

Table des matières

TABLE DES ANNEXES	15
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	17
RÉCAPITULATIF DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES	19
INTRODUCTION	21
PREMIÈRE PARTIE : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE LA FIÈVRE Q	23
I. Historique.....	23
II. L'agent pathogène : <i>Coxiella burnetii</i>	24
A. Caractéristiques du germe	24
1) <u>Taxonomie</u>	24
2) <u>Morphologie et type de multiplication</u>	26
3) <u>Coloration</u>	27
4) <u>Génomique</u>	27
5) <u>Résistance</u>	28
B. Vie dans l'individu hôte.....	29
1) <u>Variations de phase</u>	29
2) <u>Vie intracellulaire</u>	29
3) <u>Propriétés immunologiques</u>	30
III. La maladie : la fièvre Q	31
A. La fièvre Q chez l'homme	31
1) <u>Pathogénie</u>	31
2) <u>Expression clinique</u>	32
a) <u>Fièvre Q aiguë</u>	32
b) <u>Fièvre Q chronique</u>	34
3) <u>Méthodes de diagnostic</u>	34
a) <u>Diagnostic non spécifique</u>	35
b) <u>Diagnostic direct</u>	36
c) <u>Diagnostic indirect</u>	37
4) <u>Pronostic</u>	38
5) <u>Traitement</u>	39
a) <u>Antibiotiques efficaces</u>	39
b) <u>Traitement de la forme aiguë</u>	39
c) <u>Traitement de la forme chronique</u>	39
d) <u>Traitement des patients présentant un terrain favorisant</u>	40
6) <u>Prophylaxie</u>	40
a) <u>Réglementation</u>	40
b) <u>Prophylaxie sanitaire</u>	41
c) <u>Prophylaxie médicale</u>	41
B. La fièvre Q chez les ruminants domestiques	42
1) <u>Expression clinique en infection expérimentale</u>	42
2) <u>Expression clinique en infection naturelle</u>	42
a) <u>Chez les petits ruminants</u>	42
b) <u>Chez les bovins</u>	43
3) <u>Diagnostic</u>	43
a) <u>Diagnostic non spécifique</u>	43
b) <u>Diagnostic direct</u>	44
c) <u>Diagnostic indirect</u>	45
d) <u>Diagnostic de troupeau</u>	47
4) <u>Prophylaxie</u>	48
a) <u>Prophylaxie sanitaire</u>	48
b) <u>Prophylaxie médicale</u>	49
5) <u>Réglementation française</u>	50
C. La fièvre Q chez les autres animaux.....	51
1) <u>En infection expérimentale</u>	51
2) <u>En infection naturelle</u>	52

IV. Epidémiologie	52
A. Epidémiologie descriptive chez l'homme	52
1) <u>Incidence de la fièvre Q</u>	52
2) <u>Séroprévalence de <i>C. burnetii</i></u>	53
3) <u>Caractéristiques des patients</u>	53
4) <u>Formes épidémiologiques et répartition temporelle</u>	54
B. Epidémiologie descriptive chez l'animal	54
1) <u>Incidence de la fièvre Q</u>	54
2) <u>Prévalence de l'infection à <i>C. burnetii</i></u>	56
3) <u>Séroprévalence de <i>C. burnetii</i></u>	56
a) <u>Chez les espèces domestiques</u>	57
b) <u>Chez les espèces sauvages</u>	58
4) <u>Formes épidémiologiques et répartition temporelle</u>	59
C. Epidémiologie analytique	60
1) <u>Etude de la transmission</u>	60
a) <u>Réservoirs et animaux à l'origine des contaminations</u>	60
b) <u>Matières virulentes</u>	61
c) <u>Modes de contamination</u>	63
d) <u>Populations à risque</u>	66
2) <u>Facteurs de réceptivité et de sensibilité</u>	66
a) <u>Chez l'homme</u>	66
b) <u>Chez l'animal</u>	67
3) <u>Schéma épidémiologique</u>	67
D. Situation en Guyane française	69
1) <u>Présentation de la Guyane française</u>	69
a) <u>Géographie et biodiversité</u>	69
b) <u>Démographie</u>	70
c) <u>Maladies dominantes</u>	70
d) <u>Caractéristiques de l'élevage</u>	72
2) <u>Epidémiologie descriptive chez l'homme</u>	73
a) <u>De 1992 à 1996</u>	73
b) <u>De 1996 à 2000</u>	74
3) <u>Epidémiologie descriptive chez l'animal</u>	75
a) <u>Résultats des enquêtes de séroprévalence</u>	75
b) <u>Discussion</u>	76
4) <u>Epidémiologie analytique</u>	77
a) <u>Répartition spatiale des cas</u>	78
b) <u>Répartition temporelle des cas</u>	78
c) <u>Etude cas-témoins</u>	79
5) <u>Bilan</u>	80
V. Discussion	81
A. Absence d'exhaustivité des données	81
B. Absence de comparabilité des données	81
C. Evolution constante des connaissances	82
D. Incertitudes	82
SECONDE PARTIE : ÉTUDE EXPÉRIMENTALE	83
I. Présentation du programme de recherche et des résultats des autres domaines de recherche	83
A. Le projet fièvre Q	83
B. Recherche de l'agent pathogène	83
1) <u>Présentation de l'étude</u>	83
2) <u>Matériels et méthodes</u>	84
a) <u>Sélection des patients</u>	84
b) <u>Recherche PCR de l'agent pathogène</u>	85
c) <u>Amplification par clonage</u>	86
d) <u>Séquençage</u>	86

