créé en 1948 par Philip, avec, pour unique représentant, *Coxiella burnetii*.

Au cours de la seconde guerre mondiale, des endémies pseudo-grippales se développent chez les soldats dans les Balkans, le sud de l'Italie, la Corse, l'Ukraine et la Crimée.

En France, elle est rencontrée chez des ouvriers d'abattoirs à Strasbourg, en 1948.

Synonymie :

La fièvre Q connaît de nombreux synonymes, qui tiennent à sa localisation géographique pour la plupart, ou à ses caractéristiques pour d'autres.

On peut noter les termes de « Fièvre de l'Olympe », « Fièvre des 7 jours », « Grippe balkanique », « Pneumonie de Crête », « Maladie de Derrick et Burnet », ou encore « Nine mile creek fever », cette dernière appellation étant en rapport avec le lieu de prélèvement effectué par Davis et Cox.

Epidémiologie :

La fièvre Q est une maladie cosmopolite, qui épargne cependant la Nouvelle-Zélande et l'Antarctique à l'heure actuelle.

Coxiella burnetii est une bactérie strictement intracellulaire, capable d'infecter de nombreuses espèces d'animaux sauvages ou domestiques (ruminants, chiens, chats, oiseaux, arthropodes), ainsi que l'homme.

La fièvre Q est une zoonose, dont le réservoir principal pour la transmission à l'homme est constitué par les ruminants, à partir de l'inhalation d'aérosols contaminés.

Chez les ruminants, elle demeure la plupart du temps asymptomatique, d'où l'absence de recherche systématique, sauf dans le cas d'avortements répétés, ou de troubles de la reproduction.

Chez l'homme, on distingue trois formes cliniques : une forme aiguë, présentant des pneumopathies et des hépatites, une forme chronique avec des troubles cardio-vasculaires et génitaux (avortements), et une forme asymptomatique dans 60% des cas, ce qui rend son diagnostic particulièrement difficile, et explique sa prévalence peu connue, et probablement sous-estimée.

En raison de la gravité des formes cliniques, et des récentes épidémies qui ont sévi en France (notamment dans la vallée de Chamonix au cours de l'été 2002), la fièvre Q est aujourd'hui un problème de santé publique pour lequel il devient nécessaire d'évaluer les risques de transmission des animaux entre eux, et des animaux à l'homme, risques qui découlent des connaissances sur les caractéristiques bactériologiques, les méthodes de détection et les caractéristiques de transmission de *Coxiella burnetii*.

PREMIERE PARTIE :
ETUDE DE L'AGENT DE LA
FIEVRE Q :
COXIELLA BURNETII

I - ETIOLOGIE

L'agent responsable de la fièvre Q est une bactérie, *Coxiella burnetii*. Nous allons étudier dans une première partie sa classification et ses propriétés bactériologiques.

I-1 SYSTEMATIQUE (42)

Dans l'ancienne classification, *Coxiella burnetii* est placée dans l'Ordre des *Rickettsiales*, la famille des *Rickettsiaceae*, la tribu des *Rickettsiae* et le genre *Coxiella* qui ne contient que l'espèce *Coxiella burnetii*. (158)

Mais des études phylogénétiques portant sur l'analyse de la fraction 16S de l'ARN ribosomal ont amené à une comparaison des séquences du gène codant cette fraction et ont ainsi permis d'exclure *Coxiella burnetii* de l'Ordre des *Rickettsiales*. On a alors rattaché la bactérie au groupe des Protobactéries, donnant la classification suivante : Phylum des *Proteobacteria*, Classe des *Gammaproteobacteria*, Ordre des *Legionellales*, Famille des *Coxiellaceae* (comprenant les genres *Coxiella* et *Rickettsia*), et Genre *Coxiella*. (15)(136)(157)(163)

La figure 1 représente l'arbre phylogénétiques des espèces de *Proteobacteria*.

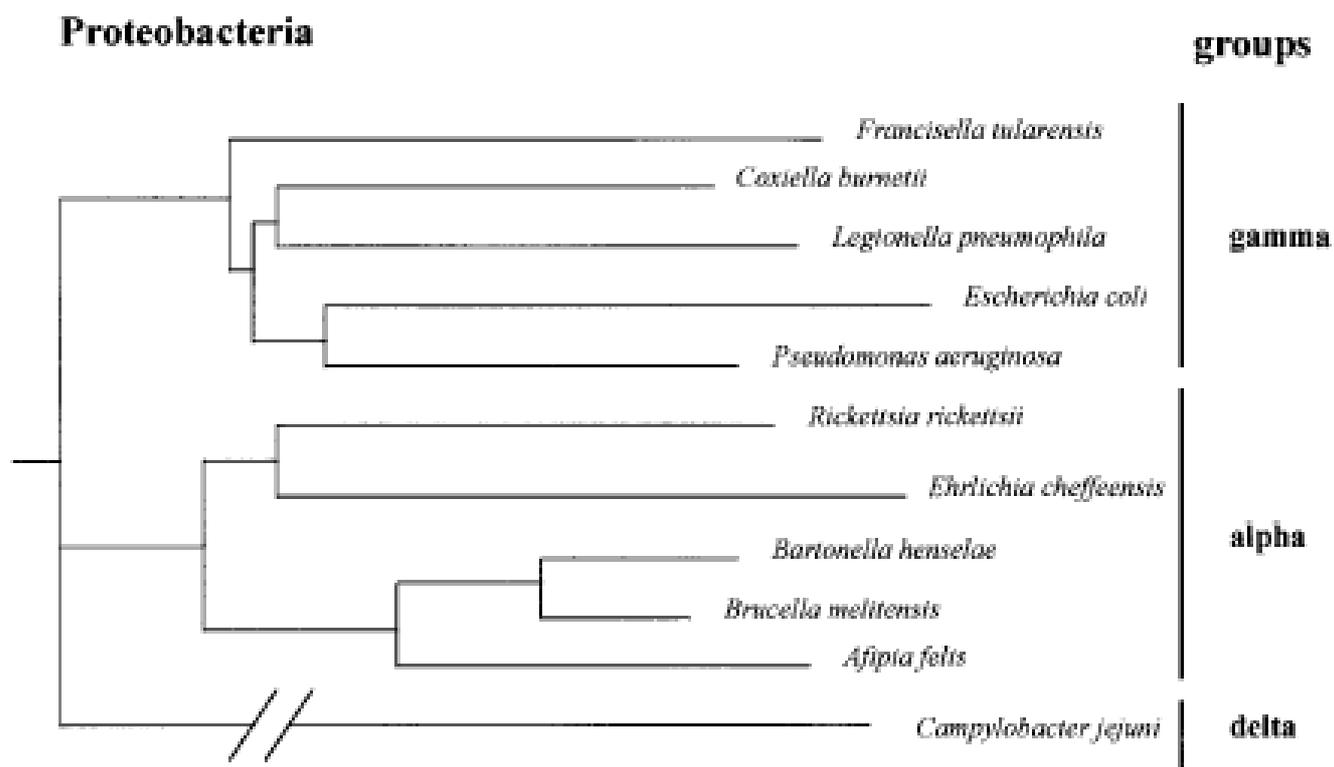


Figure 1 : Arbre phylogénétique montrant la relation entre *Coxiella burnetii* et les autres espèces issues des *Proteobacteria*, selon le séquençage de l'ARNr 16S (d'après Maurin et Raoult, 1999) (88)

I-2 MORPHOLOGIE

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

C'est une bactérie de petite taille (0,2 à 0,4 μm de largeur x 0,4 à 1 μm de longueur), intracellulaire obligatoire (149), qui se multiplie dans le phagolysosome des cellules, à un pH compris entre 4 et 5. (37)(45)(113)

Coxiella burnetii présente une variation morphologique entre une forme dite SCV, pour « Small-Cell Variants », et une forme LCV pour « Large-Cell Variants ». (89)(122)

La forme SCV est représentée par de petits bacilles de 0,2 à 0,5 μm , denses et compacts au microscope électronique. Cette forme peut être extra ou intracellulaire. La forme SCV est une forme de résistance issue de cellules mères de type LCV. Elle infecte les cellules eucaryotes par phagocytose, se multiplie puis redonne la forme LCV. (122)

La forme LCV est représentée par de grosses cellules de forme arrondie, mesurant 0,7 x 2 μm , polymorphes, peu denses et exclusivement intracellulaire. Il s'agit d'une forme métaboliquement active, présentant peu de lipopolysaccharides de surface. (LPS) (122)

La forme LCV semble présenter un phénomène proche de la sporulation, en se séparant en deux compartiments inégaux contenant chacun un matériel nucléaire complet. Le plus petit des deux compartiments donnerait une endospore à une extrémité du LCV. (89)(94)

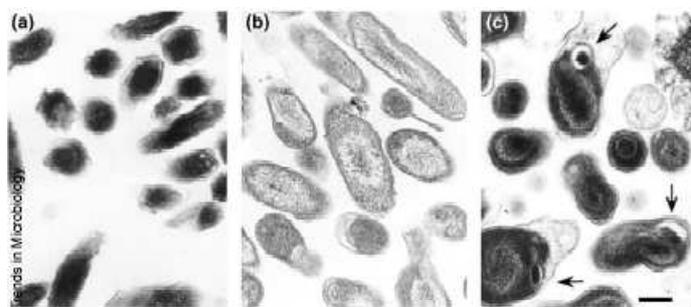


Figure 2 : Variants cellulaires de *Coxiella burnetii* en microscopie électronique (d'après Heinzen *et al.*, 1999), a). Small Cell Variant (SCV) purifiés, b). Large Cell Variant (LCV) purifiés, c). variants LCV arborant des formes SDC (Small Dense Cell) (61)

I-3 GENETIQUE

Le génome se répartit entre un chromosome et parfois un plasmide. Le génome de la souche Nine Mile, souche de référence, a été séquencé en 2003. (124)(130)

On suppose le chromosome de *Coxiella burnetii* circulaire, et d'une taille variant de 1,5 à $2,4 \cdot 10^6$ paires de bases, selon la souche. (5)

On a décrit quatre types de plasmides : QpH1, QpRS, QpDG et QpDV. (79)

Il existe six groupes génomiques (151) pour lesquels les tailles du chromosome et du plasmide varient, qui ont été identifiés par Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) (62). Ces groupes sont classés de I à VI et les souches qu'ils contiennent possèdent un pouvoir pathogène différent selon certains auteurs.

Ainsi, les groupes I, II et III, comprenant le plasmide QpH1, seraient composés de souches provoquant chez l'homme une fièvre Q aiguë. Les souches des groupes IV (plasmide QpRS) et V (sans plasmide) entraîneraient des infections humaines chroniques (endocardites) (125). Quant au groupe VI (plasmide QpDG), le pouvoir pathogène des souches n'est pas documenté. (79)

Ces hypothèses de corrélation entre le groupe et le pouvoir pathogène ne sont pas partagées par tous les auteurs, et ne sont pas confirmées. En effet, des études récentes mettent en évidence les mêmes types de plasmides, à partir de souches isolées indifféremment d'infection aiguë ou chronique. (142)(151)

En revanche, il est établi qu'il existe un lien entre la variation génétique et l'origine géographique de la souche. (118)

I-4 CARACTERISTIQUES ANTIGENIQUES

Coxiella burnetii présente la particularité de posséder deux phases, comparables aux phases lisse (Smooth) et rugueuse (Rough) des entérobactéries. (57)(140)(165)

I-4-A Variation de phases

✓ Phase I : Elle correspondrait à la phase lisse des entérobactéries (122). 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 (42). 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. (153)

✓ Phase II : Elle correspondrait à la phase rugueuse des entérobactéries (122)(140). Son LPS est incomplet en raison d'une importante délétion chromosomique (128)(154). Il ne comporte qu'une seule structure de 10 kDa qui s'avère fortement immunogène (3)(122). 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 (153). On peut l'obtenir après plusieurs cultures successives au laboratoire. (42)

Les deux phases diffèrent par la composition chimique de la membrane cellulaire, et font varier le pouvoir immunogène de *Coxiella burnetii*. (49)

✓ Passage de la phase I à la phase II : Comme nous l'avons dit plus haut, 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 entraînent une variation de la réponse immunitaire de l'animal infecté. (154)

Selon certains auteurs, il existerait des stades intermédiaires au cours du passage de la phase I à la phase II. (66)

I-4-B 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. (37)(45)

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. (121)

En phase II, on observe la formation d'anticorps II précoces mais peu protecteurs. (22)(121)

L'évolution de la maladie vers une forme aiguë ou chronique serait liée pour certains auteurs au statut immunitaire de l'individu (121). Pour d'autres, elle serait liée à la différence de taille et de position de la chaîne de polysaccharides de la phase I. (37)

I-5 CYCLE DE DEVELOPPEMENT

Le cycle de développement de *Coxiella burnetii* est complexe.

La forme SCV est celle qui infecte les cellules eucaryotes. Après attachement, la bactérie pénètre dans la cellule à l'aide de récepteurs qui diffèrent selon la phase antigénique : récepteur CR3 pour les bactéries en phase II, rapidement détruites par le système phagolysosomal (90), et récepteurs apparentés aux intégrines pour les bactéries en phase I, avec réorganisation des filaments d'actine permettant la formation de pseudopodes pour la phagocytose de la bactérie par le macrophage. (29)(65)

Activée par le milieu acide du phagosome (pH = 5,5), la forme SCV se transforme alors en forme LCV (89)(121). On observe ensuite une fusion du phagosome avec des lysosomes, formant des phagolysosomes qui fusionnent à leur tour en une vacuole unique grâce à la synthèse d'une protéine encore inconnue de *Coxiella burnetii*.(56)(67)(84)(113)(149)

La forme LCV est alors capable de se multiplier, et de donner des spores ou pseudo-spores (Spore-like particle ou SLP).(89)

Deux mécanismes peuvent ensuite conduire à la formation d'une forme SCV : soit par condensation de la forme LCV, soit suite au développement de la pseudo-spore. La forme SCV est alors libérée par lyse de la cellule hôte, ou par exocytose.(37)

Les formes SCV et SLP correspondraient ainsi aux formes de résistance de la bactérie dans le milieu extérieur.(89)

La figure 3 représente le cycle de développement de *Coxiella burnetii*.

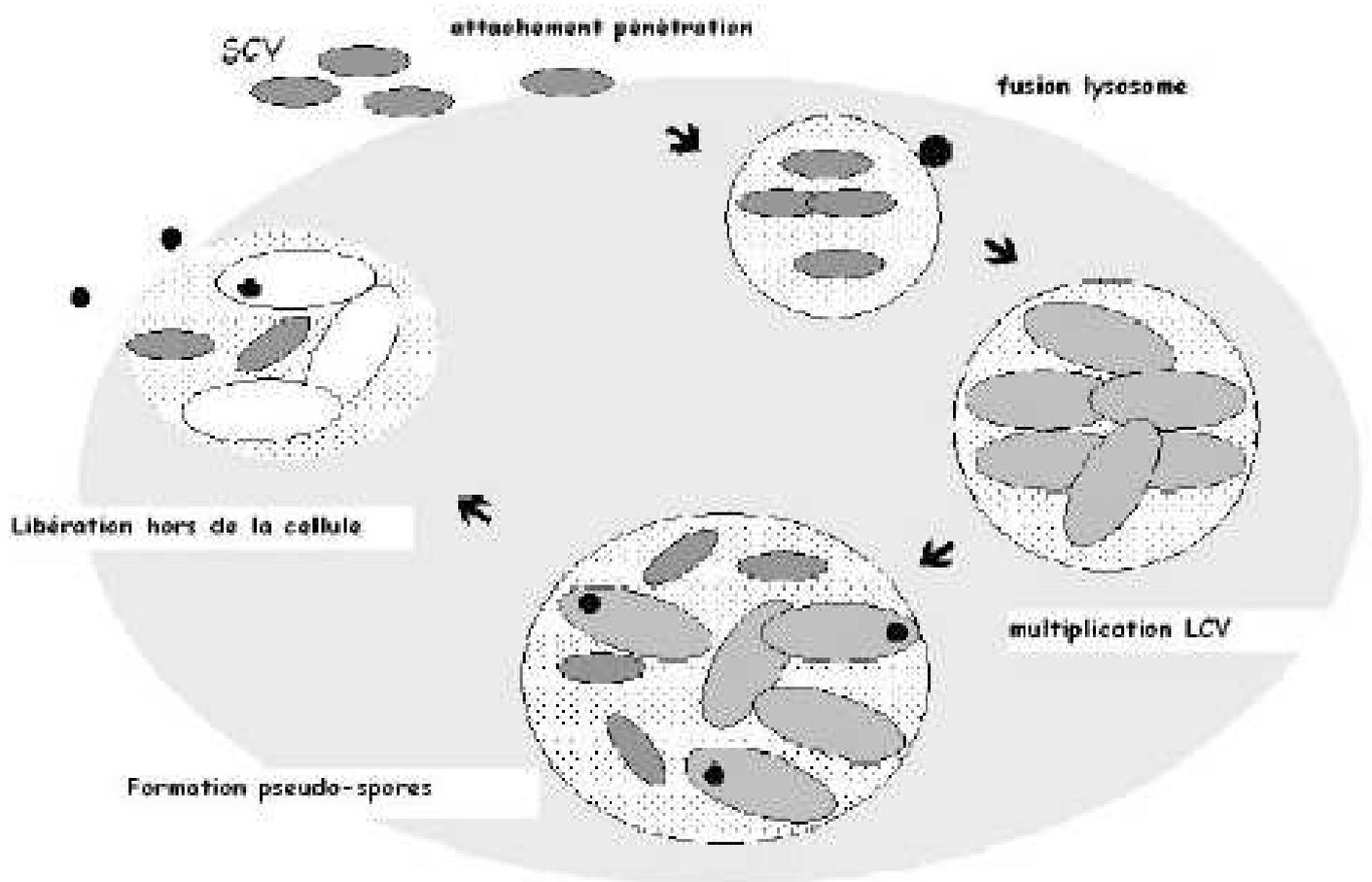


Figure 3 : Modèle de cycle de développement de *Coxiella burnetii* dans une cellule eucaryote (d'après Anonyme, 2004a) (5)

I-6 RESISTANCE

Grâce à l'existence de la forme SCV à paroi épaisse, ainsi que de la pseudo-spore, *Coxiella burnetii* présente une résistance exceptionnelle dans le milieu extérieur.

I-6-A Résistance dans les matières virulentes

La figure 4 représente les durées moyennes de survie de *Coxiella burnetii* dans les matières virulentes.

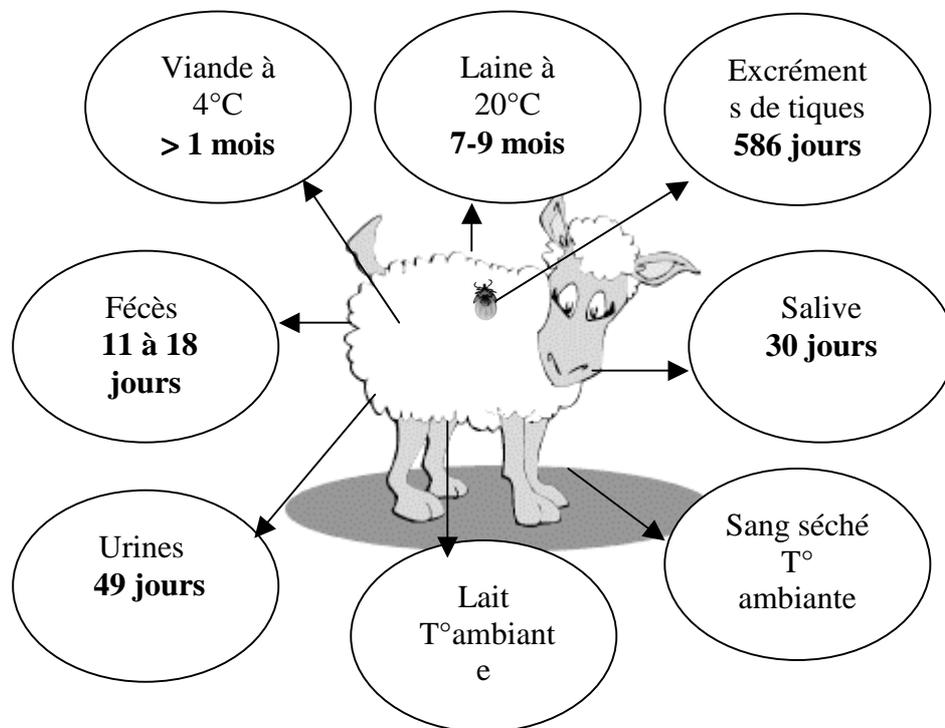


Figure 4 : Résistance de *Coxiella burnetii* dans les matières virulentes (37)(42)

I-6-B Résistance aux agents chimiques

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

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 1/100 ^{ème} Cyanamide calcique

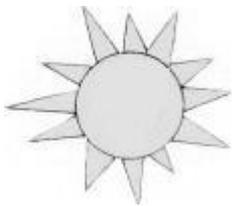
Tableau I : Action des agents chimiques sur *Coxiella burnetii* (d'après Ransom et Huebner, 1951, Scott et Williams, 1990) (7)(37)(106)(122)(129)

I-6-C Résistance aux agents physiques

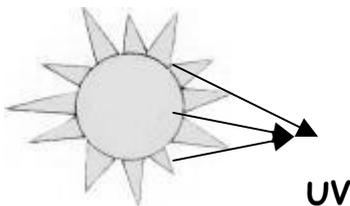
Coxiella burnetii a une capacité importante de résistance à des conditions drastiques de température, de pH, de pression osmotique ou de rayonnements Ultra-violet.



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

Figure 5 : Résistance de *Coxiella burnetii* aux agents physiques et chimiques (d'après Ransom et Huebner, 1951, et Scott et Williams, 1990) (42)(122)

I-6-D 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.

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

Tableau II : Action des principales familles d'antibiotiques sur *Coxiella burnetii* (d'après Raoult et Brouqui, 1998) (37)(113)

I-7 CULTURE ET ISOLEMENT

Il existe trois modes de culture : par inoculation à un animal de laboratoire, sur œuf embryonné, ou sur culture cellulaire en tubes bijoux. (121)

I-7-A Inoculation à un animal de laboratoire

On utilise comme animal de laboratoire le cobaye ou la souris pour l'isolement de *Coxiella burnetii*. L'inoculation d'un broyat de tissus infectés se fait par voie intrapéritonéale. Au bout de 21 jours d'incubation, on prélève du sérum de l'animal infecté et on recherche la présence d'anticorps anti-*Coxiella burnetii*. Si la recherche s'avère positive, l'animal est alors sacrifié, et on inocule une suspension de sa rate sur cellules. On utilise ce type de culture pour les prélèvements à priori contaminés (placenta, mucus vaginal, matières fécales, lait). (6)

I-7-B Culture sur œuf embryonné

On utilise des œufs SPF pour Specific Pathogen Free, afin d'éviter d'isoler des souches aviaires latentes à la place de la souche recherchée.

L'inoculation d'un broyat de prélèvement se fait dans la membrane vitelline.

Après développement dans l'embryon, la bactérie provoque la mort de celui-ci en 7 à 14 jours. On procède alors à un prélèvement puis un broyage de la membrane vitelline avant d'isoler le germe.

Les inconvénients de cette technique résident dans le fait qu'elle nécessite un inoculum important et que la croissance est lente. C'est une technique longue et coûteuse.(64)

I-7-C Culture sur cellules

On utilise des cellules HEL (fibroblastes embryonnaires de poumon humain), qui sont très sensibles et faciles à cultiver, sur lesquelles on est en mesure de mettre en évidence le germe au bout de 24 à 48 heures, par coloration ou immunofluorescence. Cette technique est à la fois plus sensible et plus rapide que les deux autres. En revanche, elle s'accommode mal d'un prélèvement possédant une flore compétitrice importante. On l'utilisera donc plutôt pour des prélèvements peu contaminés.(107)

I-7-D Utilisation de ces techniques

Les résultats obtenus grâce à ces techniques sont assez tardifs. De plus, il s'agit de techniques lourdes exigeant un niveau de sécurité élevé pour la protection du manipulateur et de l'environnement. L'OIE (Office International des Epizooties) classe *Coxiella burnetii* parmi les pathogènes de groupe 3, c'est-à-dire responsables de maladies graves, pouvant être disséminées, et pour lesquelles il n'existe pas de prophylaxie ou de traitement efficace.

Ce classement oblige donc la réalisation des cultures de la bactérie dans des laboratoires équipés d'un niveau de protection biologique 3.(5)

Les techniques sont longues mais permettent de détecter la maladie aiguë avant la détection de la séroconversion.

Cependant, cette technique reste peu utilisée en pratique, du fait des risques importants pour le manipulateur. Elle demeure toutefois intéressante dans le cadre de la collection de souches, ainsi que pour tester la résistance de la bactérie aux antibiotiques.(46)

A RETENIR

L'agent responsable de la fièvre Q est une bactérie appartenant au phylum des Protéobactéries, *Coxiella burnetii*. C'est une bactérie de petite taille, Gram -, se développant en milieu acide. Elle possède un chromosome circulaire et éventuellement un plasmide. Il existe six groupes génomiques qui diffèrent par la taille de leur chromosome et de leur plasmide.

On retrouve deux phases distinctes, I et II, comparables aux phases lisses et rugueuses des Entérobactéries.

Elle possède un cycle de développement complexe, avec trois formes : SCV, LCV et SLP.

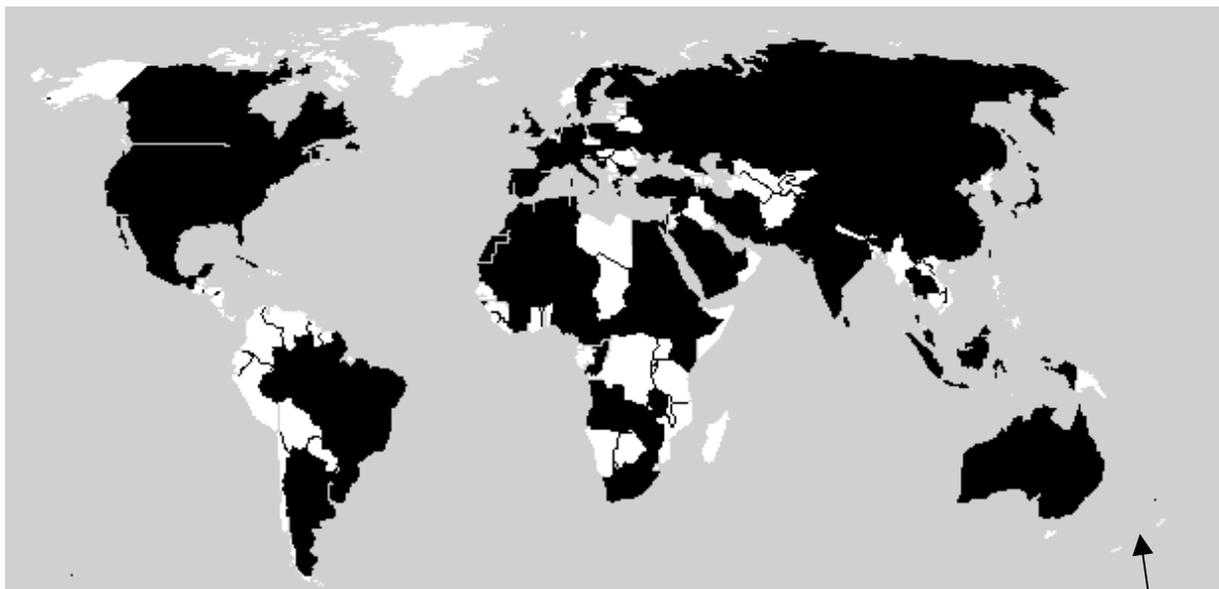
Sa résistance dans le milieu extérieur est exceptionnelle.

II - EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE

A partir des données récoltées dans les pays où la fièvre Q a été recherchée, nous allons étudier la répartition géographique et temporelle de la maladie, ainsi que sa répartition en fonction de l'âge et du sexe des individus infectés.

II-1 REPARTITION GEOGRAPHIQUE

La fièvre Q a été retrouvée pratiquement dans le monde entier, à l'exception de la Nouvelle Zélande et de l'Antarctique. Dans la plupart des pays, la fièvre Q humaine ne fait pas partie des maladies à déclaration obligatoire, hormis aux Etats-Unis.



■ Zones où la fièvre Q est répertoriée

□ Zones indemnes ou sans données connues

Nouvelle-Zélande
indemne

Figure 6 : Répartition géographique de la fièvre Q (103)

II-1-A Afrique

Des études réalisées chez l'homme et les animaux ont révélé des taux de positivité aux anticorps anti-*Coxiella burnetii* en immunofluorescence indirecte (IFI) :

Homme : Zambie : 8,2 % (95)

Tunisie : 26 % (74)

Zimbabwe : 37 % (69)

Animaux : Zimbabwe (69) : Bovins : 39 %

Chiens : 15 %

Caprins : 10 %

On note également des taux élevés de positivité chez les chats en Afrique du Sud. (87)

II-1-B Asie

Les études réalisées au Japon rapportent que 13,5 % des vétérinaires, et 3,6 % des donneurs de sang possèdent des anticorps anti-*Coxiella burnetii*. (1)

Chez les oiseaux domestiques et sauvages, on a également retrouvé des taux élevés par micro agglutination, notamment chez ceux se nourrissant près des troupeaux de ruminants. (63)

II-1-C Amérique

Chez les ovins à Terre-Neuve, au Canada, la séroprévalence est passée de 3,1 % en 1997, à 23,5 % en 2000.

De plus, en IFI, 24 % des bovins et 15,6 % des caprins sont positifs. (59)

En ce qui concerne l'Amérique du Sud, des études ont été menées en Uruguay, où l'on retrouve des titres positifs chez l'homme, les ovins, bovins, porcins et chevaux (131), au Brésil, où 29 % des employés d'abattoirs et 40 % des personnes exposées aux animaux vivants présentent des titres positifs, ainsi que 29 % des ruminants entrant à l'abattoir (117), et en Guyane où 5,2 % des chiens sont séropositifs (48), probablement contaminés via un réservoir sauvage, et à l'origine d'une contamination humaine en zone urbaine. (24)(50)

II-1-D Europe (hormis la France)

Plusieurs épidémies ont été répertoriées en Europe, le tableau III présente quelques unes de ces épidémies parmi les plus importantes.

Pays	Année	Caractéristiques
Nord de l'Italie (80)	1996	58 personnes touchées dont la moitié hospitalisées Contamination liée à la transhumance
Allemagne (78)	1998	23 % des individus de plus de 15 ans avec des titres sérologiques positifs en fièvre Q
Pays-Bas (139)	2000	4 personnes avec des symptômes pseudo-grippaux suite à un voyage en Ardèche : Sérologie montrant une fièvre Q aiguë
Espagne (Iles Canaries) (23)	2003	Incidence de 5 cas pour 100 000 habitants par an, entre 1998 et 2000. Cas cliniques sporadiques, dont 85 % d'hommes ayant une activité en rapport avec le milieu rural

Tableau III : Distribution de la fièvre Q chez l'homme en Europe (d'après Manfredi Selvaggi *et al.*,1996, Lytikainen *et al.*,1998, Stevens *et al.*,2000, Bolanos *et al.*,2003)

Chez les animaux, on retrouve la maladie dans tous les pays d'Europe. Les études ont porté sur la prévalence de la fièvre Q chez les ruminants domestiques.

Pays	Espèce	Année	Prévalence (%)
Allemagne	Bovins	1985	2,5 à 10,8
	Ovins	1972	26
	Caprins	1972	20
Grande-Bretagne	Bovins	1999	21
Italie	Bovins	1965-1971	2, 3 à 13,4
	Ovins	1983	13 à 55
Hongrie	Bovins	1979	50 cas
	Ovins	1979	13 à 32
Suisse	Bovins	1983	6,6
	Ovins	1995	38
URSS	Bovins	1985	4

Tableau IV : Prévalence de la fièvre Q chez les ruminants domestiques en Europe (d'après Dordain-Bouesnard, 2001, Paiba *et al.*,1999) (37)(98)

NB : Nous n'avons pas de moyen de comparaison de ces résultats entre les différents pays d'Europe, car les techniques de laboratoires diffèrent.

II-1-E France

✓ Chez les animaux :

Les études effectuées en France ont porté principalement sur les ovins et caprins, et ont montré de grandes variations selon les régions, et même selon les troupeaux.

Le test de référence est la réaction de fixation du complément (RFC).

Par cette technique, nous avons obtenu les résultats suivants : en 1977 dans le Puy de dôme, 0,3 % des ovins et 1,8 % des bovins testés se sont révélés séropositifs. (17)

En 1996, en Rhône-Alpes, dans 5 départements de la région, 1550 sérums ont été testés et 11,1 % se sont révélés séropositifs. En revanche, sur ce même lot, avec une technique ELISA, seulement 2,15 % des sérums étaient positifs. (37)

La RFC a également montré que 89 % des animaux testés étaient infectés latents.

En 1997, les caprins de 21 exploitations de la région Poitou-Charentes ayant avorté ont été testés par RFC. Cette étude a révélé que *Coxiella burnetii* était l'agent infectieux le plus impliqué dans les avortements en série. (19)

✓ Chez l'homme :

♦ En 1990, une enquête séro-épidémiologique a porté sur 388 sujets, résidant pour la plupart en zone rurale, dans le Nord de la Charente.

Avec les techniques de RFC et d'IFI, il a été mis en évidence que la séroprévalence globale de la population étudiée était de 8,2 %, mais il a également été relevé des prévalences très supérieures pour les professions à risque. Ainsi, on observe une prévalence de 32,7 % pour les éleveurs de ruminants domestiques, et 30,3 % pour les employés à la sous-traitance des produits d'origine animale, en lainerie ou en abattoir. Selon la conclusion des auteurs de cette étude, la Charente est un foyer endémique de fièvre Q. (36)

♦ Fin Octobre 2000, dans la commune de Montoison, dans le département de la Drôme, 3 cas de syndromes infectieux aigus ont été relevés par le médecin de la commune en 10 jours. Le laboratoire a confirmé qu'il s'agissait de cas de fièvre Q.

Suite à ces observations, la DDASS de la Drôme et le CIRE Rhône-alpes auvergne ont lancé une enquête épidémiologique pour tester l'hypothèse de l'implication de 3 élevages du sud de la commune dans la transmission de l'agent. Les témoins pour cette enquête ont été tirés au sort. Sur les 50 testés, 3 se sont avérés positifs à la fièvre Q et ont été exclus de l'étude.

Cette enquête a permis de mettre en évidence un lien entre la prévalence de la fièvre Q, et la circulation sur la route départementale reliant Montoison à Crest, ainsi que la proximité avec 3 élevages du sud de la commune.

Dans le même temps, la Direction Départementale des Services Vétérinaires a lancé un contrôle des élevages, révélant une prévalence importante de sérologies positives sur les animaux testés de 2 des 3 élevages du sud de la commune. De plus, il s'est avéré que des épandages de ces 2 élevages avaient été effectués dans le sud de la commune, dans des périodes pouvant correspondre à la contamination.

Dans cette petite commune de la Drôme, 10 cas de fièvre Q ont été révélés entre le 4 Octobre et le 10 Décembre 2000.

♦ En juillet 2002, dans la vallée de Chamonix, les médecins ont déclaré plusieurs cas de patients atteints d'un syndrome aigu inexplicé, associant une fièvre durable, des céphalées importantes, des douleurs musculaires et une hépatite biologique, avec augmentation des transaminases, chez des adultes de la vallée. L'évolution s'est avérée la plupart du temps favorable sans traitement spécifique, mais plusieurs personnes ont cependant dû être hospitalisées au Centre Hospitalier d'Annecy.

La DDASS, le CIRE Rhône-Alpes et l'InVS se sont associés pour réaliser une recherche active des cas, en demandant aux médecins de réaliser des sérologies de fièvre Q chez les malades présentant les symptômes décrits plus haut.

Après confirmation du diagnostic au laboratoire, une alerte de niveau national et européen a été lancée, et la DSV de Haute-Savoie informée a mis en place une enquête épidémiologique.

II-2 DISTRIBUTION DANS LE TEMPS

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

Les cas cliniques chez l'homme sont le plus souvent isolés et sporadiques. (123)

Dans le sud de la France, où la transmission se fait préférentiellement par des aérosols infectés transportés par le vent, la transmission est maximale lorsque le mistral souffle le plus violemment, en période de mise bas secondaire. En revanche, lors de la principale période de mise bas à l'automne, l'absence de vent semblerait diminuer la transmission.

II-3 DISTRIBUTION EN FONCTION DE L'ÂGE ET DU SEXE

Le sexe ratio et l'âge des sujets infectés par *Coxiella burnetii* varie d'une zone à l'autre. Dans les secteurs où le principal facteur de risque est lié à une exposition au bétail, la maladie est plus fréquente dans la population active de 30 à 60 ans, notamment chez l'homme, avec un pic plus élevé dans la tranche d'âge 50-59 ans.

Lorsque le facteur de risque principal est l'exposition aux animaux de compagnie, le sexe ratio s'équilibre.

Le risque d'être infecté n'est pas lié au sexe, mais l'expression clinique est plus fréquente chez l'homme.

L'exposition des enfants est au moins aussi importante que celle des adultes, cependant, les cas pédiatriques ne représentent que un à deux pour cent des cas. Lorsque les enfants sont symptomatiques, le sexe ratio est de 1, mais il semble basculer en faveur des hommes à partir de l'âge de 15 ans. Cette modification du sexe ratio avec l'âge suggère un facteur protecteur de l'expression clinique propre au sexe féminin, dont la nature hormonale (17 beta oestradiol) a été récemment démontrée.

A RETENIR

La répartition de *Coxiella burnetii* est mondiale, épargnant cependant la Nouvelle-Zélande et l'Antarctique.

L'infection est liée aux mises-bas, et aux conditions climatiques.

Dans une deuxième partie, nous allons étudier les caractéristiques de la maladie animale, avec les modalités d'infection, les symptômes et lésions, l'excrétion, ainsi que les méthodes de diagnostic et les mesures de lutte dans les élevages.

DEUXIEME PARTIE :
ETUDE DE LA MALADIE
ANIMALE

I - PATHOGENIE

Nous allons ici présenter les caractéristiques de l'infection d'un individu par *Coxiella burnetii*, en étudiant les principaux organes cibles de la bactérie, la dose infectieuse, ainsi que la particularité de la bactérie à persister chez les individus infectés.

I-1 CELLULES CIBLES, TISSUS, ORGANES

Les principales cellules cibles de *Coxiella burnetii* chez l'hôte infecté sont les monocytes et les macrophages (121). On a cependant occasionnellement identifié la bactérie dans les cellules endothéliales. (12)

De nombreux organes peuvent héberger la bactérie. Elle peut, entre autres, persister dans les nœuds lymphatiques et les plaques de Peyer. Cependant, les organes cibles préférentiels sont le placenta, l'utérus gravide, et le tissu mammaire. (52)

Le tableau V présente les différents organes dans lesquels la bactérie a pu être isolée, selon les espèces, ainsi que la technique de mise en évidence.

Organes cibles	Espèces	Type d'infection	Méthodes de mise en évidence	Références
Placenta	Chèvre	naturelle	Coloration de Stamp et culture sur oeuf embryonné	Waldhalm et al. (1978) (156)
		expérimentale	Immunohistochimie	Arricau-Bouvery et al. (2003) (9)
	Chèvre et Brebis	naturelle	PCR	Masala et al. (2004) (86)
			Immunohistochimie	Palmer et al. (1983) (99)
	Brebis	expérimentale	Microscopie électronique	Martinov et al. (1989) (85)
		naturelle	Sérologie sur souris inoculées avec un broyat de tissus infectés et coloration	Welsh et al. (1951) (159)
	Vache Laitière	naturelle	Immunohistochimie	VanMoll et al. (1993) (152)
			Sérologie sur souris inoculées avec un broyat de tissus infectés et coloration	Luoto et Huebner (1950) (77)
			PCR	Bildfell et al. (2000) (21)
	Homme	naturelle	Sérologie sur souris inoculées avec un broyat de tissus infectés et coloration	Prasad et al. (1986) (105)
Utérus gravide	Souris	expérimentale	Immunohistochimie	Baumgärtner et al. (1993) (12)
Tractus génital				Kazar et Kovakova (1983) (68)
Mamelle	Vache Laitière	naturelle	Sérologie sur souris inoculées avec un broyat de tissus infectés et coloration	Ho et al. (1995) (64)
NL iliaques, rétro-mammaires et scapulaires	Génisse	expérimentale	Sérologie sur souris inoculées avec un broyat de tissus infectés	Plommet et al. (1973) (104)
NL	Souris	expérimentale	Immunohistochimie	Baumgärtner et al. (1993) (12)
Rate				Kazar et Kovakova (1983) (68)
Moelle osseuse	Homme	naturelle	PCR	Harris et al. (2000) (58)
	Souris	expérimentale	Immunohistochimie	Baumgärtner et al. (1993) (12)
Poumon				
Foie				
				Kazar et Kovakova (1983) (68)
Pancréas				Baumgärtner et al. (1993) (12)
Rein				Kazar et Kovakova (1983) (68)
Cœur				Baumgärtner et al. (1993) (12)
Valves cardiaques	Homme	naturelle	Coloration	Mühlemann et al. (1995) (93)
Mésentère	Souris	expérimentale	Immunohistochimie	Baumgärtner et al. (1993) (12)

Tableau V : Organes cibles de *Coxiella burnetii*

I-2 DOSE INFECTANTE

Selon une étude d' Ormsbee *et al.* (1978), portant sur l'inoculation à des souris, des cobayes, des oeufs embryonnés et par culture cellulaire, la dose infectante serait très faible, puisque 0,5 à deux *Coxiella burnetii* en phase I permettent une infection de 50% des systèmes exposés, soit une DI₅₀ comprise entre 0,5 et 2. (97)

Une autre étude, de Moos et Hackstadt (1987), porte sur l'inoculation à des cobayes d'organismes vivants d'une souche Nine Mile. Cette étude montre que deux à quatre de ces organismes provoquent une séroconversion, une hyperthermie et la présence de bactéries dans les rates de cobayes 30 jours après l'inoculation. (92)

I-3 INFECTION CELLULAIRE PERSISTANTE

Chez l'hôte, *Coxiella burnetii* se multiplie dans les cellules cibles sans les détruire, permettant ainsi une persistance de l'infection. (120)

Chez les ruminants, suite à l'infection, on observe au cours de la gestation, une forte colonisation du placenta et de l'utérus. On retrouve alors une excrétion durable, jusqu'à soixante dix jours chez la brebis (18), et cent dix jours chez la vache, à partir de l'utérus et des sécrétions vaginales (5). Par contre, cette infection ne semble pas perturber les gestations suivantes, ni entraîner une excrétion lors des mises-bas successives. Une étude menée à l'INRA de Tours en 1973 montre la persistance de la bactérie dans les nœuds lymphatiques rétromammaires jusqu'à vingt mois après l'infection. (104)

Chez la souris et le cobaye, une étude de Kazar et Kovacova (1983) montre qu'au début de l'infection, les bactéries s'accumulent dans le foie et la rate, puis elles persistent dans les reins et les organes génitaux pendant plus de six mois. Ensuite, la réactivation de l'infection a lieu durant la gestation, entraînant des portées réduites. (68)

Enfin, chez l'homme, après une primo-infection souvent inapparente, la bactérie persiste plusieurs années dans l'organisme. (58)

Coxiella burnetii réussit à contrer l'activité bactéricide des macrophages afin de se maintenir et de se multiplier dans leur phagolysosome, grâce à l'activité enzymatique de la superoxyde dismutase et de la catalase, qui réduisent l'impact des réactifs oxydants produits par les macrophages infectés. (2)

A RETENIR

Les cellules cibles de la bactérie sont les monocytes et les macrophages. Elle envahit préférentiellement les organes de la sphère génitale, à savoir l'utérus, le placenta et le tissu mammaire.