3)	<u>Résultats</u>	87
a)	<i>PCR en temps réel</i>	87
b)	<i>PCR semi-universelle</i>	87
c)	<i>PCR universelle</i>	87
4)	<u>Discussion</u>	88
C.	Etude rétrospective	89
1)	<u>Présentation de l'étude</u>	89
2)	<u>Résultats</u>	89
3)	<u>Discussion</u>	91
D.	Recherche d'un réservoir animal sauvage de la fièvre Q en Guyane française	92
1)	<u>Objectif</u>	92
2)	<u>Choix des espèces</u>	92
a)	<i>Petits mammifères</i>	92
b)	<i>Grands mammifères</i>	93
d)	<i>Chauves-souris</i>	93
e)	<i>Arthropodes</i>	94
f)	<i>Amphibiens</i>	94
g)	<i>Autres espèces</i>	94
3)	<u>Protocoles</u>	95
a)	<i>Petits mammifères</i>	95
b)	<i>Grands mammifères</i>	96
c)	<i>Avifaune</i>	97
d)	<i>Chauves-souris</i>	97
e)	<i>Arthropodes</i>	97
4)	<u>Résultats</u>	98
a)	<i>Petits mammifères</i>	98
b)	<i>Grands mammifères</i>	98
c)	<i>Arthropodes</i>	98
5)	<u>Discussion</u>	98
a)	<i>Petits mammifères</i>	98
b)	<i>Grands mammifères</i>	99
c)	<i>Avifaune, chauves-souris, arthropodes, amphibiens</i>	99
6)	<u>Conclusion</u>	99

II. Recherche d'un réservoir animal domestique de la fièvre Q en Guyane française..... 100

A.	Introduction	100
B.	Objectifs	100
C.	Matériels et méthodes	101
1)	<u>Sélection des espèces prises en compte</u>	101
a)	<i>Volailles</i>	101
b)	<i>Nouveaux animaux de compagnie</i>	101
c)	<i>Ruminants domestiques</i>	102
d)	<i>Porcs</i>	102
e)	<i>Chevaux</i>	103
f)	<i>Chiens et chats</i>	103
2)	<u>Protocoles</u>	103
a)	<i>Ruminants domestiques</i>	103
b)	<i>Porcs</i>	105
c)	<i>Chevaux</i>	106
d)	<i>Chiens et chats</i>	108
D.	Résultats	110
1)	<u>Ruminants domestiques</u>	110
a)	<i>Constitution de l'échantillon</i>	110
b)	<i>Résultats des tests</i>	110
c)	<i>Interprétation des résultats</i>	111
2)	<u>Porcs</u>	112
a)	<i>Constitution de l'échantillon</i>	112
b)	<i>Résultats des tests</i>	112
c)	<i>Interprétation des résultats</i>	113