La dose infectante est très faible, avec une DI50 comprise entre 0,5 et 2.

Elle provoque une infection cellulaire persistante, entraînant une excrétion parfois durable.

II - SYMPTOMES ET LESIONS

Des études ont été menées pour déterminer les principaux symptômes de la fièvre Q. Nous allons étudier les résultats de ces études, ainsi que les données de terrain obtenus selon les différents cas répertoriés de fièvre Q dans les élevages.

II-1 INFECTION EXPERIMENTALE

Une étude a été réalisée à l'INRA de Tours en 1973. Elle portait sur l'inoculation de *Coxiella burnetii* par voie intradermique à douze génisses de huit à onze mois.

Les animaux ont ensuite été suivis pendant dix-huit mois, au cours desquels deux phases successives ont pu être mises en évidence. (52)

Une première phase, aiguë, se caractérise par une hyperthermie marquée et une pneumonie chez toutes les génisses, dans les vingt quatre à quarante huit heures suivant l'inoculation, puis une guérison clinique apparente dans les sept jours.

Pendant les six jours suivant l'inoculation, on note également une anorexie, qui ne perturbe cependant pas la croissance des animaux. (52)

La seconde phase, chronique, se caractérise quant à elle par des troubles de la reproduction. On observe notamment deux avortements, et trois génisses restent stériles. Certaines sont abattues et autopsiées : l'examen histologique montre des lésions myocardiques (myocardite), et pulmonaires (pneumonie). (52)

Une autre étude, plus récente, réalisée par Arricau-Bouvery et coll., en 2001 portait quant à elle sur trois groupes homogènes de chèvres gestantes indemnes de fièvre Q (sérologies négatives), inoculées à quatre vingt dix jours de gestation, par des doses variables de *Coxiella burnetii*. (7)

Dans cette étude, la plupart des chèvres avortent (vingt sur vingt cinq), quelle que soit la dose inoculée. On observe deux vagues d'avortements, l'une vingt neuf jours, l'autre quarante trois jours après inoculation.

Une analyse bactériologique portant sur les placentas, montre que tous, sauf un, sont contaminés par la bactérie. Chez le fœtus, le principal organe contaminé est le poumon.

II-2 INFECTION NATURELLE

L'incidence clinique de la fièvre Q chez les ruminants est faible, l'infection est donc majoritairement inapparente. (121)

Cependant, on peut parfois observer des signes cliniques de cette infection qui permettent de révéler la présence de la bactérie au sein du troupeau.

II-2-A Troubles de la reproduction

L'avortement est la manifestation clinique majeure de la fièvre Q chez les ovins et caprins, et occasionnelle chez les bovins. (99)(123)

Il a lieu en fin de gestation. Lors de la primo-infection d'un troupeau, on observe une vague d'avortements sur des animaux pour la première fois en contact avec le germe. Puis l'enzootie évolue de façon cyclique, le nombre d'avortements diminue et ne concerne plus que les primipares. Les gestations suivantes ne semblent pas perturbées.

On peut également observer d'autres troubles, tels que des mortinatalités, des mises-bas prématurées ou des naissances d'animaux chétifs. (123)

Chez les bovins, on observe plus fréquemment des métrites (141), de l'infertilité ou des retours en chaleur plus fréquents. (21)(123)

II-2-B Autres symptômes

La voie de pénétration majeure de la bactérie est la voie aérienne. Les premières cibles sont par conséquent les macrophages alvéolaires et les cellules de Küpfer. Malgré cela, les manifestations pulmonaires de la maladie restent exceptionnelles. On a pu observer des bronchopneumonies, avec de la toux, souvent compliquées de pasteurellose. (138)

Des symptômes cardiaques sont également très rares en dehors de l'infection expérimentale.

Il en va de même pour les symptômes digestifs, tels que des gastro-entérites. (37)

II-3 LESIONS

Comme nous l'avons vu précédemment, les principaux organes cibles de *Coxiella burnetii* sont les organes de la sphère génitale. Les lésions seront donc retrouvées principalement sur ces organes, ainsi que sur les fœtus.

II-3-A Lésions placentaires

Nous l'avons vu précédemment, la réactivation de l'infection a lieu au cours de la gestation, entraînant une importante colonisation du placenta par les bactéries.

En étudiant les lésions placentaires, on peut mettre en évidence, macroscopiquement, un placenta oedématié, parfois autolysé (84)(127). Les cotylédons apparaissent souvent normaux. En revanche, les zones intercotylédonaires peuvent être oedématiées et épaissies, avec parfois un exsudat jaunâtre (121). Le chorion quant à lui, peut être épaissi et plissé. (84)

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

II-3-B Lésions sur l'avorton

L'avorton est souvent normal, mais en raison du délai entre la mort du fœtus et l'avortement, il peut parfois être autolysé ou momifié. (37)

On peut quelquefois observer une congestion du foie. (127)

A RETENIR

L'infection par *Coxiella burnetii* est majoritairement inapparente. Lorsqu'elle s'exprime, la fièvre Q est représentée principalement par des troubles de la reproduction, avortements, mises-bas prématurées, métrites ou infertilité, ou par des troubles respiratoires, cardiaques ou digestifs.

Les lésions se situent principalement sur le placenta et l'avorton.

III - EXCRETION

Afin d'évaluer les risques de transmission de l'infection par *Coxiella burnetii*, il est nécessaire de connaître les voies et les modalités de l'excrétion de la bactérie par l'hôte infecté.

III-1 VOIES D'EXCRETION

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

III-1-A Produits de la parturition

Nous l'avons déjà vu, lors de l'infection d'un animal par *Coxiella 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 (77)(104)(166). Le placenta ainsi que les annexes fœtales peuvent contenir de nombreuses bactéries. On a en effet pu dénombrer jusqu'à 10^9 bactéries par gramme dans un placenta de brebis. (11)(159)

III-1-B Lait

Dans le lait, l'excrétion semble intermittente et de durée variable. Elle peut cependant persister jusqu'à deux ans dans un troupeau. (13)

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 (119), avec une intensité de 10 à 20 bactéries par millilitre chez les bovins. (40)

De même, aucune corrélation n'a pu être établie entre la présence de *Coxiella burnetii* dans les sécrétions vaginales, et dans le lait.

En cas de métrite, l'excrétion semble être plus stable dans le temps. (8)

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. (119)

III-1-C Fécès

L'excrétion de la bactérie peut se faire dans les matières fécales. Cette voie entraîne la contamination de la litière, dans laquelle *Coxiella burnetii* peut persister durant près de deux ans, et qui constitue alors une source de contamination par inhalation d'aérosols. (51)

III-1-D Sperme

Une seule étude a permis de mettre en évidence la présence de *Coxiella burnetii* dans le sperme de taureaux séropositifs, pour lesquels la bactérie adhère à la surface des spermatozoïdes. (71)

III-2 CARACTERISTIQUES DE L'EXCRETION

Nous allons présenter ici les modalités de durée et de cinétique, la possibilité de coexistence de plusieurs voies d'excrétion chez un même animal, ainsi que les facteurs susceptibles de faire varier cette excrétion.

III-2-A Durée et cinétique

Dans les sécrétions vaginales, la durée de l'excrétion est très variable en fonction des espèces concernées. Elle peut aller de trois jours post-partum chez la chèvre, à près de cent dix jours chez la vache (9). On observe une diminution du nombre d'animaux excréteurs avec le temps. Dans le lait, nous l'avons vu, l'excrétion est plus rare et plus courte chez les ovins, en moyenne jusqu'à huit jours (18). Chez les caprins, on a pu détecter la bactérie jusqu'à cinquante deux jours après la mise-bas (9), et chez les bovins, jusqu'à deux ans dans le troupeau.

III-2-B Coexistence des voies d'excrétion

Il semble qu'aucune voie d'excrétion ne soit majoritaire par rapport aux autres. Une étude réalisée sur deux cents quarante deux vaches, de trente et un troupeaux a en effet révélé des pourcentages d'excrétion équivalents pour les trois voies principales que constituent les sécrétions vaginales, le lait et les fécès.

Le plus souvent, chez un même animal, une seule voie d'excrétion est mise en évidence. Toutefois, il peut arriver que deux voies coexistent, majoritairement les voies vaginale et fécale. (51)

Les animaux détectés excréteurs par les trois voies simultanément sont rares. (50)

III-2-C Facteurs de variation de l'excrétion

✓ Facteurs intrinsèques :

L'âge semble jouer un rôle dans le nombre d'animaux excréteurs, puisqu'une étude révèle que 66% des primipares excrètent la bactérie dans le lait, contre 59% des animaux de cinq ans, et 29% des animaux de dix ans. (20)(52)

✓ Facteurs extrinsèques :

Une étude de Behymer *et al*, en 1977, montre qu'un traitement antibiotique à base de chlortétracycline à la posologie de 8mg/Kg par jour, pendant trente jours, au tarissement, a pu stopper l'excrétion dans le lait chez une vache infectée chronique et excrétrice de *Coxiella burnetii* (14).

Pour des raisons économiques, on limite généralement le traitement à une ou deux injections en fin de gestation, ce qui est insuffisant pour supprimer l'excrétion, sauf lorsque ce traitement est associé à une vaccination avec un vaccin adjuvé, composé de bactéries en phase II (164). Ce vaccin n'est toutefois pas efficace pour limiter l'excrétion lorsqu'il est utilisé seul.

En revanche, un vaccin constitué de bactéries en phase I semble mieux protéger les femelles non encore infectées. En effet, une étude a porté sur deux lots de chèvres vaccinées respectivement avec un vaccin en phase I pour le premier lot, et un vaccin en phase II pour le second. Les chèvres ont été vaccinées six semaines avant la saillie, avec un rappel trois semaines plus tard. Puis elles ont été éprouvées à mi-gestation avec une souche de *Coxiella burnetii*.

Dans le premier lot, une seule chèvre a avorté, aucune n'a excrété dans le lait, et les excréctions vaginale et fécale ont été fortement diminuées, tant en intensité qu'en durée. Le vaccin en phase II, quant à lui, n'a permis de diminuer ni les avortements, puisque neuf chèvres sur dix sept ont avorté, contre sept sur douze dans le lot témoin (non vacciné), ni l'excrétion, quelle que soit la voie. (132)

A RETENIR

Les ruminants domestiques constituent le réservoir principal de la fièvre Q. L'excrétion peut se faire dans les produits de la parturition, le lait, les fécès ou le sperme. Elle diminue avec l'âge et peut être fortement réduite voire stoppée à l'aide d'un traitement antibiotique au tarissement, ou de l'association d'un traitement antibiotique avec un vaccin en phase II chez les femelles infectées.

IV - DIAGNOSTIC

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

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

IV-1 CHOIX DU PROTOCOLE

Il varie selon le contexte et l'objectif recherché. (53)

Lors d'un avortement isolé, il est recommandé d'utiliser la technique de PCR (Polymerase Chain Reaction) individuelle, en réalisant des prélèvements sur le placenta, le mucus vaginal, et/ou le contenu stomacal du fœtus.

Le prélèvement de lait n'apporte rien de plus, car l'excrétion concomitante dans le lait et le mucus vaginal n'est pas systématique, et le fait que la vache excrète la bactérie dans le lait ne prouve pas l'implication de *Coxiella burnetii* dans l'avortement.

Les animaux excréteurs n'étant pas toujours séropositifs, la sérologie individuelle présente également un intérêt limité.

Lorsque l'éleveur se retrouve face à des avortements répétés au sein de son troupeau, il est nécessaire d'effectuer des prélèvements sur le placenta, le mucus vaginal et/ou le contenu stomacal du fœtus, chez toutes les femelles ayant avorté au cours des huit jours précédents, afin de réaliser des PCR individuelles.

On couplera à la PCR des sérologies individuelles portant sur tous les animaux qui ont présenté des troubles de la reproduction au cours des quatre derniers mois, tels que des avortements, des métrites ainsi que des retours en chaleur tardifs ou décalés.

Enfin, dans le cadre d'un dépistage de la circulation de la bactérie au sein du troupeau, on préférera une PCR sur lait de tank, couplée à des sérologies individuelles sur un échantillon composé pour moitié de primipares, et moitié de multipares. Pour un troupeau d'une quarantaine de vaches laitières, on réalisera la sérologie sur cinq primipares et cinq multipares.

IV-2 DIAGNOSTIC DIRECT

Il repose sur l'isolement de la bactérie, ou la mise en évidence des antigènes de *Coxiella burnetii*, ou de l'ADN bactérien.

IV-2-A Isolement de *Coxiella burnetii*

Comme nous l'avons vu précédemment, il est possible d'isoler et de cultiver *Coxiella burnetii*, à partir d'un écouvillon vaginal, d'un broyat de placenta non souillé, ou du fœtus. Selon le degré de contamination du prélèvement, on isolera la bactérie de différentes manières.

Si le prélèvement est à priori fortement contaminé, ce qui est souvent le cas pour le placenta, le mucus vaginal, les matières fécales ou encore le lait, la mise en évidence de *Coxiella burnetii* nécessite l'inoculation d'un broyat de tissus à des animaux de laboratoire (souris ou cobayes) par voie intra péritonéale. Vingt et un jours après inoculation, on prélève du sérum de ces animaux, et on recherche la présence d'anticorps anti-*Coxiella burnetii*. Si la recherche s'avère positive, l'animal est sacrifié, et une suspension de sa rate est inoculée sur culture cellulaire. (5)

Concernant des prélèvements à priori peu contaminés, on pourra réaliser l'isolement sur œuf embryonné de huit jours, SPF (Specific Pathogen Free). Après homogénéisation du prélèvement dans une solution tamponnée contenant des antibiotiques (Streptomycine 100-200 µg/mL et Gentamicine 50-100 µg/mL), et légère centrifugation, le surnageant est inoculé dans la membrane vitelline. Après 10 à 15 jours d'incubation, le sac vitellin est collecté. (64)

Enfin, toujours pour un isolement peu contaminé, il est possible de réaliser l'isolement de *Coxiella burnetii* sur cultures cellulaires, en utilisant notamment des cellules HEL, qui sont des fibroblastes embryonnaires de poumon humain, très sensibles à l'infection et faciles à cultiver. Les cellules sont incubées à 37°C dans une atmosphère à 5% de dioxyde de carbone, et l'isolement de la bactérie se fait après 5 à 7 jours de culture, en mettant en évidence des inclusions cytoplasmiques par coloration ou immunofluorescence. (107)

Il faut cependant rappeler que ces techniques d'isolement sont longues et fastidieuses, et qu'elles présentent un risque pour le manipulateur puisque la bactérie est classée parmi les pathogènes de groupe 3, nécessitant donc un laboratoire de sécurité de niveau 3 et un personnel expérimenté pour manipuler et cultiver la bactérie. (5)

L'intérêt de la technique est qu'elle autorise une détection précoce de la maladie aiguë et permet de collecter des souches bactériennes et de tester leur sensibilité aux antibiotiques. (45)

IV-2-B Bactérioscopie

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

Différentes méthodes de coloration peuvent être utilisées, en raison du caractère acido-alcool-résistant de la bactérie. La plus employée est la coloration de Stamp, mais les colorations de Ziehl-Neelsen modifiée, Gimenez, Giemsa et Koster modifiée peuvent également être utilisées. (96)

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

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

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

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

IV-2-C Immunohistochimie

On utilise les mêmes échantillons que pour la bactérioscopie. Les tissus sont soit inclus dans la paraffine, soit analysés en frais, et les frottis sont fixés à l'acétone. (111)

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

On met l'échantillon à incuber avec des anticorps polyclonaux préparés sur lapin préalablement infecté par *Coxiella burnetii*, et des anti-Immunoglobulines G de lapin associés à une enzyme de type peroxydase, ou un fluorochrome (12). On élimine ensuite le surplus de réactif, et la réaction colorée due à l'activité de la peroxydase ou à la révélation du fluorochrome permet de localiser les antigènes de *Coxiella burnetii* dans les tissus.

L'utilisation d'anticorps polyclonaux diminue la spécificité de la technique, qui reste cependant plus spécifique et sensible que la bactérioscopie, et permet également une évaluation des lésions histologiques dues à l'infection. (152)

Il n'existe malheureusement pas de commercialisation de réactifs standardisés, ce qui ne permet pas le diagnostic de routine par cette technique. (118)

IV-2-D Polymerase Chain Reaction (PCR)

✓ PCR Conventionnelle :

Elle peut être utilisée à partir de culture cellulaire, ou de nombreux prélèvements, comme le sang, le mucus vaginal, les tissus, le lait, les urines ou les matières fécales, les échantillons pouvant être conservés congelés ou maintenus dans la paraffine. (17)(75)(134)(135)

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

La PCR comporte trois étapes, qui sont l'extraction, l'amplification et la révélation.

On commence par extraire l'ADN cible sur un support biologique. On le met ensuite en présence d'amorces de 20 à 25 paires de bases, complémentaires des deux extrémités de l'ADN cible. Puis on ajoute la *Taq Polymerase*, qui est une enzyme thermo-résistante, permettant de synthétiser des brins d'ADN complémentaires à partir des amorces, des précurseurs nucléotidiques et une solution tampon avec une concentration définie en magnésium.

Lors de l'amplification, la première phase consiste à dénaturer par la chaleur, afin de séparer les deux brins d'ADN par destruction des liaisons hydrogènes afin d'obtenir des simples brins. La température à cette étape est de 94°C. La deuxième phase permet l'hybridation des amorces aux extrémités de la séquence à amplifier. Elle s'effectue à une température comprise entre 45 et 70°C selon la longueur des brins et la séquence des amorces. Enfin, la troisième phase est une étape d'élongation, avec synthèse d'ADN dans le sens 5'-3', par la *Taq Polymerase*, à 72°C.

Ces cycles de trois phases sont répétés entre 20 et 40 fois pour obtenir des millions de copies du fragment d'ADN cible.

Enfin, la révélation se fait par électrophorèse des produits sur gel d'agarose, selon la taille des fragments, suivie d'une photographie sous illumination Ultra-Violet. (134)

Pour *Coxiella burnetii*, l'amplification concerne soit l'ADNr 16S, codant l'ARNr 16S, soit le gène *sodB* codant pour la superoxydase dismutase, soit le gène *gltA* codant pour la citrate synthetase, soit une séquence proche des gènes *htpA* et *htpB*, qui codent pour des protéines du choc thermique.

✓ PCR quantitative en temps réel :

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

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

A l'extrémité 5' de la sonde, on trouve le fluophore, et à l'extrémité 3', un groupement dérivé de la Rhodamine. La température d'hybridation de la sonde est inférieure à celle des amorces, ce qui permet d'éviter la formation de produits sans émission de fluorescence. Ensuite, la *Taq Polymerase* libère l'extrémité 5', par son activité exonucléasique, et permet ainsi l'expression de la fluorescence et la quantification des produits formés par la PCR, puisque cette quantité est proportionnelle à la fluorescence émise. (26)

✓ Avantages et inconvénients de la technique PCR :

Cette méthode est très sensible et très spécifique (118). En effet, une seule *Coxiella burnetii* peut être mise en évidence dans 1 mL de lait de brebis (77) ou de vache (162). La spécificité est quant à elle liée au choix des amorces. Elle est rapide à mettre en œuvre, et la PCR quantitative a l'avantage de permettre une quantification de la charge bactérienne dans l'échantillon. (26)

Cependant, elle est très sensible aux contaminations, et détecte aussi bien l'ADN des bactéries vivantes que des bactéries mortes, ce qui peut générer des échantillons faussement positifs. Concernant la détection à partir d'un échantillon de matières fécales, le rendement d'extraction est diminué, du fait de la présence de substances inhibitrices de la *Taq Polymerase* (161). Ainsi, il faut parfois inactiver ou éliminer ces substances (150), ou utiliser des méthodes d'extraction particulières. On peut identifier le déficit d'extraction à l'aide d'un contrôle interne, en réalisant en parallèle l'extraction d'un gène connu pour évaluer le rendement. (165)

IV-3 DIAGNOSTIC INDIRECT

Le principe de ces méthodes de diagnostic indirect repose sur la mise en évidence du passage de la bactérie dans l'organisme. 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.

La seule affirmation que l'on puisse retirer de la sérologie est que si tous les animaux d'un troupeau sont séronégatifs, celui-ci ne peut pas être excréteur et peut être considéré comme non infecté. (5)

D'autre part, les seuils de détection n'ont pas été évalués pour permettre de distinguer une infection récente d'une infection ancienne, latente ou clinique, ni pour distinguer les anticorps vaccinaux des anticorps infectieux.

IV-3-A Fixation du complément

La réaction de fixation du complément (FC) est à l'heure actuelle, en médecine vétérinaire, la technique de référence de l'OIE (6). Elle a été standardisée à l'échelle française dans le cadre du programme COFRAC 109 (Norme AFNOR NF U47-006). En utilisant des antigènes exogènes, le principe de la technique repose sur la mise en évidence du complément fixé aux anticorps qui se développent suite à l'infection. (103)

Le sérum à tester est mis en présence de l'antigène de *Coxiella burnetii*. Si le sérum contient des anticorps, un immuncomplexe antigène-anticorps va se former. Celui-ci est alors mis en contact avec le complément puis avec un immuncomplexe composé d'hématies et d'anticorps anti-hématies, que l'on nomme complexe hémolytique. (103)

Les deux immuncomplexes entrent en compétition. La proportion de complément non fixée sur le complexe antigène-anticorps de *Coxiella burnetii* se fixe alors sur le complexe hémolytique et provoque la lyse des hématies. On mesure ensuite le taux d'hémolyse, qui est inversement proportionnel au taux d'anticorps anti-*Coxiella burnetii* présent dans le sérum à tester. (37)

Le titre du sérum correspond à la dernière dilution présentant une inhibition de l'hémolyse d'au moins 50%. Le résultat du test s'exprime comme l'inverse de la dilution. Il peut s'agir d'un résultat dit négatif, douteux ou positif, comme présenté dans le tableau VI.

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

Tableau VI : Résultats obtenus par FC en fonction des dilutions (d'après Dordain-Bouesnard, 2001) (37)

En médecine vétérinaire, les antigènes utilisés proviennent de bactéries en phase II, tandis qu'en médecine humaine, il est possible d'employer des anticorps provenant de bactéries en phase I et en phase II. Chez l'homme, grâce à cette technique, on peut distinguer une infection aiguë, caractérisée par un titre en anticorps anti-phase II supérieur ou égal à la dilution 1/40^e (54), d'une infection chronique, caractérisée par un titre en anticorps anti-phase I supérieur ou égal à la dilution 1/200^e (101). Chez les ruminants, en revanche, il n'est pas possible de distinguer les deux.

Ce test reste aussi spécifique mais moins sensible que les tests ELISA ou d'immunofluorescence indirecte, probablement en raison de la présence de substances anti-compléments dans les sérums d'origine humaine. (102)

IV-3-B Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

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

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

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

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

L'ELISA est plus sensible que la réaction de fixation du complément, mais aussi spécifique. C'est une technique d'emploi et de lecture simples, qui est en outre automatisable. En médecine humaine, elle tend à remplacer la fixation du complément dans le diagnostic de la fièvre Q (102). Elle permet la détection des anticorps totaux, sans distinction de phase. En médecine humaine, il est possible de distinguer une infection aiguë d'une infection chronique, grâce à la définition de seuils de détection. (155)

IV-3-C Immunofluorescence indirecte

Le sérum à tester est mis en contact avec l'antigène préparé à partir de la bactérie, lui-même fixé sur un support. Si des anticorps sont présents dans le sérum, un immuncomplexe se forme (113). Cet immuncomplexe est alors mis en contact avec un anticorps anti-*Coxiella burnetii* en excès, marqué par une substance fluorescente, puis la lecture se fait, après incubation et lavage, avec un microscope à fluorescence de Zeiss, mesurant l'incidence des rayons ultra-violet. (37)

On définit le titre comme la dernière dilution qui donne une fluorescence spécifique de 50%. (34)

En médecine humaine, l'immunofluorescence indirecte est la technique de référence dans le diagnostic de la fièvre Q, et elle permet également de distinguer une infection aiguë, avec prédominance des anticorps anti-phase II, d'une infection chronique, avec prédominance des anticorps anti-phase I. (146)

En médecine vétérinaire, cette technique n'est utilisée que dans le cadre de la recherche.

IV-3-D Microagglutination

Le sérum à tester est mis en contact avec un antigène de phase II de *Coxiella burnetii*. Après incubation et ajout d'un chromogène, on observe la formation d'agglutinats au microscope afin d'établir le diagnostic. (37)

Cependant, cette technique est peu utilisée en raison de ses conditions d'utilisation très strictes, de son manque de fiabilité, et du fait qu'il faut des antigènes en très grande quantité. (44)

A RETENIR

Le choix du protocole de mise en évidence de la fièvre Q dépend de la situation face à laquelle se trouve l'éleveur, selon qu'il s'agit d'un avortement isolé ou d'avortements répétés.

La technique de référence de l'OIE est actuellement la réaction de fixation du complément, bien qu'elle manque de sensibilité en comparaison des techniques ELISA ou d'immunofluorescence indirecte.

La technique PCR est de plus en plus utilisée en raison d'une spécificité et d'une sensibilité élevées, et la PCR quantitative en temps réel permet une quantification de la charge bactérienne dans l'échantillon.

V - PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT

Coxiella burnetii possède des capacités de résistance exceptionnelles aux désinfectants usuels et aux antibiotiques. Les méthodes de lutte doivent donc tenir compte de cette caractéristique pour être efficaces.

V-1 TRAITEMENT

Dans un premier temps, il est utile de rappeler que *Coxiella burnetii* se multiplie dans le phagolysosome des cellules, ce qui constitue une forme de résistance aux mécanismes des antibiotiques qu'il est possible d'utiliser dans la lutte contre la bactérie. (149)

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

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

Cependant, il existe une hétérogénéité de sensibilité des différentes souches, et un test PCR a été mis en place afin de détecter les souches résistantes. Certaines souches présentent en effet une mutation de l'ADN gyrase leur permettant de résister à l'action des tétracyclines ou des quinolones.

Par ailleurs, ces antibiotiques, utilisés seuls, n'ont qu'une action bactériostatique vis-à-vis de l'agent de la fièvre Q. (84)

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

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

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

V-2 PROPHYLAXIE SANITAIRE

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

V-2-A Mesures offensives

✓ Objectifs :

Les mesures offensives sont mises en place lorsqu'un troupeau est déclaré infecté.

Les objectifs de cette prophylaxie sanitaire offensive diffèrent en fonction du degré d'infection du troupeau et des moyens disponibles et envisageables.

En effet, dans les situations très favorables, avec peu d'animaux infectés et un investissement à la fois économique et logistique important, on peut envisager l'éradication de la maladie dans ce troupeau, en passant par la réforme des animaux et le traitement du fumier. Cependant, aucune garantie ne peut être apportée quant à la pérennité d'un retour à une situation favorable. (5)

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. (5)

✓ 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 vues précédemment, mais dont nous avons abordé les limites. Il n'existe pas de corrélation entre la séropositivité d'un animal, et le fait qu'il excrète la bactérie dans le milieu extérieur. (5)

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. (5)

✓ Précautions lors des mises-bas :

Nous l'avons vu précédemment, 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. (5)

Il apparaît donc nécessaire que la mise-bas ait lieu dans un box spécifique, à l'écart des autres animaux. Ce box, ainsi que tout le matériel utilisé doivent ensuite être nettoyés et désinfectés.

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. (5)

✓ Précautions vis-à-vis des fumiers et lisiers :

L'excrétion de *Coxiella burnetii* peut se faire par les matières fécales. Partant de ce constat, il apparaît que les fumiers et lisiers constituent des sources non négligeables de bactéries. D'autre part, les pratiques d'épandages entraînent une dispersion par aérosolisation de la bactérie. (5)

Il existe deux types de procédés permettant d'inactiver les fumiers.

◆ Inactivation thermique : Lors de la fermentation dans les fumiers, la température augmente jusqu'à 50°C, puis rediminue en cinq à douze jours, jusqu'à environ 30°C. En

brassant le fumier, on peut maintenir une température de l'ordre de 50 à 70°C pendant quelques jours, puis de 50°C après un second brassage, pendant trois à quatre semaines. (55)
Cependant, cette technique présente un inconvénient majeur. En effet, le brassage du fumier entraîne un risque important de dispersion des bactéries par aérosol. (76)

♦ Inactivation chimique : A l'aide de cyanamide calcique à 0,6% pendant une semaine, on peut stériliser facilement le lisier qui est liquide. Pour le fumier, il faudrait une phase de mélange pour une bonne répartition du désinfectant, ce qui accroît à nouveau le risque de dispersion de la bactérie par aérosol. On peut alors envisager de recouvrir le fumier avec le désinfectant en surface, en maintenant le tout sous une bâche. (7)

V-2-B Mesures défensives

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

✓ Précautions lors d'introductions ou mélanges d'animaux :

On peut procéder au dépistage des animaux introduits, chez l'acheteur ou directement chez le vendeur, soit de manière exhaustive, soit par sondage, en complétant ou en remplaçant ce dépistage par une connaissance du statut sanitaire du cheptel d'origine. (5)

On effectue une mise en quarantaine des animaux introduits jusqu'à obtention des résultats du dépistage. (5)

On réalise un transport direct du cheptel d'origine vers le destinataire afin de limiter les risques de contamination pouvant survenir au cours du transport. (5)

Les regroupements d'animaux, lors de concours ou d'estives 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. (5)

✓ 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 entre exploitations, 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. (5)

V-3 PROPHYLAXIE MEDICALE

Elle repose sur l'utilisation de vaccins.

V-3-A Vaccins entiers

Nous avons vu précédemment que *Coxiella burnetii* existe sous deux phases distinctes : une phase I, virulente, qui résiste à l'action du complément, et que l'on retrouve chez les animaux infectés, et une phase II, moins virulente, qui, elle, est éliminée par le complément et que l'on peut obtenir après des cultures successives au laboratoire.

Actuellement, en France, il existe un vaccin inactivé, constitué de bactéries en phase II, dénommé Chlamyvac® FQ, fabriqué par le laboratoire Merial. Il permet de diminuer les signes cliniques mais ne limite pas le portage ni l'excrétion de *Coxiella burnetii*.

Le laboratoire CEVA a alors développé un vaccin composé de bactéries en phase I, le vaccin Coxevac®.

Une étude a permis de comparer l'efficacité respective de ces deux vaccins (119). Quarante trois chèvres de un à deux ans, sérologiquement négatives et issues de troupeaux sans historique d'avortements ont été réparties en trois lots : un lot témoin, un lot vacciné avec le vaccin en phase II, et un avec le vaccin en phase I. Les vaccinations ont été effectuées six semaines avant la mise à la reproduction, avec un rappel trois semaines avant la mise à la reproduction.

Après quatre vingt quatre jours de gestation, toutes les chèvres ont été éprouvées avec une souche de *Coxiella burnetii*, CbC1, isolée d'une chèvre.

Différents paramètres ont été mesurés : le nombre de mises-bas et d'avortements, la présence de *Coxiella burnetii* dans les fécès, le lait, les écouvillons vaginaux, les cotylédons et le fœtus. Les résultats montrent que dans le lot témoin, sept chèvres sur douze ont avorté, neuf sur quinze dans le lot vacciné avec le vaccin en phase II, et seulement une sur seize avec le vaccin en phase I.

D'autre part, l'excrétion fécale, vaginale et lactée est fortement diminuée, voire stoppée dans le lot vacciné avec le vaccin en phase I, tant au niveau du nombre d'animaux excréteurs, que de la quantité de bactéries excrétées, et de la durée d'excrétion.

Cette étude a permis de montrer que le vaccin inactivé en phase I protège efficacement les animaux non infectés. Dans un troupeau indemne, il permet de conserver le statut sanitaire de l'élevage.

En revanche, dans un troupeau infecté, le vaccin ne permet pas de supprimer l'excrétion ni d'enrayer l'évolution de la maladie, mais seulement de protéger les animaux indemnes. L'assainissement se fait au fur et à mesure de l'élimination des animaux excréteurs.

Le vaccin en phase I n'a actuellement pas d'AMM, et n'est disponible qu'après la demande d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU), attribuée pour un vétérinaire, et non pour un cabinet. Une demande écrite est envoyée par le vétérinaire à l'AFSSA de Fougères, et il n'est pas nécessaire de faire une demande par élevage.

La commande des vaccins se fait ensuite directement auprès du laboratoire fabricant, en joignant la copie de l'ATU personnelle du vétérinaire demandeur.

Le vétérinaire doit tenir un registre d'utilisation, en notant les entrées et sorties de vaccins, le nombre d'utilisations par éleveur, et il s'engage à rapporter toute observation sur le produit, les difficultés rencontrées, l'éventuel manque d'efficacité.

Un exemple de lettre type de demande d'ATU est présentée page suivante.

Le vaccin en phase I induit une réponse immunitaire humorale et cellulaire significative envers les phases I et II de la bactérie.

Le vaccin en phase II induit une réponse cellulaire dirigée contre les phases I et II de la bactérie, mais une réponse humorale uniquement contre la phase II.

Ils sont susceptibles de déclencher une réaction allergique locale et générale.

Modèle de lettre de demande d'ATU du vétérinaire

Le demandeur

A

AFSSA

Agence Nationale du médicament vétérinaire

A l'attention de l'unité Enregistrement

BP 90 203

35302 FOUGERES CEDEX

A....., Le.....

Conformément à l'article L. 5141-10 du Code de la Santé Publique, étant actuellement confronté dans des élevages de ruminants dont j'assure la surveillance sanitaire à une épizootie de fièvre Q, et en l'absence de médicament vétérinaire autorisé approprié, j'ai l'honneur de solliciter une autorisation temporaire d'utilisation pour le médicament vétérinaire dénommé :

COXEVAC®

Fabriqué par : CEVA PHYLAXIA

Importé et vendu par : CEVA SANTE ANIMALE

J'ai pris connaissance du fait que des études complémentaires doivent être réalisées par CEVA pour valider les conditions d'utilisation de ce vaccin.

Le Vétérinaire

Cachet et signature

Figure 7 : Exemple de lettre pour une demande d'ATU

V-3-B Vaccins CMR : Chloroform Methanol Residu

Ce sont des vaccins composés de fractions de LPS de phase I, de protéines, peptidoglycanes et lipides, extraits avec du chloroforme-méthanol.

Leur pouvoir pathogène résiduel est faible, et ils n'entraînent pas de réaction générale après vaccination, mais une réaction allergique locale est possible.

Leur efficacité clinique est équivalente aux vaccins entiers, ils sont très immunogènes et le titre en anticorps après vaccination est très élevé. (103)

A RETENIR

***Coxiella burnetii* présente une grande capacité de résistance à de nombreuses familles d'antibiotiques. Le traitement repose sur l'utilisation de Tétracyclines, ayant une action bactériostatique sur le germe, et visant à réduire l'incidence clinique et l'excrétion de la bactérie.**

La prophylaxie sanitaire dans les élevages est basée sur des mesures d'hygiène générale, en particulier au moment de la mise-bas, ainsi que sur le traitement des fumiers et lisiers, et des mesures de précaution face aux regroupements d'animaux, aux élevages voisins et aux vecteurs de *Coxiella burnetii*.

La prophylaxie médicale repose quant à elle sur l'utilisation de vaccins, avec une efficacité plus importante du vaccin composé de bactéries en phase I, actuellement en attente d'AMM au laboratoire CEVA, et disponible après demande d'une ATU auprès de l'AFSSA de Fougères.

La troisième partie portera sur l'évaluation du risque de la fièvre Q pour la santé publique.

TROISIEME PARTIE :
EVALUATION DU RISQUE POUR
LA SANTE PUBLIQUE

I - MODALITES DE CONTAMINATION

Afin de déterminer les modalités de contamination des individus par *Coxiella burnetii*, il convient de rechercher les sources de bactéries, et les matières virulentes, puis les conditions d'émission du germe, et d'exposition des personnes.

I-1 SOURCES ET MATIERES VIRULENTES

Les animaux infectés par *Coxiella burnetii*, en particulier les ruminants domestiques constituent les réservoirs de la maladie, et donc les principales sources de matières virulentes. Ils excrètent la bactérie dans les produits de la parturition, au cours d'une mise-bas ou d'un avortement, en grande quantité, dans le placenta ou les annexes fœtales. (121)

Ils peuvent également excréter *Coxiella burnetii* dans le lait, de manière intermittente et sur une durée variable, ou encore dans les fécès.

Cette excrétion de bactéries peut être à l'origine d'une forte contamination du milieu extérieur, notamment la litière, et entraîner une dissémination par les aérosols, responsable des contaminations humaines.

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 cent cinquante 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. (148)

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. (37)(42)(122)(133)

Il semble alors y avoir une transmission verticale, avec passage dans les ovaires, expliquant la persistance de la bactérie chez ces arthropodes.

Au cours d'un repas sanguin, la bactérie est inoculée à l'hôte à travers un excréta hautement contaminé éliminé par la tique. (123)

En France, les espèces concernées sont principalement *Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes ricinus* et *Dermacentor reticulatus*.

I-2 EMISSION

On connaît deux types de cycles à l'origine de l'émission de *Coxiella burnetii* dans le milieu.

I-2-A Cycle domestique (5)

Il est constitué par l'infection des bovins, ovins, caprins et carnivores domestiques, ainsi que la contamination de leurs produits.

La circulation de l'infection se fait par contacts directs ou aériens.

Pour ce type de cycle, l'émission est maximale au cours des mises-bas ou des avortements. Elle est considérée comme modérée chez les ruminants domestiques, mais elle est plus ou moins importante en fonction des conditions d'élevage et de climat.

En effet, elle apparaît plus importante chez les petits ruminants du sud de la France par rapport aux bovins du nord, en raison de différents critères, comme le fait qu'il existe une transhumance, le fait que les mises-bas aient lieu à l'extérieur, ou encore les conditions climatiques avec la chaleur et le vent capable de disséminer la bactérie sur de longues distances.

Elle est considérée comme négligeable à faible pour les carnivores domestiques, en particulier ceux vivant en milieu urbain.

Enfin, elle est faible à partir des produits laitiers, en raison d'une excrétion possible mais peu importante dans le lait.

I-2-B Cycle sauvage (5)

Il est constitué par les ruminants sauvages, les rongeurs, oiseaux et lagomorphes. La circulation de l'infection se fait par l'intermédiaire des tiques, ou par contacts directs.

Pour ce type de cycle, l'émission est considérée comme négligeable.

I-2-C Relations entre les deux cycles (5)

Ces deux cycles sont distincts, mais il peut exister quelques interférences entre eux, notamment par le biais des carnivores domestiques, des rongeurs ou encore des espèces sauvages qui peuvent être contaminées par les aérosols issus des élevages infectés.

I-3 EXPOSITION

L'exposition de l'homme à *Coxiella burnetii* est multifactorielle. Lors des épidémies qui ont eu lieu, en France notamment, les études épidémiologiques menées en amont afin de rechercher les sources de contamination, n'ont pas permis de mettre en évidence une source unique.

Certains facteurs semblent cependant jouer un rôle plus important dans l'exposition au risque. En effet, dans la plupart des cas, la présence de troupeaux ovins a pu être mise en évidence, avec des contacts directs ou indirects entre les personnes atteintes et les animaux.

D'autres facteurs peuvent intervenir, comme la notion de profession exposée, que ce soient pour les éleveurs, les vétérinaires, ou encore les employés d'abattoir. Un mode de vie rural expose plus au risque qu'un mode de vie urbain.

Enfin, le contact avec des ovins, essentiellement les nouveaux-nés ou les femelles gravides, ou avec des placentas, constitue également un risque accru d'exposition à la bactérie.

Différents voies d'exposition ont été mises en évidence dans le cadre de la fièvre Q.

I-3-A Voie aérienne

Aucune étude n'a déterminé la quantité de bactéries infectante. Cependant, en étudiant les épidémies successives qui ont sévi, on peut s'apercevoir que des cas peuvent survenir à des distances très importantes des zones d'excrétion et de genèse des aérosols. Ces cas éloignés

laissent donc penser que l'inoculum nécessaire pour infecter un individu est très faible. On considère *Coxiella burnetii* infectante « à l'unité » par voie aérienne. (147)

Concernant la voie aérienne, outre le fait d'être proche des zones d'excrétion de la bactérie, deux facteurs jouent un rôle très important dans la dissémination de *Coxiella burnetii*, le vent et la transhumance des troupeaux.

✓ Rôle du vent :

Il a pu être mis en évidence en particulier dans les cas de fièvre Q survenus dans la région de l'Étang de Berre, dans les Bouches-du-Rhône. En effet, dans cette région, il existe une zone d'élevage d'ovins très importante, la plaine de la Crau, où l'on retrouve près de 70000 ovins. Dans ces élevages, les mises-bas ont lieu en extérieur, au printemps (mois de mars) et en automne (mois d'octobre).

Des différences importantes ont été mises en évidence entre le nombre de cas humains de fièvre Q lors de ces deux périodes de mises-bas.

En effet, on observe un pic du nombre de cas en mai-juin, après l'agnelage de mars. En observant le climat, on s'est aperçu qu'au printemps, le temps est sec, avec un mistral soufflant fréquemment et violemment, tandis qu'en automne, le pic de cas est moins élevé, avec un temps plus humide et un mistral soufflant peu.