3)	<u>Chevaux</u>	113
a)	<i>Constitution de l'échantillon</i>	113
b)	<i>Résultats des tests</i>	114
c)	<i>Interprétation des résultats</i>	115
4)	<u>Chiens</u>	115
a)	<i>Constitution de l'échantillon</i>	115
b)	<i>Résultats des tests</i>	115
c)	<i>Interprétation des résultats</i>	115
5)	<u>Bilan</u>	116
E.	Discussion	117
1)	<u>Validité des résultats</u>	117
a)	<i>Démarche</i>	117
b)	<i>Echantillonnage</i>	117
c)	<i>Test</i>	119
d)	<i>Interprétation</i>	121
2)	<u>Difficultés rencontrées</u>	121
a)	<i>Structure d'accueil</i>	122
b)	<i>Département</i>	122
c)	<i>Maladie étudiée</i>	122
III.	Perspectives	123
A.	Hypothèses sur l'épidémiologie de la maladie en Guyane	123
1)	<u>Hypothèse d'une espèce de <i>Coxiella</i> différente, ou d'une souche de <i>C. burnetii</i> très éloignée de Nine Mile</u>	123
2)	<u>Hypothèse d'un agent pathogène différent, dont les animaux seraient réservoirs</u>	123
3)	<u>Hypothèse d'inexactitude de l'étude</u>	124
4)	<u>Hypothèse d'imprécision de l'étude ou d'effet du hasard</u>	124
5)	<u>Hypothèse d'un réservoir strictement sauvage</u>	125
6)	<u>Hypothèse d'un agent pathogène différent, dont les animaux ne seraient pas réservoirs</u>	125
7)	<u>Récapitulatif et propositions pour investigues ces hypothèses</u>	126
B.	Perspectives et pistes de recherche	128
1)	<u>Recherche de l'agent pathogène</u>	128
2)	<u>Evaluation des réactions croisées</u>	128
3)	<u>Recherche de <i>C. burnetii</i> dans l'environnement</u>	128
4)	<u>Recherche de <i>C. burnetii</i> chez l'animal</u>	128
5)	<u>Recherche de maladies entraînant des tableaux cliniques comparables</u>	129
	CONCLUSION	131
	ANNEXES	133

Table des annexes

Annexes relatives à la présentation du contexte :

Annexe Ia : détail des enquêtes de séroprévalence bovine publiées, hors France métropolitaine.	135
Annexe Ib : détail des enquêtes de séroprévalence bovine publiées, en France métropolitaine.	136
Annexe IIa : détail des enquêtes de séroprévalence ovine publiées, hors France métropolitaine.	137
Annexe IIb : détail des enquêtes de séroprévalence ovine publiées, en France métropolitaine.	138
Annexe IIIa : détail des enquêtes de séroprévalence caprine publiées, hors France métropolitaine.	139
Annexe IIIb : détail des enquêtes de séroprévalence caprine publiées, en France métropolitaine.	139
Annexe IV : détail des enquêtes de séroprévalence canine publiées.	140
Annexe V : détail des enquêtes de séroprévalence féline publiées.	140
Annexe VI : carte de la Guyane.	141
Annexe VII : exemple de paysage de forêt primaire.	141
Annexe VIIIa : localisation de l'Institut Pasteur de la Guyane dans Cayenne.	142
Annexe VIIIb : ensemble du personnel de l'Institut Pasteur de la Guyane au 1er juillet 2007.	142

Annexes relatives aux différentes méthodes moléculaires et sérologiques utilisées pour le projet fièvre Q :

Annexe IX : principe de la technique PCR.	143
Annexe X : carte du plasmide utilisé pour le clonage.	144
Annexe XI : exemple de résultat brut du séquençage (et de l'alignement) d'un des fragments amplifiés.	145
Annexe XII : principe de la technique ELISA.	146
Annexe XIII : mode opératoire suivi pour l'utilisation du kit CHEKIT Q-Fever pour la détection d'anticorps dirigés contre <i>Coxiella burnetii</i>	147
Annexe XIV : exemple de feuille de résultat ELISA.	148

Annexes relatives à la recherche d'un réservoir animal :