D'autre part, les cas sont géographiquement répartis sous le vent de la plaine de la Crau. (147)(148)

De la même façon, on a montré en 1989, au Royaume-Uni, dans la région de Birmingham, le rôle du vent lors d'une grande épidémie de cas humains de fièvre Q, sur des personnes qui n'étaient pas en contact avec les animaux. En étudiant les conditions climatiques et le sens du vent au cours de cette épidémie, on s'est aperçu que le vent avait soufflé durant cette période avec une intensité inhabituellement élevée, et que les cas se trouvaient sur le passage du vent depuis une zone où l'on retrouvait un élevage ovin. (60)

✓ Rôle de la transhumance :

Plusieurs épidémies ont permis de montrer un lien entre la survenue de cas humains de fièvre Q, et le fait d'avoir assisté à une transhumance.

Ce fut le cas pour l'épidémie de Chamonix, en 2002, où l'on a pu rapprocher la maladie du fait d'avoir eu des contacts avec les ovins, ou d'avoir assisté à une transhumance. (5)

Ce fut également le cas lors des épidémies dans le val de Bagnes, en Suisse, en 1983, et en Italie en 1996. (39)

Dans toutes ces épidémies, il a été mis en évidence le passage de troupeaux ovins au cours des périodes d'exposition.

I-3-B Contact avec les animaux

✓ Enquête à l'INRA de Nouzilly (Tours) : (5)

Il s'agit en particulier du contact avec les ovins, qui est un facteur de risque important dans le cadre de la fièvre Q.

En effet, une épidémie de cas cliniques de fièvre Q aiguë est survenue en 1996 chez le personnel de la station de physiologie de la reproduction à l'INRA de Nouzilly (Tours), entraînant une enquête séro-épidémiologique auprès des personnes travaillant à l'INRA.

L'enquête a montré dans un premier temps, que le premier cas était un employé chargé du nettoyage de la remorque servant à transporter les carcasses. Ce nettoyage était réalisé avec un nettoyeur à haute pression, générant une grande quantité d'aérosols et expliquant la contamination.

L'enquête s'est poursuivie en étudiant la séroprévalence dans les différents secteurs d'activité de la station de l'INRA.

On a ainsi pu déterminer des gradients d'exposition, selon la fréquence du contact avec les animaux, et selon les espèces concernées.

En effet, les personnels des services généraux, de pathologie aviaire, de l'animalerie pour les petits rongeurs, et des porcins étaient tous séronégatifs.

En revanche, on a observé une séroprévalence de 30% pour les personnes au contact des ovins, 14% pour les équins, et 12,5% pour les bovins et caprins.

Concernant la station de physiologie de la reproduction, on retrouvait 22,5% de positifs, et 16,7% dans la station de recherche avicole, qui se trouvait juste à côté de la station de reproduction.

Enfin, au sein même de la station de physiologie de la reproduction, on a pu mettre en évidence un gradient d'exposition corrélée à la fréquence des contacts avec les animaux : 2% de séropositifs au niveau des services centraux, 15,5% pour les unités de recherche, et 18,7% pour les personnels travaillant au niveau des installations expérimentales.

Ces résultats n'ont pas été publiés, et concernaient une enquête interne au sein de l'INRA de Nouzilly. Cependant, ils permettent de mettre en évidence un lien entre la séroprévalence des individus, et le contact avec les mammifères, en particulier les ovins.

✓ Cas des fermes pédagogiques : (5)

Lorsqu'une épidémie de fièvre Q se déclare, les enquêtes tentent de mettre en évidence un ou plusieurs facteurs communs aux victimes, afin de rechercher l'origine de la contamination. Parmi les facteurs de risque, certaines personnes atteintes ont déclaré avoir fréquenté des fermes pédagogiques.

Le risque de ces lieux de visite réside dans le fait que les visiteurs sont souvent des personnes vivant en milieu urbain, et venant avec des enfants, catégorie de personnes plus sensibles aux différentes pathologies.

D'autre part, le but de ces fermes pédagogiques est de favoriser le contact avec les animaux, et afin de les rendre plus attrayants pour le public, on présente souvent des animaux jeunes ou des femelles suitées, ce qui accroît le risque d'excrétion de *Coxiella burnetii*.

✓ Contact avec les autres mammifères :

Les carnivores domestiques, chiens et chats, peuvent se contaminer par les aérosols des élevages, par ingestion de lait ou de placentas infectés, ou encore par morsure de tiques. (81)(88)

La transmission à l'homme peut alors intervenir lors des mises-bas, avec une manipulation des animaux nouveaux-nés, lorsque le risque d'excrétion de la bactérie est le plus élevé.(70)(73)(83)

I-3-C Exposition alimentaire

Il s'agit de l'ingestion de produits laitiers non pasteurisés. Cette voie de contamination est souvent évoquée lors des épidémies de fièvre Q, et elle est systématiquement recherchée. Cependant, il semble qu'il s'agisse d'une voie mineure de contamination.

En effet, une étude a été menée chez trente quatre volontaires en bonne santé, qui ont accepté de consommer du lait contaminé durant un mois. Aucune personne n'a développé de symptômes ni de séroconversion. (4)

Selon le même procédé, une autre étude a révélé une seule séroconversion asymptomatique. La différence des résultats des deux études est probablement liée au fait que les doses ingérées et les souches utilisées étaient différentes.

D'autre part, selon le Comité d'experts spécialisé en microbiologie de l'AFSSA, le « nombre de germes nécessaires pour provoquer la maladie est nettement plus élevé par voie orale que par inhalation ».

On peut donc déduire de ces différentes études que la voie d'exposition alimentaire n'est qu'une voie mineure de contamination par *Coxiella burnetii*.

I-3-D Rôle de la faune sauvage

Il semble que le rôle de la faune sauvage dans le cadre de la contamination par *Coxiella burnetii* n'ait été décrit que dans quelques cas sporadiques, comme une transmission par des lagomorphes au Canada. (82)

Le risque apparaît plus élevé chez les personnes en contact direct avec les animaux sauvages, comme les chasseurs ou les randonneurs, bien qu'aucune étude n'ait pu en apporter la preuve. Les oiseaux, quant à eux, pourraient jouer un rôle de relais entre les élevages infectés et les personnes vivant en milieu urbain.

Le rôle de la faune sauvage n'est donc pas à ignorer, mais il représente un risque faible de contamination de la population.

I-4 GROUPES A RISQUES

On peut définir les groupes à risques selon deux critères : le degré d'exposition et les personnes présentant des facteurs aggravants, donc risquant de développer une forme clinique grave de fièvre Q.

I-4-A Degré d'exposition

On peut mettre en évidence trois populations différentes en fonction du degré d'exposition, les personnes en contact direct, la population dite rurale, et la population générale.

✓ Personnes en contact direct :

On inclut ici les personnes en contact direct, étroit et fréquent avec les espèces réservoirs, en particulier les ruminants, le plus souvent pour une raison professionnelle.

Il s'agit donc des éleveurs, vétérinaires et personnels d'abattoirs.

La séroprévalence chez ces sujets est d'autant plus élevée que la fréquence du contact avec des animaux gestants ou des produits de parturition est importante.

On inclut également dans cette catégorie, les personnels de laboratoire, qui, eux, peuvent être en contact direct non pas avec les ruminants, mais avec la bactérie elle-même. (143)(144)

Pour cette catégorie, le risque d'exposition est qualifié de modéré à élevé par voie aérienne. (5)

✓ Population rurale : (5)

L'exposition peut être directe ou indirecte. Il s'agit des voisins des exploitations, des habitants de villages ou petites villes à proximité des élevages ou des zones de transhumance, des chasseurs, des visiteurs de fermes pédagogiques, ou encore des personnes adeptes des promenades dans la nature.

En plus de l'exposition aux ruminants, chez ces personnes, on peut retrouver également une exposition à la faune sauvage, ou encore aux morsures de tiques.

Cette population est moins exposée que la précédente, mais le risque a quand même été évalué de faible à modéré. (5)

✓ Population générale :

Il s'agit essentiellement de la population dite urbaine, exposée par le biais des aérosols transportés à distance par le vent, ou lors du passage de troupeaux infectés.

Cette population est peu exposée, mais le risque réside dans le fait que cette partie de la population n'est pas consciente de son exposition au risque représenté par la fièvre Q.

L'exposition est donc qualifiée de négligeable pour cette partie de la population. (5)

I-4-B Personnes présentant des facteurs aggravants

✓ Personnes immunodéprimées :

Des études ont été menées chez des patients atteints d'un cancer, d'une cirrhose, ou du virus du SIDA. Chez ces personnes, il existe un risque très élevé de rechute ou d'évolution de la fièvre Q vers un mode chronique. (108)(110)

On a notamment mis en évidence que les patients atteints du VIH, et les personnes souffrant d'un lymphome peuvent développer une endocardite sans qu'il n'y ait chez eux de lésions valvulaires préexistantes. (112)(115)

✓ Femmes enceintes :

Lorsque l'infection a lieu au cours de la grossesse, il existe un risque élevé de fausse couche spontanée, d'accouchement prématuré, ou de mort in-utero.

Une étude a porté sur vingt sept cas de femmes infectées par *Coxiella burnetii* au cours de leur grossesse (116). Seules cinq d'entre elles ont donné naissance à des enfants en bonne santé et à terme. Huit enfants étaient prématurés, et on a recensé six fausses couches dans le premier trimestre, et deux morts in utero, après le premier trimestre de grossesse.

Ces incidents survenant au cours de la grossesse sont rapportés à la suite d'une primo-infection pendant la grossesse, ou d'une réactivation chez une patiente ayant un profil sérologique de fièvre Q chronique. Ce profil chronique est présent chez 50% des femmes infectées durant leur grossesse, expliquant les avortements à répétition ou les naissances prématurées au cours des grossesses suivantes si aucun traitement n'a été mis en place. (137)

Par contre, si l'infection a lieu en dehors de la grossesse, les grossesses suivantes ne sont pas affectées.

✓ Patients atteints de valvulopathies :

Ces personnes ont un fort risque de développer une endocardite dans les deux ans lorsqu'ils sont infectés par *Coxiella burnetii*. (43)

Il apparaît donc indispensable de dépister rapidement une fièvre Q chez ces personnes présentant des lésions valvulaires préexistantes, qui développent une fièvre ou une fatigue anormale, de même qu'il est nécessaire de détecter les valvulopathies chez les personnes qui présentent une fièvre Q.

A RETENIR

Les ruminants domestiques sont les réservoirs principaux de la maladie. Ils excrètent la bactérie en grande quantité, en particulier au moment des mises-bas ou des avortements.

L'exposition humaine est multifactorielle. La voie majeure de contamination est la voie aérienne. Par cette voie, en effet, l'inoculum nécessaire pour infecter un individu est très faible. L'exposition peut également se faire par contact avec des animaux domestiques, notamment au cours des mises-bas, par voie alimentaire, ou encore par le biais de la faune sauvage.

Les groupes qualifiés à risques sont soit ceux présentant un haut degré d'exposition à l'agent de la fièvre Q, représentés par les personnes en contact avec les espèces réservoirs ou avec la bactérie, soit les personnes avec des facteurs aggravants, qui sont les immunodéprimés, les femmes enceintes, et les patients atteints de valvulopathies.

II – SYMPTOMES – LESIONS – DIAGNOSTIC

Chez l'homme, l'infection par *Coxiella burnetii* est majoritairement asymptomatique mais elle peut évoluer dans certains cas selon un mode aigu ou chronique.

II-1 SYMPTOMES

II-1-A Pathogénie

Après une période d'incubation d'une durée moyenne de deux à trois semaines (113), mais pouvant s'étendre jusqu'à deux mois, l'infection par *Coxiella burnetii* peut rester asymptomatique, dans 60% des cas, ou entraîner une forme aiguë, dans 40% des cas. (115)

Dans les cas de maladie aiguë, des formes graves peuvent nécessiter une hospitalisation, c'est le cas pour 4% des patients atteints de fièvre Q aiguë. (38)

Enfin, chez des personnes présentant des facteurs aggravants, ou lorsque la forme aiguë a été mal ou non traitée, une forme chronique peut se développer, toujours grave et potentiellement mortelle. (88)

II-1-B Forme aiguë

Le début d'une forme aiguë de fièvre Q est brutal. Il associe divers symptômes tels que de la fièvre, dans 91% des cas, des céphalées dans 51% des cas, des myalgies dans 37% des cas, de la toux dans 34% des cas, et des arthralgies dans 27% des cas. (115)

On peut parfois observer également une éruption ou un syndrome méningé, qui nécessitera une ponction lombaire.

Concernant les analyses biologiques, on peut retrouver une thrombocytopénie, une augmentation des enzymes hépatiques, ou encore une augmentation de la vitesse de sédimentation érythrocytaire. (145)

Toutes ces manifestations cliniques peuvent différer d'un pays à l'autre, et même d'une région à une autre au sein d'un même pays, sans doute en raison de la variabilité des souches, ou de la variabilité de réponse de l'hôte.

Le tableau VII reprend les principales manifestations de la maladie, selon leur fréquence. (84)

Symptômes	Fréquence (%)
Fièvre de durée variable	98 à 100
Fatigue	88 à 100
Maux de tête	65 à 98
Frissons	60 à 88
Myalgies	47 à 69
Sueurs	31 à 98
Toux sèche et peu sévère	24 à 90
Nausées	22 à 49
Vomissements	13 à 25
Angine	10 à 34
Diarrhée	5 à 22
Maux de gorge	5 à 14
Exanthème	4 à 18

Tableau VII : Manifestations cliniques de la fièvre Q aiguë classés par ordre de fréquence décroissante (d'après Marrie, 1990) (84)

Ensuite, la maladie évolue principalement sous trois formes, qui sont une forme fébrile isolée, une pneumopathie, ou une hépatite. Mais d'autres formes peuvent exister. (113)(145)

✓ Forme fébrile isolée :

Il s'agit de la forme la plus répandue dans le monde. (115)

Elle se caractérise par de violentes céphalées, de la fièvre pouvant durer plus de dix jours, et de myalgies, avant la survenue d'une guérison spontanée, et parfois d'une rechute, dans un quart des cas. (115)

Cette forme sans pneumopathie ni hépatite touche plus les femmes.

La fièvre dure plus longtemps chez les personnes âgées. (30)(31)

Cette forme s'accompagne aussi fréquemment d'éruptions cutanées, plus que dans les autres formes cliniques.

✓ Pneumopathie : (84)(113)(115)

Cette forme est plus souvent observée au Canada, au Pays Basque Espagnol, ou encore au Royaume Uni.

Les personnes atteintes sont en moyenne plus âgées que celles touchées par la forme fébrile isolée. La pneumopathie touche également plus fréquemment des personnes immunodéprimées.

Elle peut se traduire par une toux modérée accompagnée de fièvre, dans les cas bénins, ou par un syndrome de détresse respiratoire aigu dans les formes plus sévères, nécessitant une hospitalisation.

Par comparaison avec la forme fébrile isolée, dans cette forme, les céphalées et les myalgies sont moins fréquentes, la fièvre est moins importante, mais l'on retrouve plus fréquemment des anomalies électro-cardiographiques.

Les symptômes peuvent persister de dix à quatre vingt dix jours.

✓ Hépatite : (84)

Il s'agit de l'expression clinique la plus répandue en France et en Australie.

Elle peut exister sous trois formes : une asymptomatique où l'on observe simplement une augmentation des transaminases, une hépatite A qui associe nausées, vomissements, et parfois ictère et diarrhée, et enfin une forme fébrile avec fièvre et lésions anatomo-pathologiques caractéristiques d'hépatite granulomateuse. (72)

Les patients atteints de la forme hépatique de la fièvre Q sont souvent plutôt des jeunes, non immunodéprimés. Ils présentent plus fréquemment de la fièvre, des céphalées, des myalgies, une thrombocytopenie et une accélération de la vitesse de sédimentation érythrocytaire.

✓ Autres formes :

Ces autres formes de la maladie aiguë sont plus rares. On peut retrouver entre autres :

♦ Des anomalies de la grossesse, telles que des fausses couches spontanées, des morts fœtales in utero, des prématurités, ou encore des hypotrophies. (115)

♦ Des manifestations cardiaques : Il s'agit principalement d'une myocardite, qui représente la première cause de décès (47). Elle serait semble-t-il liée à la taille de l'inoculum (72). On peut aussi avoir parfois une péricardite, non spécifique, dont 10% des cas évoluent en péricardite chronique et présentent des récurrences.

♦ Des manifestations neurologiques : Il peut s'agir de méningites, méningo-encéphalites, ou neuropathies périphériques. (16)(35)

✓ Evolution et pronostic :

Concernant la population générale, le pronostic est plutôt bon, ne nécessitant souvent pas d'hospitalisation. Les signes cliniques et la fièvre peuvent disparaître en deux semaines, sans séquelles. (113)

Parfois cependant, il peut y avoir une évolution vers un syndrome de fatigue chronique, avec des sueurs, des essoufflements, une vision trouble et une fatigue anormale. (10)(100)

Concernant les patients qui présentent des facteurs cardiaques aggravants, comme une lésion valvulaire préexistante, un anévrisme ou une prothèse vasculaire, il existe un risque élevé d'évolution de la fièvre Q vers une forme chronique. (115)

II-1-C Forme chronique

Elle correspond à une évolution de la fièvre Q depuis plus de six mois, et peut se déclarer parfois des mois voire des années après une forme aiguë. (113)

✓ Endocardite : (25)(27)

Il s'agit de la manifestation la plus répandue de la forme chronique (84). Celle-ci atteint des sujets dont l'âge moyen est de quarante huit ans, qui présentent souvent des lésions valvulaires préexistantes, ou des valves prothétiques. (28)

Cette forme est très grave, puisqu'elle présente une létalité de 25 à 60% en l'absence de traitement. On estime en France que *Coxiella burnetii* est responsable de 5% des endocardites.

Les symptômes généraux sont de la fièvre, de l'apathie, de l'anorexie, des frissons et des sueurs nocturnes. (113)(115).

L'auscultation cardiaque révèle la présence d'un souffle, et d'une tachycardie, s'accompagnant parfois de troubles respiratoires tels que dyspnée ou œdème aigu du poumon. (113)(115)

Dans 20% des cas, l'endocardite se complique d'embolies cérébrales ou des membres.

Le pronostic dépend de la rapidité du diagnostic, permettant une mise en place plus ou moins rapide du traitement.

Grâce au traitement, la létalité est aujourd'hui inférieure à 5% en France. (113)

✓ Infection vasculaire : (46)(115)

C'est le deuxième tableau clinique de la fièvre Q sous sa forme chronique. *Coxiella burnetii* peut ainsi être responsable de l'infection d'un anévrisme de l'aorte, pouvant se compliquer d'une fistule intestinale, ou d'une spondylite. L'infection peut aussi avoir lieu sur une prothèse vasculaire.

En l'absence de traitement, le pronostic est réservé.

✓ Autres manifestations :

Ces manifestations restent très rares. On peut retrouver des ostéomyélites (33), des hépatites chroniques chez les patients alcooliques, ou des pseudo-tumeurs spléniques ou pulmonaires. (115)

II-2 LESIONS

Elles dépendent de la forme clinique qui est développée.

Concernant les lésions cardiaques, on peut observer des végétations sur les valvules aortique et mitrale (115), ou des microabcès composés de fibrine et de cellules inflammatoires infectées par *Coxiella burnetii* sur la surface de l'endothélium. (37)(113)

Au niveau pulmonaire, on peut trouver dans les alvéoles, des infiltrats interstitiels avec des cellules du système mononucléé. (113)

On peut observer également des lésions de fibrose, de nécrose et d'atélectasie, et des épanchements pleuraux. (113)

Au niveau du foie, on pourra retrouver des granulomes miliaires et des foyers de nécrose, ainsi qu'une hypertrophie. (113)

Enfin, on pourra noter une hypertrophie de la rate. (113)

II-3 DIAGNOSTIC

En médecine humaine, le test de référence pour le diagnostic de la fièvre Q, est la réaction d'immunofluorescence indirecte. (113)

Nous en avons vu le principe dans la partie diagnostique de la maladie animale.

Cette technique permet de détecter les anticorps en phase I et en phase II, et elle permet de distinguer une forme aiguë d'une forme chronique.

La technique est à la fois très sensible et spécifique pour la détection des anticorps anti-phase I, mais elle apparaît moins sensible que d'autres techniques telles que la technique ELISA pour la détection des anticorps anti-phase II.

Pour le diagnostic de fièvre Q aiguë chez l'homme, les seuils sérologiques sont actuellement de 1/200^e pour les IgG, et 1/50^e pour les IgM anti-phase II. (44)

Pour le diagnostic de fièvre Q chronique, le seuil est de 1/800^e pour les IgG anti-phase I. (44)

	Anticorps anti-phase I			Anticorps anti-phase II		
	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM	IgA
Aiguë	400	200	50	50	200	0
Chronique	1600	800	400	1600	800	400

Tableau VIII : Profils sérologiques chez des patients atteints de fièvre Q (d'après Field *et al.*, 2000) (44)

Cependant, dans les formes aiguës, le problème du diagnostic réside dans le délai de séroconversion. En effet, on ne peut assurer un diagnostic définitif qu'environ un mois et demi après le début des symptômes.

Les titres diagnostiques de la forme aiguë, 1/200^e pour les IgG phase II et 1/50^e pour les IgM phase II, ne se retrouvent que chez 10% des patients au cours de la deuxième semaine après le début des signes cliniques, chez 50% au cours de la troisième semaine, et 70% la quatrième semaine. (38)(146)

Lorsqu'on retrouve un titre intermédiaire, il est nécessaire de tester un deuxième sérum au moins deux semaines après le premier.

A RETENIR

La fièvre Q se présente chez l'homme sous deux formes. Une forme aiguë, avec de nombreux symptômes, tels que fièvre, céphalées ou myalgies, évoluant en forme fébrile isolée, pneumopathie, ou hépatite dans la majorité des cas, ou en anomalies de la grossesse, manifestations cardiaques ou neurologiques dans quelques cas. Le pronostic de la forme aiguë reste favorable, avec une guérison généralement sans séquelles en deux semaines.

Cependant, chez les personnes présentant des facteurs aggravants, elle peut évoluer en forme chronique, avec des endocardites dans la majorité des cas, des infections vasculaires, ou d'autres formes telles qu'ostéomyélites ou hépatites chroniques.

Le test de référence en médecine humaine pour le diagnostic de la fièvre Q est la réaction d'immunofluorescence indirecte, qui permet de distinguer une forme aiguë d'une forme chronique.

III – MESURES DE LUTTE

Nous allons voir les modalités de traitement chez l'homme et de prophylaxie, permettant de protéger la santé publique.

III-1 TRAITEMENT

III-1-A Traitement de la fièvre Q aiguë

En général, l'évolution de la forme aiguë est favorable, avec une guérison spontanée. Cependant, si l'on parvient à réaliser le diagnostic de fièvre Q durant la phase aiguë, il est possible de mettre en place un traitement à base de tétracyclines. (32)

Le bénéfice de ce traitement par comparaison à l'abstention thérapeutique n'a pas pu être étudié souvent, car en général, le patient guérit avant que le diagnostic de fièvre Q ne soit confirmé. (109)

Le traitement par les tétracyclines est un traitement bactériostatique, qui est suffisant dans le cas d'une fièvre Q aiguë chez un patient immunocompétent. (32)

Toutefois, lorsque le patient est atteint d'une hépatite avec auto-anticorps, le traitement bactériostatique ne suffit plus à contrôler l'infection. Il est alors nécessaire d'y adjoindre une corticothérapie afin de guérir le patient. (32)

III-1-B Traitement de la fièvre Q chronique

Comme nous l'avons vu précédemment, il s'agit ici de traiter des patients qui présentent des facteurs aggravants. Il s'avère alors nécessaire de mettre en place un traitement non plus bactériostatique, car le système immunitaire de ces patients ne leur permet pas de contrôler l'infection, mais un traitement bactéricide. (32)

Pour ce faire, on associera une tétracycline comme la doxycycline, avec soit des fluoroquinolones, soit de la rifampicine, soit du co-trimoxazole pendant au moins trois ans. (114)

L'association de la Doxycycline (Vibramycine®) avec l'Hydroxychloroquine (Plaquénil®) pendant dix huit à trente six mois semble également efficace, et est à l'heure actuelle le traitement de référence. (32)

L'association a pour effet l'alcalinisation du milieu, qui permet une potentialisation des tétracyclines, rendant leur action bactéricide.

III-1-C Suivi

Une fois par mois à une fois tous les trois mois, une visite spécialisée est conseillée, afin de réaliser une prise de sang pour mesurer les taux d'anticorps du patient.

Lorsque les taux en IgG et IgA ne montrent plus de profil de fièvre Q chronique, le traitement peut être interrompu. (32)

Il est également nécessaire de prévenir les rechutes possibles, en mesurant le rapport T4/T8, qui, s'il est inférieur à 1, nécessite une attention redoublée. (32)

Un bilan hépatique et rénal est réalisé afin de détecter une éventuelle toxicité des médicaments. (32)

Enfin, un dosage du Plaquénil® est effectué. Le taux sanguin efficace est de 1µg/mL, et la posologie est ajustée en fonction de ces dosages. (32)

A l'arrêt du traitement, des visites de contrôle sont réalisées tous les mois pendant six mois, puis tous les trois mois pendant un an, tous les six mois pendant deux ans, et enfin une fois par an à vie, afin de détecter le plus rapidement possible une éventuelle rechute. (32)

III-1-D Effets indésirables du traitement

En général, le traitement est bien supporté, mais il comporte tout de même un risque important de coup de soleil, en augmentant la sensibilité cutanée au soleil. (32)

Des mesures sont donc à prendre pour limiter ce risque, en portant notamment des vêtements et des chapeaux, en évitant l'exposition au soleil, et en utilisant des crèmes solaires de type écran total. (32)

D'autre part, le Plaquénil® peut s'accumuler dans la rétine. Afin de détecter cette lente accumulation avant que des troubles de la vue n'apparaissent, il est nécessaire de réaliser des examens tous les six mois. (32)

III-1-E Cas particulier : traitement de la femme enceinte

✓ Pendant la grossesse :

Un traitement bactériostatique à base de Bactrim®, association de sulfaméthoxazole et triméthoprime est préconisé durant toute la grossesse. Il permet d'éviter la mort du fœtus et l'infection néo-natale. (32)

Il s'agit d'un traitement de longue durée, qui nécessite de vérifier par une prise de sang tous les quinze jours, qu'il n'existe pas de déficit en vitamines. Si tel est le cas, une prescription de Léderfoline® (Folinate de Calcium) permet de corriger cette anomalie. (32)

✓ A l'accouchement :

Les personnes réalisant l'accouchement de la patiente atteinte doivent prendre des précautions pour éviter l'infection, et envoyer le placenta au Centre National de Référence de la Timone, à Marseille pour analyse.

Une prise de sang est réalisée immédiatement après l'accouchement. Elle peut révéler un profil d'infection aiguë ou convalescent, sans risque d'évolution vers la chronicité, ou un profil d'infection chronique, qui nécessitera le traitement adapté bactéricide.

Grâce à ce traitement sur dix huit à trente six mois, la maladie peut être éradiquée, et les grossesses ultérieures ne poseront pas de problème. (32)

III-2 PROPHYLAXIE

Il est important d'informer les particuliers et les professionnels de la santé sur les risques encourus lors d'une exposition à la fièvre Q, afin de mettre en place des mesures préventives tant à l'échelle individuelle que collective.

III-2-A Mesures individuelles

✓ Vaccination humaine : (5)

Un vaccin est commercialisé en Australie, sous le nom de Q-Vax®, il n'est pas disponible en France, sauf sous autorisation temporaire d'utilisation (ATU).

C'est un vaccin composé de bactéries en phase I, cultivées sur œuf embryonné, inactivées par le formol et purifiées par fractionnement et ultracentrifugation, contenant des traces de protéines d'œuf.

Il nécessite la réalisation préalable d'une sérologie car il ne doit pas être administré en cas de contact préalable avec *Coxiella burnetii*.

La vaccination se fait par une injection de 0,5 mL contenant 25µG d'antigène, par voie sous-cutanée, en particulier chez les personnes présentant un risque d'exposition professionnelle, comme les personnels d'abattoir, les vétérinaires, ou encore les personnels de laboratoire.

Il ne doit pas être utilisé chez les personnes ayant des antécédents de fièvre Q, les personnes présentant des allergies à l'œuf, et les personnes immunodéprimées.

Lorsque la vaccination est réalisée en période d'incubation de la maladie, le vaccin ne permet pas de prévenir le développement de la fièvre Q.

✓ Information des personnes présentant des facteurs aggravants : (5)

Il s'agit, nous l'avons déjà vu, des personnes atteintes de valvulopathies cardiaques, des patients immunodéprimés, et des femmes enceintes.

Il est nécessaire pour ces personnes de limiter les risques d'exposition, en évitant notamment d'assister à des mises-bas, en évitant également le contact avec des animaux nouveaux-nés, la fréquentation des élevages et fermes pédagogiques, la manipulation du gibier, ou encore la consommation de lait cru et de produits frais au lait cru.

Chez les femmes enceintes, une sérologie de la fièvre Q devrait être pratiquée systématiquement en cas de fièvre prolongée d'origine inexpliquée, de pneumopathie, d'hépatite ou de thrombopénie, ou encore lors d'avortement spontané ou d'accouchement prématuré.

En cas de sérologie révélant un profil d'infection aiguë, il est nécessaire de suivre l'évolution jusqu'au terme de la grossesse, en raison du risque de passage à une forme chronique.

De plus, pendant la grossesse, la bactérie se multiplie dans les glandes mammaires et le placenta, infectant le lait de la mère. Dans ces conditions, l'allaitement est totalement contre-indiqué.

✓ Information des personnes soumises à une exposition professionnelle : (5)

Des précautions d'hygiène générale doivent être prises pour la manipulation des animaux nouveaux-nés, dans le cadre d'un avortement ou de toute manifestation clinique évoquant la fièvre Q chez l'animal.

Pour les personnels de laboratoire, les manipulations sont soumises aux normes de sécurité de niveau 3.

Les affections dues aux rickettsies, et en particulier la fièvre Q, sont reconnues comme maladies professionnelles, permettant une prise en charge des manifestations aiguës avec un délai de vingt et un jours, et les manifestations chroniques, notamment l'endocardite et l'hépatite granulomateuse, avec un délai de dix ans. Pour ce faire, le diagnostic doit être confirmé par un examen de laboratoire spécifique.

Les travaux considérés comme susceptibles de provoquer la fièvre Q sont tous ceux exposant au contact des bovins, ovins, caprins, leurs viscères ou leurs déjections, ainsi que ceux exécutés dans les laboratoires effectuant le diagnostic de la fièvre Q ou des recherches biologiques vétérinaires.

III-2-B Mesures collectives

✓ Mesures de lutte dans les élevages :

Ces mesures ont été vues dans la deuxième partie.

Il s'agit des mesures d'hygiène générale au niveau des élevages, avec les précautions requises au moment des mises-bas, les mesures d'inactivation des fumiers et lisiers, les réformes d'animaux excréteurs lorsque cela est possible, et d'une manière générale, toutes les mesures d'hygiène vis-à-vis des matières virulentes susceptibles de contenir *Coxiella burnetii*.

✓ Information des professionnels de la santé humaine : (5)

Il apparaît nécessaire que les praticiens soient en mesure d'évoquer le diagnostic de fièvre Q lorsqu'ils sont confrontés à un syndrome pseudo-grippal, avec fièvre, myalgies, arthralgies, asthénie, ou face à une pneumopathie, une hépatite modérée, ou une fièvre isolée non expliquée, et ce, en particulier lorsqu'un contexte de contact avec un animal ayant mis-bas, ou avec un animal nouveau-né est rapporté dans l'interrogatoire du patient.

De même, une femme enceinte présentant une fièvre inexpliquée, ou des anomalies de la grossesse, devrait bénéficier systématiquement d'une sérologie fièvre Q. Il en va de même pour les patients atteints d'une valvulopathie ou porteurs d'une valve cardiaque prothétique ou d'une prothèse vasculaire, en cas de fièvre inexpliquée ou d'asthénie.

D'autre part, les patients atteints de fièvre Q aiguë devraient pouvoir bénéficier d'un dépistage systématique des valvulopathies afin de prévenir un risque de passage à la chronicité.

Face aux populations rurales, et en contact direct avec les ruminants, il pourrait être nécessaire de réaliser un dépistage clinique des valvulopathies. Dans ces populations, un dépistage sérologique de fièvre Q devrait également être pratiqué chez les femmes enceintes en début de grossesse.

Enfin, il apparaît important d'informer les personnes présentant des facteurs aggravants et dont le résultat sérologique vis-à-vis de la fièvre Q est négatif, des risques encourus, et des mesures de prévention à prendre pour éviter la contamination, notamment via le contact avec les ruminants, ou la consommation de lait cru.

III-2-C Mesures concernant la commercialisation de lait cru

✓ Rappels : destruction de *Coxiella burnetii* par la chaleur : (41)

Des travaux de Enright *et al.*, en 1957 rapportent que *Coxiella burnetii* est plus résistante à la chaleur que *Mycobacterium bovis*, pour lequel les barèmes de pasteurisation étaient adaptés jusque là.

Les barèmes ont donc été modifiés, et la définition de la pasteurisation du lait de la Fédération internationale de laiterie fait référence à *Coxiella burnetii*.

Ainsi, il apparaît que la bactérie ne survit pas à la pasteurisation haute, en écoulement continu à 71,1°C pendant 15 secondes, mais survit à la pasteurisation basse, en vrac, à 61,7°C pendant 30 minutes.

Par conséquent, la Fédération internationale de laiterie, reprise par le Codex alimentarius recommande une pasteurisation haute, en écoulement continu, à 72°C pendant 15 secondes pour détruire *Coxiella burnetii*.

✓ Voie mineure d'exposition : (5)

Les avis des auteurs varient beaucoup sur ce point. Certains affirment que la consommation de lait cru joue un rôle non négligeable dans la contamination par la fièvre Q chez l'homme. En effet, K.H. Wegener, en 1957, cite une étude nord-américaine dans laquelle 10,7% des personnes ayant consommé du lait cru étaient séropositives, contre 0,7% des personnes ayant consommé du lait pasteurisé. D'autre part, il mentionne que *Coxiella burnetii* peut persister jusqu'à quarante et un jours dans le beurre fabriqué à partir de crème non chauffée, et quarante deux jours dans le fromage au lait cru.

Une autre étude, datant de la même époque, rapportée par Marmion et Stoker, en 1958, a été réalisée dans deux villes du Kent en Angleterre, où la majorité des cas de fièvre Q, et de patients séropositifs se trouvait parmi des personnes ayant consommé du lait cru, par rapport aux personnes n'ayant consommé que du lait pasteurisé.

Cependant, beaucoup d'autres études étayent l'hypothèse que la transmission de *Coxiella burnetii* par le lait reste une voie mineure de contamination. En effet, toutes les épidémies étudiées récemment sont attribuables à l'inhalation d'aérosols contaminés ou à des contacts avec des animaux atteints. Il en est ainsi pour les épidémies recensées en France, notamment

celle de Chamonix en 2002, comme celles survenues aux Etats-Unis, au Royaume-Uni, au Japon, ou encore en Australie.

D'autre part, il apparaît que certaines études, notamment celle de Marmion et Stoker en 1958, ou celle de Raoult *et al.* en 2000, soient incomplètes. En effet, elles mentionnent que beaucoup de malades ont consommé du lait cru ou des produits dérivés au lait cru, mais sans indiquer si ces mêmes personnes ont été en contact avec des animaux.

Enfin, la séroconversion ne constitue pas une preuve de l'ingestion de cellules vivantes de *Coxiella burnetii*. Une étude menée en Espagne, rapportée par Suarez-Estrada *et al.* en 1996, indique que 20% des personnes interrogées avaient pour habitude la consommation de lait bouilli provenant directement des fermes. Or, 52% de ces personnes ont présenté une élévation de leur titre en anticorps anti-*Coxiella burnetii*, contre 38% des personnes ne consommant pas de lait ou de produits laitiers.

✓ Recommandations de l'AFSSA concernant les exploitations commercialisant du lait cru : (5)

D'après le rapport du CES Microbiologie de l'AFSSA en 2004, la voie alimentaire est une voie de contamination mineure dans le cadre de la fièvre Q. De plus, un nombre inconnu mais probablement grand d'élevages est excréteur sans être identifié, et il paraît irréaliste de généraliser la recherche de *Coxiella burnetii* sur le lait.

Tenant compte de ces éléments, le groupe d'experts de l'AFSSA ne recommande pas de mesures d'application générale pour le lait cru.

✓ Réglementation :

La base de la réglementation repose sur l'arrêté du 6 Août 1985, relatif aux normes d'hygiène et de salubrité auxquelles doit répondre le lait cru livré en l'état et destiné à la consommation humaine, qui exige que ce lait provienne d'étables n'ayant eu aucun cas clinique de fièvre Q depuis au moins un an.

Il est complété par l'arrêté du 18 Mars 1994, relatif à l'hygiène de la production et de la collecte du lait, et par les notes de service du 10 Février 1997 modifiée par celle du 22 Janvier 2003 puis du 10 Février 2004.

Les dispositions réglementaires alors mises en place sont les suivantes en cas d'apparition d'un cas clinique de fièvre Q dans un cheptel laitier :

- Le lait des animaux ayant présenté des symptômes de fièvre Q ne doit pas être utilisé en vue de la collecte, du traitement, de la transformation et de la vente en vue de la consommation humaine
- Le lait de toutes les femelles laitières de cette exploitation ne peut plus, pendant au moins un an, être livré en l'état et destiné à la consommation humaine
- Le lait provenant des autres femelles de l'exploitation, n'ayant présenté aucun symptôme de fièvre Q, ne peut être utilisé en vue de la consommation humaine qu'après un traitement de pasteurisation haute, à 85°C pendant 30 secondes.

Le ministère chargé de l'agriculture a donc décidé d'appliquer un barème plus élevé que ceux recommandés par toutes les études pour la destruction de *Coxiella burnetii*, et a également décidé que ce barème devait être appliqué pour le lait d'animaux chez lesquelles l'excrétion de *Coxiella burnetii* n'était pas avérée.

Suite au rapport du groupe d'experts de l'AFSSA réalisé en 2004, la note de service du 10 Février 1997 a été modifiée par la note de service du 20 Juin 2007.

En effet, dans son rapport, l'AFSSA indique que « *la voie d'exposition alimentaire doit actuellement être considérée comme mineure* » et que « *le risque lié à la consommation d'aliments contaminés est globalement nul à négligeable. Pour les populations présentant des facteurs aggravants, il est négligeable* ». Ce rapport indique également que « *le risque par voie aérienne ou par contact étroit avec des animaux contaminés est le plus grand* ».

La modification de la note de service du 10 Février 1997 porte donc sur le fait que la mesure de pasteurisation systématique du lait en cas de fièvre Q n'apparaît plus pertinente.

Ainsi, la conduite à tenir par les fabricants de fromages au lait cru titulaires d'une marque de salubrité communautaire lorsque leurs cheptels sont atteints de fièvre Q est la suivante :

- Le lait des animaux ayant avorté ne doit pas être utilisé en vue de la collecte, du traitement, de la transformation et de la vente en vue de la consommation humaine.

- Le lait provenant des autres animaux peut être utilisé en vue de la transformation. Toutefois, s'il existe des raisons de soupçonner que les produits laitiers issus de l'exploitation sont dangereux, une pasteurisation systématique du lait à 72°C pendant 15 secondes, ou tout barème temps/température d'effet au moins équivalent est nécessaire. Ceci peut s'appliquer notamment si un lien épidémiologique est soupçonné entre la consommation de produits et des cas humains de fièvre Q.

- La vente de lait cru destiné à la consommation en l'état reste interdite pendant un an après l'apparition d'un cas clinique de fièvre Q, conformément à l'arrêté ministériel du 6 Août 1985.

Cette note de service permet donc d'alléger les mesures prises dans les cas de découverte de cas cliniques de fièvre Q dans les cheptels laitiers, et ramène le barème de la pasteurisation haute à ce qui avait été établi par les études portant sur la destruction de *Coxiella burnetii* par la chaleur.

A RETENIR

Pour la forme aiguë, le traitement est rarement mis en place, du fait de la guérison spontanée des patients, souvent avant l'établissement d'un diagnostic certain. Lorsqu'il est utilisé, celui-ci repose sur les tétracyclines, à action bactériostatique, suffisante chez des patients immunocompétents. Il est associé à une corticothérapie lorsque le patient est atteint d'une hépatite avec auto-anticorps.

Pour la forme chronique, le traitement doit être bactéricide, en associant une tétracycline et un agent permettant d'alcaliniser le milieu pour potentialiser l'action des antibiotiques.

Le traitement de référence est l'association de Doxycycline (Vibramycine®) et d'Hydroxychloroquine (Plaquénil®) pendant dix-huit à trente six mois.

Il est nécessaire de mettre en place un suivi régulier des patients traités, afin de prévenir les effets indésirables du traitement.

Pour les femmes enceintes, le traitement en cours de grossesse utilise du Bactrim®.

Concernant la prophylaxie, en plus des mesures déjà décrites dans la deuxième partie, on peut mettre en place une vaccination humaine (vaccin non encore disponible en France), informer les personnes présentant des facteurs aggravants, les personnes soumises à une exposition professionnelle, et les professionnels de la santé humaine.

Enfin, des mesures sont mises en place concernant les exploitations commercialisant du lait cru, et atteintes de fièvre Q.

CONCLUSION

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

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

La virulence varie selon les souches et l'état immunitaire de l'hôte, et elle peut entraîner des infections aiguës ou chroniques.

Le réservoir principal est constitué par les ruminants, chez lesquels la bactérie peut persister longtemps, dans les nœuds lymphatiques, le tissu utérin ou mammaire. Les voies d'excrétion chez ces animaux sont connues, mais il persiste des interrogations quant aux modalités de cette excrétion, notamment sa cinétique et sa durée.

La voie de contamination majoritaire est la voie aérienne.

Chez l'homme, l'infection peut être aiguë ou chronique, et sa gravité dépend entre autres du statut immunitaire de l'hôte, et de l'éventuelle présence de facteurs aggravants.

Les méthodes de diagnostic en médecine humaine permettent de différencier les infections aiguës des infections chroniques, ce qui n'est pas encore le cas chez les animaux.

Afin de protéger au mieux la santé publique, diverses recommandations ont été proposées, dans le but d'améliorer les connaissances épidémiologiques de la bactérie.