Annexe XV : classification simplifiée du règne animal.	149
Annexe XVIa : protocole de récolte d'échantillons issus de la chasse à destination du chasseur réalisant les prélèvements.	150
Annexe XVIb : protocole de récolte d'échantillons issus de la chasse à destination de l'infirmier chargé du stockage et de l'acheminement des prélèvements.	151
Annexe XVII : protocole de récolte d'échantillons d'origine avifaunique, à destination de la DSV, pour demande d'autorisation.	152
Annexe XVIII : extrait des arrêtés préfectoraux relatifs à l'organisation des prophylaxies des animaux de rente sur le département de la Guyane à partir de l'année 2005.	154
Annexe XIXa : protocole de récolte d'échantillons à destination des vétérinaires de Cayenne et de ses environs.	155
Annexe XIXb : fiche de prélèvement distribuée aux vétérinaires praticiens concernés.	156
Annexe XXa : illustration de la réalisation des prélèvements. Prise de sang à la SPA de Kourou.	157
Annexe XXb : illustration de la réalisation des prélèvements. Abattoir de Cayenne, station de narcose par électrocution, juste avant saignée et prélèvement.	157
Annexe XXI : caractéristiques des carnivores domestiques prélevés.	158

Annexe relative à la discussion

Annexe XXII : provenance géographique des prélèvements sur le département, toutes espèces animales confondues.	161
--	-----

Table des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : photo d'Edward Holbrook Derrick.	23
Figure 2 : photo de Frank Macfarlane Burnet.	23
Figure 3 : nouvelle classification taxonomique des protéobactéries et mycoplasmes : arbre phylogénétique et situation de <i>C. burnetii</i> et des rickettsies.	25
Figure 4 : micrographie de bactéries <i>C. burnetii</i>	26
Figure 5 : cycle de multiplication de <i>C. burnetii</i>	30
Figure 6 : évolutions possibles de l'infection à <i>C. burnetii</i> chez l'homme.	32
Figure 7 : cinétique des anticorps et phase de positivité de la culture et de la PCR lors d'une fièvre Q aiguë.	37
Figure 8 : cinétique des anticorps et phases de positivité de la PCR lors d'une fièvre Q chronique.	38
Figure 9 : représentation schématique de la circulation de <i>C. burnetii</i> au sein des différents réservoirs, et modes de contamination de l'homme.	68
Figure 10 : dessin d'un rat épineux (<i>Proechimys cuvieri</i>).	75
Figure 11 : dessin d'un opossum gris quatre-yeux (<i>Philander opossum</i>).	75
Figure 12 : dessin d'un opossum commun (<i>Didelphis marsupialis</i>).	75
Figure 13 : localisation des cas de fièvre Q survenus en Guyane française entre juillet 1996 et octobre 2000.	78
Figure 14 : graphique représentant l'incidence mensuelle de fièvre Q pour 100 000 habitants et les précipitations en Guyane française de juillet 1996 à octobre 2000.	79
Figure 15 : distribution du taux d'incidence des cas probables de fièvre Q aiguë, de 1990 à 2006.	90
Figure 16 : schéma d'une ratière de type BTS.	95
Figure 17 : schéma d'un piège Tomahawk®.	96
Figure 18 : photo d'un piège de type Sherman.	96
Figure 19 : dessin d'un tapir (<i>Tapirus terrestris</i>), singe hurleur roux (<i>Alouatta seniculus</i>) et agouti (<i>Agouti paca</i>).	98
Figure 20 : constitution de l'échantillon de bovins.	105
Figure 21 : histogramme de répartition des densités optiques des différents sérums porcins analysés.	112
Figure 22 : histogramme de répartition des densités optiques des différents sérums équins analysés.	114
Figure 23 : histogramme de répartition des densités optiques des différents sérums canins analysés.	121

Liste des tableaux

Tableau I : caractéristiques des trois formes morphologiques de <i>C. burnetii</i>	27
Tableau II : foyers de fièvre Q répertoriés en Europe par l'OIE entre 2002 et 2006.	55
Tableau III : bilan pour les espèces animales domestiques des enquêtes de séroprévalence de <i>C. burnetii</i> publiées.	57
Tableau IV : bilan pour les espèces animales sauvages des enquêtes de séroprévalence de <i>C. burnetii</i> publiées.	58
Tableau V : principales épidémies de fièvre Q décrites depuis 1980.	61
Tableau VI : taux d'infection évolutive à <i>C. burnetii</i> parmi les couples de sérums de la sérothèque du CNR négatifs en dengue, entre 1992 et 1996.	74
Tableau VII : bilan des enquêtes de séroprévalence de <i>C. burnetii</i> réalisées chez les animaux en Guyane française.	76
Tableau VIII : suite à une enquête cas-témoin, variables présentant un odds ratio significativement différent de 1.	80
Tableau IX : séquences utilisées pour la PCR en temps réel.	86
Tableau X : incidence des cas probables de fièvre Q aiguë en Guyane et en métropole de 1990 à 2006.	90
Tableau XI : résultats des analyses sérologiques concernant l'échantillon de bovins.	110
Tableau XII : résultats des analyses sérologiques concernant l'échantillon de porcs.	113
Tableau XIII : résultats des analyses sérologiques concernant l'échantillon de chevaux.	114
Tableau XIV : résultats des analyses sérologiques concernant l'échantillon de chiens.	115
Tableau XV : récapitulatif des résultats obtenus pour les six espèces testées.	116
Tableau XVI : récapitulatif des différentes hypothèses émises sur l'épidémiologie de la maladie, et propositions pour les investiguer.	127

Récapitulatif des abréviations utilisées

Ac	anticorps
ACERSA	Association pour la certification de la santé animale en élevage
ADN	acide désoxyribonucléique
Afssa	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
Ag	antigène
CAT	capillary agglutination test = test d'agglutination capillaire
CDC	Centers for Disease Control and Prevention = centres de contrôle et de prévention des maladies
CHAR	Centre hospitalier Andrée Rosemon
CMI	concentration minimale inhibitrice
CNR	Centre national de référence
DO	densité optique
DSV	Direction des Services vétérinaires
ELISA	enzym linked immunosorbent assay = dosage par immunosorbant lié à une enzyme
FC	fixation du complément
IFI	immunofluorescence indirecte
Ig	immunoglobuline
IL	interleukine
Inra	Institut national de la recherche agronomique
INF γ	interféron gamma
IPG	Institut Pasteur de la Guyane
LBA	lavage broncho-alvéolaire
LPS	lipopolysaccharide
LCV	large cell variant = variant à grande cellule
MAT	microagglutination test = test de microagglutination
NP	non précisé
OIE	Office international des épizooties = OMSA (Organisation mondiale de la santé animale = WOAHA (World organisation for animal health)
OR	odds ratio
Pa	prévalence attendue
PCR	polymerase chain reaction = réaction de polymérisation en chaîne
Pr	précision relative
RQPCR	real-time polymerase chain reaction = réaction de polymérisation en chaîne en temps réel
SCV	small cell variant = variant à petite cellule
SDC	small dense cell = variant à cellule dense
SPA	Société protectrice des animaux
TNF	tumor necrosis factor = facteur nécrosant des tumeurs
TPL	taux de prévalence limite
UI	unités infectieuses
VPP	valeur prédictive positive

Introduction

Décrite depuis 1935 en Australie, la fièvre Q est une zoonose largement répandue, de diagnostic difficile. En Guyane, la maladie fait officiellement son apparition en 1954, mais il est probable que la bactérie en cause, *Coxiella burnetii*, ait été présente dans le département depuis déjà longtemps.

Entre 1954 et 1996, seuls quelques cas sporadiques sont décrits en Guyane. En 1996, trois patients atteints de fièvre Q sont hospitalisés au centre hospitalier de Cayenne pour détresse respiratoire aiguë, et l'un d'eux décède. Cette maladie n'avait jusqu'alors jamais fait l'objet de recherches dans le département, certaines maladies tropicales telles que le paludisme ou la dengue étant beaucoup plus préoccupantes. Suite à cet événement, trois études distinctes sont réalisées et mettent en évidence une épidémiologie inhabituelle de la fièvre Q et une incidence élevée.

Plusieurs années après la fin de ces travaux, les praticiens hospitaliers de Guyane, sensibilisés depuis 1996 à la recherche de cette étiologie, notent toujours une forte incidence de la maladie, avec des tableaux cliniques à dominante pulmonaire. L'absence de système de surveillance rend cependant l'évaluation de cette incidence délicate et ne permet pas d'objectiver ces observations. L'Institut Pasteur de la Guyane décide donc de lancer en 2007 un nouveau programme de recherche sur la fièvre Q, dans le but d'évaluer objectivement l'importance de cette infection dans le département et d'obtenir des précisions sur ses caractéristiques épidémiologiques.