Des mesures de certification des élevages peuvent être mises en place, afin d'évaluer sur le terrain les outils de diagnostic et de lutte, les mesures de maîtrise de l'infection, et pour augmenter les connaissances grâce à une centralisation des données.

Les éleveurs appartenant à la filière lait cru devraient être encouragés à entrer dans ce type de programme de certification.

Dans le cas de la découverte d'un foyer de fièvre Q, l'éradication semble illusoire en raison des caractéristiques de la bactérie. L'objectif est donc de diminuer voire stopper l'excrétion pour protéger la santé publique. Ainsi, lorsque des cas cliniques sont avérés, ou qu'un lien est établi avec une infection humaine, il convient de mettre en place les mesures d'hygiène préconisées, de traiter les femelles gestantes par des antibiotiques appropriés dans le dernier mois de gestation, et de vacciner les animaux avec un vaccin en phase I.

Enfin, il serait nécessaire de poursuivre les études concernant *Coxiella burnetii*, afin de mieux connaître ses caractéristiques, notamment en ce qui concerne sa survie dans diverses conditions écologiques, dans l'environnement, les sols, les fumiers, lisiers, produits au lait cru.

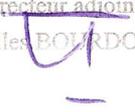
La gravité et la forme de la maladie humaine pourraient être liées à la virulence des souches, il convient donc d'étudier de manière plus approfondie ces différences de virulence selon les souches, et les relations avec l'espèce hôte, ainsi que les propriétés de sporulation et de survie. La pathogénie est également à étudier de plus près, afin de déterminer des manifestations cliniques autres que les avortements qui permettent d'évoquer le diagnostic de fièvre Q, en se penchant par exemple sur les divers problèmes de fertilité rencontrés ces dernières années. Les étapes de l'infection, la circulation et la persistance chez l'hôte ainsi que les modalités d'excrétion sont à évaluer de manière plus précise, tout ceci dans le but d'optimiser la gestion des risques sur la santé publique.

Le Professeur responsable : Pr. C. VERNOUX-ROZAN
De l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

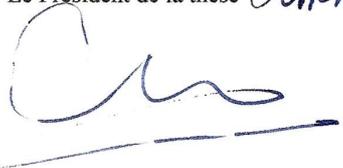


Vu : Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Pour le Directeur empêché
Le Directeur adjoint
Pr Gilles BOURDOISEAU



Le Président de la thèse Christian Chedec



Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 08 JAN. 2008

Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination des Médicales,
Des Etudes Médicales

Professeur F.N GILLY



- 100 -

BIBLIOGRAPHIE

(1) **ABE T., YAMAKI K., HAYAKAWA T., FUKUDA H., ITO Y., KUME H., KOMIYA T., ISHIHARA K., HRAI K. (2001)** A seroepidemiological study of the risks of Q fever infection in Japanese veterinarians. *Eur. J. Epidemiol.*, 17 (11) : 1029-1032

(2) **AKPORIAYE E. T., BACA O. G. (1983)** Superoxide production and superoxide dismutase and catalase activities in *Coxiella burnetii*. *J. Bacteriol.* 154 : 520-523

(3) **AMANO K. I., WILLIAMS J. C. (1984)** Chemical and immunological characterization of lipopolysaccharides from phase I and phase II *Coxiella burnetii*. *J. Bacteriol.* 160 : 994-1002

(4) **ANONYME (1950)** Experimental Q fever in man. *Br. Med. J.* 1 : 1000

(5) **ANONYME (2004a)** Fièvre Q : Rapport de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) sur l'évaluation des risques pour la santé publique et des outils de gestion des risques en élevage de ruminants. 88p.

(6) **ANONYME (2004b)** Q fever. Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE). Manual of diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals. Part II, Section II, Chap. II, 2.10 1178p

(7) **ARRICAU-BOUVERY N., SOURIAU A., MOUTOUSSAMY A., LADENISE K., RODOLAKIS A. (2001)** Etude de l'excrétion de *Coxiella burnetii* dans un modèle expérimental caprin et décontamination des lisiers par le cyanamide calcique. 8^{ème} Rencontres Recherches Ruminants, Paris : 153-156

(8) **ARRICAU-BOUVERY N., SOURIAU A., RODOLAKIS A. (2001)** Excrétion de *Coxiella burnetii* dans le lait : suivi d'un troupeau bovin. Rencontre des microbiologistes de l'INRA. Dourdan

(9) **ARRICAU-BOUVERY N., SOURIAU A., LECHOPIER P., RODOLAKIS A. (2003)** Experimental *Coxiella burnetii* infection in pregnant goats : excretion routes. *Vet. Res.* 34 : 423-433

(10) **AYRES J. G., FLINT N., SMITH E. G., TUNNICLIFFE W. S., FLETCHER T. J., HAMMOND K., WARD D., MARMION B. P. (1998)** Post-infection fatigue syndrome following Q fever. *QJM* 91(2) : 105-123

- (11) **BABUDIERI B. (1959)** Q fever : a zoonosis. *Adv. Vet. Sci.* 5 : 82-182
- (12) **BAUMGARTNER W., DETTINGER H., SCHMEER N. (1993)** Spread and distribution of *Coxiella burnetii* in C57BL/6J (H-2b) and Balb/cJ (H-2d) mice after intraperitoneal infection. *J. Comp. Pathol.* 108 : 165-184
- (13) **BECHT H., HESS E. (1994)** Zur epizootologie, Diagnostik und Bekämpfung des Q-fiebers beim Rind. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 106 : 389-399
- (14) **BEHYMER D. E., RUPPANNER R., RIEMANN H. P., BIBERSTEIN E. L., FRANTI C. E. (1977)** Observation on chemotherapy in cows chronically infected with *Coxiella burnetii* (Q fever). *Folia Vet. Lat.* 7 : 64-70
- (15) **BERGEY (2003)** Bergey's Taxonomic Outline of the Prokaryotes : Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Second edition (Volume 2 : The Proteobacteria). Michigan State University, East Lansing, MI, USA. Garrity G. <http://bergeysoutline.com>
- (16) **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. *Arch. Intern. Med.* 162 : 693-700
- (17) **BERRI M., LAROUCAU K., RODOLAKIS A. (2000)** The detection of *Coxiella burnetii* from ovine genital swabs, milk and fecal samples by the use of a single touchdown polymerase chain reaction. *Vet. Microbiol.* 72 (3-4) : 285-293
- (18) **BERRI M., SOURIAU A., CROSBY M., CROCHET D., LECHOPIER P., RODOLAKIS A. (2001)** Relationship between the shedding of *Coxiella burnetii*, clinical signs and serological responses of 34 sheep. *Vet. Rec.* 148 (16) : 502-505
- (19) **BERRI M., SOURIAU A., CROSBY M., RODOLAKIS A. (2002)** Shedding of *Coxiella burnetii* in ewes in two pregnancies following an episode of *Coxiella* abortion in a sheep flock. *Vet. Microbiol.* 85 (1) : 55-60
- (20) **BIBERSTEIN E. L., RIEMANN H. P., BEHYMER D. E., RUPPANNER R., BUSHNELL R., CRENSHAW G. (1977)** Vaccination of dairy cattle against Q fever (*Coxiella burnetii*) : results of field trials. *Am. J. Vet. Res.* 38 : 189-193

- (21) **BILDFELL R. J., THOMSON G. W., HAINES D. M., MACEWEN B. J., SMART N. (2000)** *Coxiella burnetii* infection is associated with placentitis in cases of bovine abortion. J. Vet. Diagn. Invest. 12 : 419-425
- (22) **BOBB D., DOWNS C. M. (1962)** The phase antigens of *Coxiella burnetii*. Can. J. Microbiol. 8 : 869
- (23) **BOLANOS M., SANTANA O. E., PEREZ-ARELLANO J. L., ANGEL-MORENO A., MORENO G., BURGAZZOLI J. L., MARTIN-SANCHEZ A. M. (2003)** Q fever in Gran Canaria : 40 new cases. Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 21 (1) : 20-23
- (24) **BONI M., DAVOUST B., TISSOT-DUPONT H., RAOULT D. (1998)** Survey of seroprevalence of Q fever in dogs in the southeast of France, French Guyana, Martinique, Senegal and the Ivory Coast. Vet. Microbiol. 64 : 1-5
- (25) **BOYLE B., HONE R. (1999)** Q fever endocarditis revisited. Ir. J. Med. Sci. 168 : 53-54
- (26) **BRENNAN R. E., SAMUEL J. E. (2003)** Evaluation of *Coxiella burnetii* antibiotic susceptibilities by Real-Time PCR assay. J. Clin. Microbiol. 41 : 1869-1874
- (27) **BROUQUI P., TISSOT-DUPONT H., DRANCOURT M., BERLAND Y., ETIENNE J., LEPORT C., GOLDSTEIN F., MASSIP P., MICOUD M., BERTRAND A., RAOULT D. (1993)** Chronic Q fever. 92 cases from France, including 27 cases without endocarditis. Arch. Intern. Med. Mar. 8 ; 153 (5), 642-8
- (28) **BROUQUI P., RAOULT D. (2001)** Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. Clin. Microbiol. Rev. 14 (1) : 177-207
- (29) **BURTON P. R., KORDOVA N., PARETSKY D. (1971)** Electron microscopic studies of the rickettsia *Coxiella burnetii* : entry, lysosomal response, and fate of rickettsial DNA in L-cells. Can. J. Microbiol. 17 : 143-158
- (30) **CLARK W. H., LENNETTE E. H., RAILBACK O. C., ROMER M. S. (1951a)** Q fever in California. Clinical features in one hundred eighty cases. Arch. Intern. Med. (88) : 155-161

(31) CLARK W. H., LENNETTE E. H., ROMER M. S. (1951b) Q fever studies in California. XI. An epidemiologic summary of 350 cases occurring in northern California in 1948-1949. *Am. J. Hyg.* (54) : 319-330

(32) CNR Centre National de Référence. Site Internet, section Rickettsies.

<http://ifr48.free.fr/recherche/labo/rickettsies/rickettsies.html>

(33) COTTALORDA J., JOUVE J. L., BOLLINI G., TOUZET P., POUJOL A., KELBERINE F., RAOULT D. (1995) Osteoarticular infection due to *Coxiella burnetii* in children. *J. Pediatr. Orthop. B.* 4 (2) : 219-221

(34) DAVOUST B., RAOULT D., TOULZE M., LOUBOUTIN-CROC J. P. (1986) Fièvre Q ovine : sondage sérologique. *Revue Med. Vet.* 7 : 521-524

(35) DERRICK E. H. (1973) The course of infection with *Coxiella burnetii*. *Med. J. Aust.* 1 (21) : 1051-1057

(36) DINDINNAUD G., VAILLANT V., CISSE M. F., AGIUS G., RANGER S., FAUCONNEAU B., DEPOND J. M., CASTETS M. (1990) Enquête séro-épidémiologique de la fièvre Q en Charente. *Med. Mal. Infect.* 20 : 546-550

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

(38) DUPUIS G., PETER O., PEDRONI D., PETITE J. (1985) Aspects cliniques observés lors d'une épidémie de 415 cas de fièvre Q. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 115 (24) : 814-818

(39) DUPUIS G., PETITE J., PETER O., VOUILLOZ M. (1987) An important outbreak of human Q fever in a Swiss Alpine valley. *Int. J. Epidemiol.* 16 (2) : 282-287

(40) DURAND M. P. (1993) L'excrétion lactée et placentaire de *Coxiella burnetii*, agent de la fièvre Q chez la vache, importance et prévention. *Bull. Acad. Nat. Med.* 177 : 935-946

(41) ENRIGHT J. B., WALTER M., SADLER W. W., THOMAS R. C. (1957) Pasteurization of milk containing the organism of Q fever. *Am. J. Public Health* 47 : 695-700

(42) EUZEBY J.P. Dictionnaire de bactériologie vétérinaire en ligne.
<http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/cc/coxiella.html>

(43) FENOLLAR F., FOURNIER P. E., CARRIERI M. P., HABIB G., MESSANA T., RAOULT D. (2001) Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. Clin. Infect. Dis. 33 (3) : 312-316

(44) FIELD P., MITCHELL J., SANTIAGO A., DICKESON D., CHAN S. W., HO D., MURPHY A., CUZZUBBO A., DEVINE P. (2000) Comparison of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay with immunofluorescence and complement fixation tests for detection of *Coxiella burnetii* (Q fever) Immunoglobulin M. J. Clin. Microbiol. 38 (4) : 1645-1647

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

(46) FOURNIER P. E., CASALTA J. P., PIQUET P., TOURNIGAND P., BRANCHEREAU A., RAOULT D. (1998) *Coxiella burnetii* infection of aneurysms or vascular grafts : report of seven cases and review. Clin. Infect. Dis. 26 (1) : 116-121

(47) 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. Clin. Infect. Dis. 32 (10) : 1440-1447

(48) FRANCOIS A., PFAFF F., HOMMEL D., FOUQUET E., FAVRE J., JEANNE I., GUILLOT G., MARGERY J., COURATTE-ARNAUDE Y., HULIN A., TALARMIN A. (1998) Q fever in french Guyana : new trends. Emerg. Infect. Dis. 36 (2) : 548-551

(49) FTACEK P., SKULTETY L., TOMAN R. (2000) Phase variation of *Coxiella burnetii* strain Priscilla : influence of this phenomenon on biochemical features of its lipopolysaccharide. J. Endotoxin. Res. 6 (5) : 369-376

(50) GARDON J., HERAUD J. M., LAVENTURE S., LADAM A., CAPOT B., FOUQUET E., FAVRE J., WEBER S., HOMMEL D., HULIN A., COURATTE Y., TALARMIN A. (2001) Suburban transmission of Q fever in french Guyana : evidence of a wild reservoir. J. Infect. Dis. 184 (3) : 278-284

- (51) GUATTEO R., BEAUDEAU F., DESCARSIN V., SELLAL E., RODOLAKIS A., JOLY A., SEEGER H. (2005)** Dépistage de *Coxiella burnetii* par PCR. Fièvre Q : excrétion mammaire, vaginale et fécale. Point Vet. 2005, Vol 36 (258) : 14-15
- (52) GUATTEO R., BEAUDEAU F., RODOLAKIS A. (2005)** Fièvre Q chez les bovins. Infection des bovins par *Coxiella burnetii*. Point Vet. 2005, Vol 36 (259) : 24-28
- (53) GUATTEO R., JOLY A., BEAUDEAU F. (2005)** Maladies abortives en élevage laitier. Fièvre Q : quels prélèvements, chez quelles vaches ? Point Vet. 2005, Vol 36 (260) : 40-42
- (54) GUIGNO D., COUPLAND B., SPITH E. G., FARELL I. D., DESSELBERGER U., CAUL E. O. (1992)** Primary humoral antibody response to *Coxiella burnetii*, the causative agent of Q fever. J. Clin. Microbiol. 30 : 1958-1967
- (55) HACALA S. (1998)** Hygiénisation des composts, étude sur la contamination en Salmonelles et Listeria. Colloque « Le compostage à la ferme des effluents d'élevage » Paris
- (56) HACKSTADT T., WILLIAMS J. C., (1981)** Biochemical stratagem for obligate parasitism of eukaryotic cells by *Coxiella burnetii*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78 (5) : 3240-3244
- (57) HACKSTADT T. M., PEACOCK G., HITCHCOCK P. J., COLE R. L. (1985)** Lipopolysaccharide variation in *Coxiella burnetii* : intrastain heterogeneity in structure and antigenicity. Infect. Immun. 48 : 359-365
- (58) HARRIS R. J., STORM P. A., LLOYD A., ARENS M., MARMION B. P. (2000)** Long-persistence of *Coxiella burnetii* in the host after primary Q fever. Epidemiol. Infect. 124 : 543-549
- (59) HATCHETTE T., CAMPBELL N., WHITNEY H., HUDSON R., MARRIE T. J. (2002)** Seroprevalence of *Coxiella burnetii* in selected populations of domestic ruminants in Newfoundland. Can. Vet. J. 43 (5) : 363-364
- (60) HAWKER J. I., AYRES J. G., BLAIR I., EVANS M. R., SMITH D. L., SMITH E. G., BURGE P. S., CARPENTER M. J., CAUL E. O., COUPLAND B., DESSELBERGER U., FARRELL I. D., SAUNDERS P. J., WOOD M. J. (1998)** A large outbreak of Q fever in the West Midlands : windborne spread into a metropolitan area? Commun. Dis. Public Health 1 (3) : 180-187

- (61) **HEINZEN R. A., HACKSTADT T., SAMUEL J. (1999)** Developmental biology of *Coxiella burnetii*. Trends Microbiol. 7 : 149-154
- (62) **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. J. Gen. Microbiol. 137 : 269-276
- (63) **HIRAI K., TO H. (1998)** Advances in the understanding of *Coxiella burnetii* infection in Japan. J. Vet. Med. Sci. 60 (7) : 781-790
- (64) **HO T., HTWE K. K., YAMASAKI N., ZHANG G. Q., OGAWA M., YAMAGUCHI T., KUKUSHI H., HIRAI K. (1995)** Isolation of *Coxiella burnetii* from dairy cattle and ticks and some characteristics of the isolates in Japan. Microbiol. Immunol. 39 : 663-671
- (65) **HONSTETTRE A., GHIGO E., MOYNAULT A., CAPO C., TOMAN R., AKIRA S., TAKEUCHI O., LEPIDI H., RAOULT D., MEGE J. L. (2004)** Lipopolysaccharide from *Coxiella burnetii* is involved in bacterial phagocytosis, filamentous actin reorganization, and inflammatory responses through Toll-like receptor 4. J. Immunol. 172 : 3695-3703
- (66) **HOTTA A., KAWAMURA M., TO H., ANDOH M., YAMAGUSHI T., FUKUSHI H., HIRAI K. (2002)** Phase variation analysis of *Coxiella burnetii* during serial passage in cell culture by use of monoclonal antibodies. Infect. Immun. 70 (8) : 4747-4749
- (67) **HOWE D., MELNICKAKOVA J., BARAK I., HEINZEN R. A. (2003)** Maturation of the *Coxiella burnetii* parasitophorous vacuole requires bacterial protein synthesis but not replication. Cell. Microbiol. 5 : 469-480
- (68) **KAZAR J., KOVACOVA E. (1983)** Failure of Q fever phase I corpuscular vaccine to influence the persistence and reactivation of *Coxiella burnetii* infection in mouse and guinea pig tissues. Acta. Virol. 5 : 418-428
- (69) **KELLY P. J., MATTHEWMAN L. A., MASON P. R., RAOULT D. (1993)** Q fever in Zimbabwe. A review of the disease and the results of a serosurvey of humans, cattle, goats and dogs. S. Afr. Med. J. 83 (1) : 21-25
- (70) **KOSATSKY T. (1984)** Household outbreak of Q fever pneumonia related to a parturient cat. Lancet 2 (8417-18) : 1447-1449

- (71) KRUSZEWSKA D., TYLEWSKA-WIERZBANOWSKA S. (1997)** Isolation of *Coxiella burnetii*. Bull. Semen. Res. Vet. Sci. 62 (3) : 299-300
- (72) LA SCOLA B., LEPIDI H., RAOULT D. (1997)** Pathologic changes during acute Q fever : influence of the route of infection and inoculum size in infected guinea pigs. Infect. Immun. 65 (6) : 2443-2447
- (73) LANGLEY J. M., MARRIE T. J., COVERT A., WAAG D. M., WILLIAMS J. C. (1988)** Poker players' pneumonia. An urban outbreak of Q fever following exposure to a parturient cat. N. Engl. J. Med. 319 (6) : 354-356
- (74) LETAIEF A. O., YACOUB S., TISSOT-DUPONT H., LE CAM C., GHACHEM L., JEMNI L., RAOULT D. (1995)** Seroepidemiological survey of rickettsial infections among blood donors in central Tunisia. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 89 (3) : 266-268
- (75) LORENZ H., JAGER C., WILLEMS H., BALGER G. (1998)** PCR detection of *Coxiella burnetii* from different clinical specimens, especially bovine milk, on the basis of DNA preparation with silica matrix. Appl. Environmental Microbiol. 64 : 4234-4237
- (76) LORTHIOS P. (1998)** Hygiénisation de fumiers d'ovins lors du compostage. Colloque « Le compostage à la ferme des effluents d'élevage ». Paris
- (77) LUOTO L., HUEBNER R. J. (1950)** Q fever studies in Southern California. IX. Isolation of Q fever organisms from parturient placentas of naturally infected dairy cows. Pub. Health Rep. 65 : 541-544
- (78) LYYTIKAINEN O., ZIESE T., SCHWARTLANDER B., MATZDORFF P., KUHNEN C., JAGER C., PETERSEN L. (1998)** An outbreak of sheep-associated Q fever in a rural community in Germany. Eur. J. Epidemiol. 14 (2) : 193-199
- (79) MALLAVIA L. P. (1991)** Genetics of rickettsiae. Eur. J. Epidemiol. 7 : 213-221