Cette étude se divise en plusieurs volets impliquant différents domaines : de la biologie moléculaire (caractérisation de l'agent pathogène en cause), de l'épidémiologie descriptive (enquête rétrospective, recherche d'un réservoir animal par enquêtes transversales) et de l'épidémiologie analytique (étude des modes de transmission), le but ultime du projet étant la mise en place d'un système d'épidémiosurveillance de la maladie en Guyane.

Lors d'un stage réalisé à l'Institut Pasteur de la Guyane, à Cayenne, d'avril à juillet 2007, j'ai été en charge de développer la recherche d'un réservoir animal, de la réalisation de la bibliographie et rédaction du protocole à l'exploitation des données et communication des résultats. Cette thèse se propose de présenter ce travail, en le replaçant dans son contexte de recherche actuel et passé.

Première partie : étude bibliographique de la fièvre Q

I. Historique

En 1935, Edward Holbrook Derrick, directeur du Laboratoire de microbiologie et pathologie du Département de Santé de Brisbane, en Australie, est amené à investiguer un foyer d'épisodes fébriles survenant chez les travailleurs de l'abattoir de Brisbane. Il ne parvient pas à isoler l'agent en cause mais suppose qu'il s'agit d'un virus, et décrit pour la première fois la maladie, qu'il prénomme fièvre Q pour « Query fever », soit la fièvre point d'interrogation. (69)



Figure 1 : photo d'Edward Holbrook Derrick. Source : Australian Academy of Science.



Figure 2 : photo de Frank Macfarlane Burnet. Source : Australian Academy of Science.

Des échantillons sont envoyés à Melbourne (Australie) à Macfarlane Burnet et son associé Mavis Freeman, qui parviennent en 1937 à reproduire la maladie sur différents animaux (cochons d'Inde, souris, singes,...) et à isoler l'agent responsable. Ils observent dans des coupes de rate de souris des organismes à apparence de rickettsies (43), que Derrick nomme en 1939 *Rickettsia burnetii*. Derrick et ses collaborateurs étudient alors l'épidémiologie de la maladie, et concluent que les animaux sauvages constituent le réservoir naturel de la fièvre Q, que les animaux domestiques représentent un réservoir secondaire et que la maladie peut être transmise par les tiques ou d'autres arthropodes (201).

Parallèlement à cela, en 1935 Gordon Davis travaille sur la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses au Rocky Mountain Laboratory, dans le Montana, aux Etats-Unis. Des tiques collectées près de Nine Mile Creek induisent après morsure une maladie fébrile chez certains cochons d'Inde. Les symptômes cliniques et le comportement de l'agent en cause ne semblent pas correspondre à de la fièvre pourprée. En 1936 Herald Rea Cox rejoint l'équipe de Davis, et ils démontrent ensemble que l'agent étiologique possède à la fois des propriétés de virus et de rickettsies. Ils le nomment *Rickettsia idaporica* en raison de son caractère filtrable. (64, 65)

Le lien entre les travaux du Montana et de Brisbane finit par être établi en 1938 par Rolla Eugene Dyer suite à sa propre contamination accidentelle en laboratoire, et grâce à des examens sérologiques (immunité croisée des deux agents) et cliniques (tableaux cliniques similaires). (201)

En 1942, Derrick et ses collaborateurs mettent en évidence l'existence de l'infection chez le bétail et provoquent expérimentalement la maladie chez le veau. (198)

Pendant la seconde guerre mondiale, en 1941-1944, la maladie est décrite sous forme d'endémies pseudo-grippales chez des soldats allemands stationnés dans les Balkans, en Italie du Sud, Corse, Ukraine, Crimée, et chez des troupes alliées anglaises et américaines en Italie centrale. Ceci explique en partie le nombre important de synonymes que cette maladie a connu : fièvre de l'abattoir, fièvre rickettsiale du Queensland, fièvre de l'Olympe, fièvre de Crimée, fièvre des 7 jours, grippe balkanique, pneumonie de Crète, fièvre d'Eubée, du désert égyptien, d'Italie, maladie de Derrick et Burnet et Nine Mile Creek fever. (76, 141)

En 1948 Cornelius Becker Philip crée un nouveau genre du fait de l'intervention facultative des arthropodes dans la transmission de la fièvre Q, et renomme l'agent *Coxiella burnetii* en hommage à Burnet et Cox (228). Dès cette époque, les travaux épidémiologiques montrent que les arthropodes ne sont pratiquement jamais impliqués dans la transmission de la maladie à l'homme, et que celle-ci se fait essentiellement par voie respiratoire ou digestive (71).

En France continentale, la maladie est observée pour la première fois en 1948 à Strasbourg chez des ouvriers d'abattoir, puis en 1949, 1951 et 1955 en région lyonnaise (103). En 1953, deux épidémies reliées à l'inhalation de poussières infectées sont observées dans les centres de tri postal de Moulins et Montluçon (104).

Depuis, la fièvre Q a été observée dans le monde entier et est endémique pratiquement partout.

En 2001 les travaux de biologie moléculaire réalisés sur la bactérie aboutissent à une exclusion du genre *Coxiella* de l'ordre des *Rickettsiales* par le National Center for Biotechnology Information, du fait de sa parenté phylogénétique avec la famille des *Legionellaceae*. (50)

Première description de la maladie en **1935** en Australie par Derrick.

Isolement de l'agent en **1937** par Burnet : ***Rickettsia burnetii***.

Lien entre les observations américaines et australiennes en 1938 par Dyer.

Changement de genre et renomination en **1948** par Philip : ***Coxiella burnetii***.

Première **observation** de la maladie en **France continentale** en **1948**.

Nouvelle classification et séparation officielle des rickettsies en **2001**.

II. L'agent pathogène : *Coxiella burnetii*

A. Caractéristiques du germe

1) Taxonomie

Coxiella burnetii partage plusieurs propriétés avec les rickettsies (non cultivable sur milieu axénique, isolée à partir de tiques, petite taille, intracellulaire stricte) et a donc pendant longtemps été classée dans la famille des *Rickettsiaceae*, ordre des *Rickettsiales* (311). Cependant, elle s'en distingue par de nombreuses caractéristiques telles qu'un contenu en guanine + cytosine de 43% (310), une grande résistance dans le milieu extérieur

avec une forme pseudo-sporulée, une croissance dans le phagolysosome, un test sérologique de Weil-Félix¹ négatif, l'absence d'éruption cutanée chez les patients et une réponse thérapeutique différente (228).

Les dernières études phylogénétiques, basées sur l'étude de la séquence de l'ARN ribosomal 16S, ont montré que le genre *Coxiella* (dont le seul représentant est *C. burnetii*) appartient au groupe gamma des Proteobacteria, ordre des *Legionellales*, famille des *Coxiellaceae*. Il se révèle ainsi plus proche des genres *Legionella*, *Rickettsiella* et *Francisella* que du genre *Rickettsia* (qui appartient au groupe alpha des Proteobacteria, famille des *Rickettsiaceae*), comme l'illustre la figure suivante. (245, 262)