- (80) MANFREDI SELVAGGI T., REZZA G., SCAGNELLI M., RIGOLI R., RASSU M., DE LALLA F., PELLIZER G. P., TRAMARIN A., BETTINI C., ZAMPIERI L., BELLONI M., POZZA E. D., MARANGON S., MARCHIRETTO N., TOGNI G., GIACOBBO M., TODESCATO A., BINKIN N. (1996)** Investigation of a Q fever outbreak in northern Italy. *Eur. J. Epidemiol.* 12 (4) : 403-408
- (81) MANTOVANI A., BENAZZI P. (1953)** The isolation of *Coxiella burnetii* from *Rhipicephalus sanguineus* on naturally infected dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 122 : 117-120
- (82) MARRIE T. J., SCHLECH W. F. I., WILLIAMS J. C., YATES L. (1986)** Q fever pneumonia associated with exposure to wild rabbits. *Lancet* 1 (8478) : 427-429
- (83) MARRIE T. J., DURANT H., WILLIAMS J. C., MINTZ E., WAAG D. M. (1988)** Exposure to parturient cats : a risk factor for acquisition of Q fever in Maritime Canada. *J. Infect. Dis.* 158 (1) : 101-108
- (84) MARRIE T. J. (1990)** Q fever. A review. *Can. Vet. J.* 31 : 555-563
- (85) MARTINOV S. P., NEIKOV P., POPOV G. V. (1989)** Experimental Q fever in sheep. *Eur. J. Epidemiol.* 5 : 428-431
- (86) MASALA G., PORCU R., SANNA G., CHESSA G., CILLARA G., CHISU V., TOLA S. (2004)** Occurrence, distribution, and role in abortion of *Coxiella burnetii* in sheep and goats in Sardinia, Italy. *Vet. Microbiol.* 99 : 301-305
- (87) MATTHEWMAN L., KELLY P., HEYTER D., DOWNIE S., WRAY K., BRYSON N., RYCROFT A., RAOULT D. (1997)** Exposure of cats in southern Africa to *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever. *Eur. J. Epidemiol.* 13 (4) 477-479
- (88) MAURIN M., RAOULT D. (1999)** Q fever. *Clin. Microbiol. Rev.* 12 : 518-553
- (89) McCAUL T. F., WILLIAMS J. C. (1981)** Development cycle of *Coxiella burnetii* : structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations. *J. Bacteriol.* 147 : 1063-1076
- (90) MEGE J. L., MAURIN M., CAPO C., RAOULT D. (1997)** *Coxiella burnetii* : the query fever bacterium. A model of immune subversion by a strictly intracellular microorganism. *FEMS Microbiol. Rev.* 19 (4) : 209-217

- (91) MILAZZO A., HALL R., STORM P. A., HARRIS R. J., WINSLOW W., MARMION B. P. (2001)** Sexually transmitted Q fever. *Clin. Infect. Dis.* 33 : 399-402
- (92) MOOS A., HACKSTADT T. (1987)** Comparative virulence of intra and interstrain lipopolysaccharide variants of *Coxiella burnetii* in the Guinea Pig model. *Infect. Immun.* 55 : 1144-1150
- (93) MÜHLEMANN K., MATTER L., MEYER B., SCHOPFER K. (1995)** Isolation of *Coxiella burnetii* from heart valves of patients treated for Q fever endocarditis. *J. Clin. Microbiol.* 33 : 428-431
- (94) NORLANDER L. (2000)** Q fever epidemiology and pathogenesis. *Microbes Infect.* 2 (4) : 417-424
- (95) OKABAYASHI T., HASEBE F., SAMUI K. L., MWEENE A. S., PANDEY S. G., YANASE T., MURAMATSU Y., UENO H., MORITA C. (1999)** Short report : prevalence of antibodies against spotted fever, murine typhus, and Q fever rickettsiae in humans living in Zambia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 61 (1) : 70-72
- (96) OLIVIER H. R. (1963)** Les diagnostics microbiologiques (1ère partie). *Traité de biologie appliquée.* Librairie Maloine, Paris : 753
- (97) ORMSBEE R., PEACOCK M., GERLOFF R., TALLENT G., WIKE D. (1978)** Limits of Rickettsial infectivity. *Infect. Immun.* 19 : 239-245
- (98) PAIBA G. A., GREEN L. E., LLOYD G., PATEL D., MORGAN K. L. (1999)** Prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* (Q fever) in bulk tank milk in England and Wales. *Vet. Rec.* 144 : 519-522
- (99) PALMER N. C., KIERSTEAD M., KEY D. W., WILLIAMS J. C., PEACOCK M. G., VELLEND H. (1983)** Placentitis and abortion in sheep and goats in Ontario caused by *Coxiella burnetii*. *Can. Vet. J.* 24 : 61
- (100) PENTILLA I. A., HARRIS R. J., STORM P., HAYNES D., WORSWICK D. A., MARMION B. P. (1998)** Cytokine dysregulation in the post-Q fever fatigue syndrome. *QJM* 91 (8) : 549-560

- (101) PETER O., FLEPP M., BESTETTI G., NICOLET J., LUTHY R., DUPUIS G. (1992)** Q fever endocarditis : diagnostic approaches and monitoring of therapeutic effects. Clin. Investig. 70 : 932-937
- (102) PETER O., DUPUIS G., PEACOCK M. G., BURGDORFER W., (1987)** Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay, complement fixation and indirect fluorescent-antibody tests for detection of *Coxiella burnetii* antibody. J. Clin. Microbiol. 25 : 1063-1067
- (103) PETIT V. (2003)** Fièvre Q (*Coxiella burnetii*) et élevage ovin allaitant dans le département des Bouches-du-Rhône : enquête épidémiologique. Thèse Dr. Vet., Université Claude Bernard, Lyon, 156p
- (104) PLOMMET M., CAPPONI M., GESTIN J., RENOUX G. (1973)** Fièvre Q expérimentale des bovins. Ann. Rech. Vet. 4 : 325-346
- (105) PRASAD B. N., CHANDIRAMANI N. K., WAGLE A. (1986)** Isolation of *Coxiella burnetii* from human sources. Int. J. Zoonoses. 13 : 112-117
- (106) RANSOM S. E., HUEBNER R. J. (1951)** Studies on the resistance of *Coxiella burnetii* to physical and chemical agents. Am. J. Hyg. 53 : 110-119
- (107) RAOULT D., VESTRIS G., ENEA M. (1990)** Isolation of 16 strains of *Coxiella burnetii* from patients by using a sensitive centrifugation cell culture system and establishment of the strains in HEL cells. J. Clin. Microbiol. 28 : 2482-2484
- (108) RAOULT D., BROUQUI P., MARCHOU B., GASTAUT J. A. (1992)** Acute and chronic Q fever in patients with cancer. Clin. Infect. Dis. 14 (1) : 127-130
- (109) RAOULT D. (1993)** Treatment of Q fever. Antimicrob. Agents Chemother. 37 (9) : 1733-1736
- (110) RAOULT D., LEVY P. Y., TISSOT-DUPONT H., CHICHEPORTICHE C., TAMALET C., GASTAUT J. A., SALDUCCI J. (1993)** Q fever and HIV infection. AIDS 7 (1) 81-86
- (111) RAOULT D., LAURENT J. C., MUTILLOD M. (1994)** Monoclonal antibodies to *Coxiella burnetii* for antigenic detection in cell cultures and in paraffin-embedded tissues. Am. J. Clin. Pathol. 101 : 318-320

- (112) **RAOULT D., MARRIE T. (1995)** Q fever. Clin. Infect. Dis. 20 (3) : 489-495
- (113) **RAOULT D., BROUQUI P. (1998)** Les rickettsioses. Monographie de l'encyclopédie médico-chirurgicale. Elsevier ed. Paris : 23-55
- (114) **RAOULT D., HOUPIKIAN P., TISSOT D. H., RISS J. M., ARDITI-DJIANE J., BROUQUI P. (1999)** Treatment of Q fever endocarditis : comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. Arch. Intern. Med. 159 (2) : 167-173
- (115) **RAOULT D., TISSOT-DUPONT H., FOUCAULT C., GOUVERNET J., FOURNIER P. E., BERNIT E., STEIN A., NESRI M., HARLE J. R., WEILLER P. J. (2000)** Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1383 infections. Medicine (Baltimore) 79 (2) : 109-123
- (116) **RAOULT D., FENOLLAR F., STEIN A. (2002)** Q fever during pregnancy : diagnosis, treatment, and follow-up. Arch. Intern. Med. 162 (6) : 701-704
- (117) **RIEMANN H. P., BRANT P. C., BEHYMER D. E., FRANTI C. E. (1975)** *Toxoplasma gondii* and *Coxiella burnetii* antibodies among Brazilian slaughterhouse employees. Am. J. Epidemiol. 102 (5) :386-393
- (118) **RODOLAKIS A. (2003)** Coxiellose bovine-fièvre Q. Actualités, études en cours et aspect zoonotique. Proc : Rickettsioses-zoonoses, autres Arbo-bactérioses. Zoonoses, Coll. Eur. Franc. URGTV. Ploufragan, France, 11-12 sept. 2003, 257p
- (119) **RODOLAKIS A. (2004)** Agents abortifs des ruminants et santé publique. Un vaccin en phase I protégerait mieux contre la fièvre Q. Point Vet. 2004, Vol. 35 (244) : 12-13
- (120) **ROMAN M. J., CORIZ D., BACA O. G. (1986)** A proposed model to explain persistent infection of host cells with *Coxiella burnetii*. J. Gen. Microbiol. 132 : 1415-1422
- (121) **ROUSSET E., RUSSO P., PEPIN M., RAOULT D. (2000)** La fièvre Q : une zoonose encore mystérieuse. Bull. GTV (7) : 139-143
- (122) **ROUSSET E., RUSSO P., PEPIN M., RAOULT D. (2001)** Epidémiologie de la fièvre Q animale. Situation en France. Med. Mal. Infect. 31, suppl. 2 : 233-246
- (123) **ROUSSET E., EON L., RUSSO P., PEPIN M., AUBERT M. (2002)** La fièvre Q : épidémiologie d'une zoonose. Bull. GTV (17) : 81-87

- (124) SAMUEL J. E., FRAZIER M. E., KAHN M. L., THOMPSON L. S., MALLAVIA L. P. (1983) Isolation and characterization of a plasmid from phase I *Coxiella burnetii*. Infect. Immun. 41 : 488-493
- (125) SAMUEL J. E., FRAZIER M. E., MALLAVIA L. P. (1985) Correlation of plasmid type and disease caused by *Coxiella burnetii*. Infect. Immun. 49 : 775-779
- (126) SANCHIS R. (1982) Diagnostic direct des avortements infectieux des petits ruminants. Rev. Med. Vet. 133 : 351-356
- (127) SANFORD E., JOSEPHSON G., MACDONALD A. (1994) *Coxiella burnetii* (Q fever) abortion storms in goat herds after attendance at an annual fair. Can. Vet. J. 35 : 376-378
- (128) SCHRAMEK S., MAYER H. (1982) Different sugar compositions of lipopolysaccharides isolated from phase I and pure phase II cells of *Coxiella burnetii*. Infect. Immun. 38 : 53-57
- (129) SCOTT G. H., WILLIAMS J. C. (1990) Susceptibility of *Coxiella burnetii* to chemical disinfectants. Ann. N.Y. Acad. Sci. 590 : 291-296
- (130) SESHADRI R., PAULSEN I. T., EISEN J. A., READ T. D., NELSON K. E., WARD N. L., TETTELIN H., DAVIDSEN T. M., BEANAN M. J., BEBOY R. T., DAUGHERTY S. C., BRINKAC L. M., MADUPU R., DODSON R. J., KHOURI H. M., LEE K. H., CARTY H. A., SCANLAN D., HEINZEN R. A., THOMPSON H. A., SAMUEL J. E., FRASER C. M., HEIDELBERG J. F. (2003) Complete genome sequence of the Q fever pathogen *Coxiella burnetii*. Proc : Natl. Acad. Sci. E.U. 100 : 5455-5460
- (131) SOMMA-MOREIRA R. E., CAFFARENA R. M., SOMMA S., PEREZ G., MONTEIRO M. (1987) Analysis of Q fever in Uruguay. Rev. Infect. Dis. 9 (2) : 386-387
- (132) SOURIAU A., ARRICAU-BOUVERY N., BODIER C., RODOLAKIS A. (2003) Comparison of the efficacy of q fever vaccines against *Coxiella burnetii* experimental challenge in pregnant goats. Ann. N.Y. Acad. Sci. 990 : 521-523

- (133) SPYRIDAKI I., PSAROULAKI A., LOUKAIDES F., ANTONIOU M., HADJICHRISTODOLOU C., TSELENTIS Y. (2002)** Isolation of *Coxiella burnetii* by a centrifugation shell-vial assay from ticks collected in Cyprus : detection by nested PCR and by PCR-restriction fragment length polymorphism analyses. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 66 (1) : 86-90
- (134) STEIN A., RAOULT D. (1992a)** Detection of *Coxiella burnetii* by DNA amplification using PCR. *J. Clin. Microbiol.* 30 : 2462-2466
- (135) STEIN A., RAOULT D. (1992b)** A simple method for amplification DNA from paraffin-embedded tissues. *Nucleic Acids Res.* 20 : 5237-5238
- (136) STEIN A., SAUNDERS N. A., TAYLOR A. G., RAOULT D. (1993)** Phylogenic homogeneity of *Coxiella burnetii* strains as determined by 16S ribosomal RNA sequencing. *FEMS Microbiol. Lett.* 113 : 339-344
- (137) STEIN A., RAOULT D. (1998)** Q fever during pregnancy : a public health problem in southern France. *Clin. Infect. Dis.* 27 (3) : 592-596
- (138) STEIN A., RAOULT D. (1999)** Pigeon pneumonia in Provence : a bird-borne Q fever outbreak. *Clin. Infect. Dis.* 29 (3) : 617-620
- (139) STEVENS H., BEERES M. P., MEIJER J. G., KOEMAN J., VAN KREGTEN E., BARTELINK A. K. (2000)** Q fever : not just in sheep. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 144 (27) : 1297-1300
- (140) STOKER M. G. P., Fiset P. (1956)** Phase variation of the Nine Mile and other strains of *Rickettsia burnetii*. *Can. J. Microbiol.* 2 : 310-321
- (141) TAINTURIER D. (1987)** Métrites en série chez la vache, provoquées par la fièvre Q. *Recueil Med. Vet.* 163 : 195-198
- (142) THIELE D., WILLEMS H. (1994)** Is plasmid based differentiation of *Coxiella burnetii* in acute and chronic isolates still valid ? *Eur. J. Epidemiol.* 10 : 413-420

- (143) THOMAS D. R., SALMON R. L., KENCH S. M., MEADOWS D., COLEMAN T. J., MORGAN-CAPNER P., MORGAN K. L. (1994) Zoonotic illness : determining risks and measuring effects of the association between current animal exposure and a history of illness in a well characterized rural population. *J. Epidemiol. Community Health* 48 : 151-155
- (144) THOMAS D. R., TREWEEK L., SALMON R. L., KENCH S. M., COLEMAN T. J., MEADOWS D., MORGAN-CAPNER P., CAUL E. O. (1995) The risk of acquiring Q fever on farms : a seroepidemiological study. *Occup. Environ. Med.* 52 (10) : 644-647
- (145) TISSOT-DUPONT H., RAOULT D., BROUQUI P., JANBON F., PEYRAMOND D., WEILLER P. J., CHICHEPORTICHE C., NEZRI M., POIRIER R. (1992) Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients : 323 french cases. *Am. J. Med.* 93 (4) : 427-434
- (146) TISSOT-DUPONT H., THIRION X., RAOULT D. (1994) Q fever serology : cutoff determination for microimmunofluorescence. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1 (2) : 189-196
- (147) TISSOT-DUPONT H., TORRES S., NEZRI M., RAOULT D. (1999) Hyperendemic focus of Q fever related to sheep and wind. *Am. J. Epidemiol.* 150 (1) : 67-74
- (148) TISSOT-DUPONT H., AMADEI M. A., NEZRI M., RAOULT D. (2004) Wind in November – Q fever in December. *Emerg. Infect. Dis.* 10 (7) : 1264-1269
- (149) TUJULIN E. (2000) Host interaction of the intracellular bacterium *Coxiella burnetii*. Internalisation, induction of bacterial proteins and host response upon infection. Thèse Dr. Swedish University of Agricultural Sciences. 134p
- (150) UWATOKO K., SUNAIRI M., YAMAMOTO A., NAKAJIMA M., YAMAURA K. (1996) Rapid and efficient method to eliminate substances inhibitory to the PCR from animal fecal samples. *Vet. Microbiol.* 52 : 73-79
- (151) VALCOVA D., KAZAR J. (1995) A new plasmid (QpDV) common to *Coxiella burnetii* isolates associated with acute and chronic Q fever. *FEMS Microbiol. Lett.* 125 : 275-280
- (152) VAN MOLL P., BAUMGARTNER W. (1993) Immunocytochemical demonstration of *Coxiella burnetii* antigen in the fetal placenta of naturally infected sheep and cattle. *J. Comp. Pathol.* 109 : 295-301

- (153) VISHWANATH S., HACKSTADT T. (1988)** Lipopolysaccharide phase variation determines the complement-mediated serum susceptibility of *Coxiella burnetii*. *Infect. Immun* 56 : 40-44
- (154) VODKIN M. H., WILLIAMS J. C. (1986)** Overlapping deletion in two spontaneous phase variants of *Coxiella burnetii*. *J. Gen. Microbiol.* 132 : 2587-2594
- (155) WAAG D., CHULAY J., MARRIE T., ENGLAND M., WILLIAMS J. (1995)** Validation of an enzyme immunoassay for serodiagnosis of acute Q fever. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 14 : 421-427
- (156) WALDHALM D. G., STOENNER H. G., SIMMONS R. E., THOMAS L. A. (1978)** Abortion associated with *Coxiella burnetii* infection in dairy goats. *J.A.V.M.A.* 173 : 1580-1581
- (157) WEISBURG W. B., DOBSON M. E., SAMUEL J. E., DASCH G. A., MALLAVIA L. P., BACA O. G., MANDELCO L., SEHREST J. E., WOESE C. R. (1989)** Phylogenetic diversity of the *Rickettsiae*. *J. Bacteriol.* 171 : 4202-4206
- (158) WEISS E., MOULDER J. W. (1984)** Genus III. *Coxiella*. Krieg N.R., Holt J.G., Bergey's manual of systematic bacteriology, Vol. 1, The Williams & Wilkins Co., Baltimore, EU : 701-704
- (159) WELSH H. H., LENNETTE E. H., ABINANTI F. R., WINN J. F. (1951)** Q fever in California. IV. Occurrence of *Coxiella burnetii* in the placenta of naturally infected sheep. *Pub. Health. Rep.* 66 : 1473-1477
- (160) WIEBE M. E., BURTON P. R., SHANKEL D. M. (1972)** Isolation and characterization of two cell types of *Coxiella burnetii* phase I. *J. Bacteriol.* 110 : 368-377
- (161) WILD J., EIDEN J., YOLKEN R. (1990)** Removal of inhibitory substances from human fecal specimens for detection of group A rotavirus by reverse transcriptase and PCR. *J. Clin. Microbiol.* 28 : 1300-1307
- (162) WILLEMS H., THIELE D., FRÖLICH-RITTER M., KRAUSS H. (1995)** Detection of *Coxiella burnetii* in cow's milk using the PCR. *J. Vet. Med. B.* 41 : 580-587
- (163) WILSON K. H., BLITCHINGTON R., SHAH P., MACDONALD G., GILMORE R. D., MALLAVIA L. P. (1989)** Probe directed at a segment of *Rickettsia rickettsii* rRNA amplified with PCR. *J. Clin. Microbiol.* 27 (12) : 2692-2696

(164) WOERNLE H., LIMOUZIN C., MULLER K., DURAND M. P. (1985) Fièvre Q bovine. Effets de la vaccination et de l'antibiothérapie sur l'évolution clinique et l'excrétion de *Coxiella* dans le lait et les sécrétions utérines. Bull. Acad. Vet. de France 58 : 91-100

(165) YANG S., ROTHMAN R. E. (2004) PCR-based diagnosis for infectious diseases : uses, limitations and future applications in acute-care settings. Lancet Infect. Dis. 4 : 337-348

(166) ZEMAN D. H., KIRKBRIDE C. A., LESLIE-STEEN P., DUIMSTRA J. R. (1989) Ovine abortion due to *Coxiella burnetii* infection. J. Vet. Diagn. Invest. 1 (2) : 178-180

NOM PRENOM : MALOSSE NELLY

TITRE : La fièvre Q : Risque zoonosique

Thèse Vétérinaire : Lyon, 24 Janvier 2008

RESUME : La fièvre Q est une maladie cosmopolite, due à une bactérie, *Coxiella burnetii*, que l'on retrouve chez de nombreuses espèces d'animaux sauvages et domestiques, et chez l'homme. Il s'agit d'une zoonose, qui se transmet de l'animal à l'homme, principalement à partir des ruminants, par inhalation d'aérosols contaminés. Chez les ruminants, les manifestations de la fièvre Q sont majoritairement inapparentes, mais peuvent entraîner des troubles de la reproduction. Chez l'homme, elle est asymptomatique dans la plupart des cas, mais peut se présenter sous forme aiguë ou chronique, selon le statut immunitaire de l'hôte. Sa gravité potentielle chez l'homme nous a conduit à étudier les caractéristiques de la maladie, ainsi que le risque zoonosique lié à la fièvre Q.

MOTS CLES :

- *Coxiella burnetii*
- Fièvre Q
- Zoonose

JURY :

Président : Monsieur le Professeur CHIDIAC

1^{er} Assesseur : Madame le Professeur VERNOZY-ROZAND
2^e Assesseur : Madame le Professeur ARCANGIOLI

DATE DE SOUTENANCE :

24 Janvier 2008

ADRESSE DE L'AUTEUR :

3 Impasse Harmonie
42290 SORBIERS