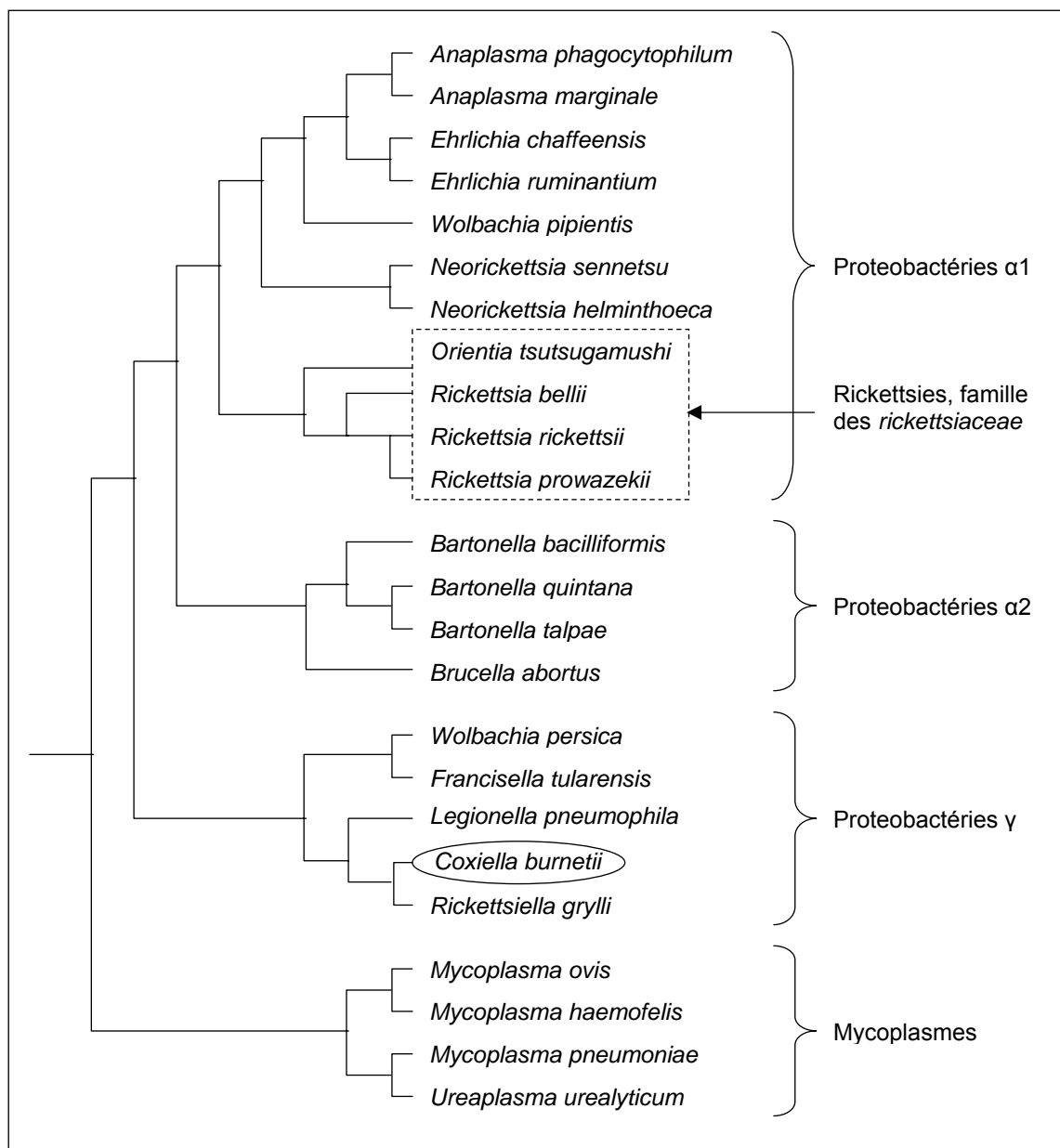


Figure 3: nouvelle classification taxonomique des protéobactéries et mycoplasmes : arbre phylogénétique et situation de *C. burnetii* et des rickettsies. D'après Raoult 2005 (245) et Roux 1999 (262).

¹ Test permettant de diagnostiquer une rickettsiose en se basant sur l'agglutination de souches de *Proteus vulgaris* avec les rickettsies éventuellement présentes dans le sang du patient.

2) Morphologie et type de multiplication

Coxiella burnetii est un coccobacille immobile, situé à la limite de la visibilité en microscopie optique. (152, 320)

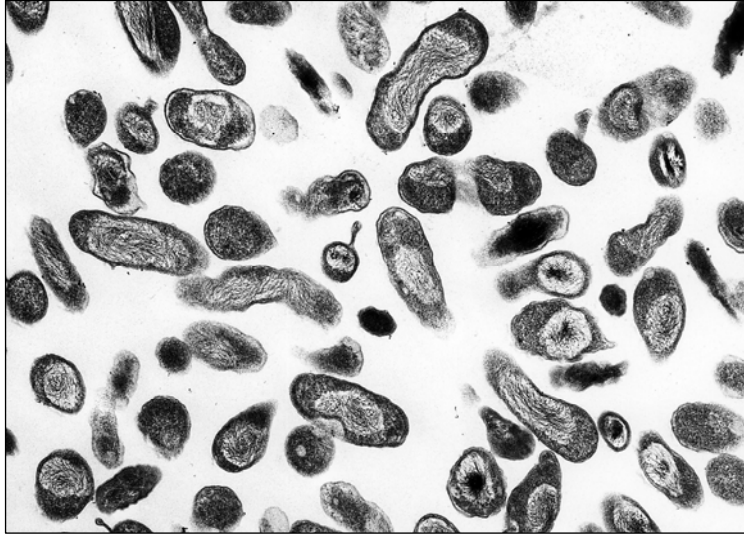


Figure 4 : micrographie de bactéries *C. burnetii*. Source : Rocky Mountain Laboratories, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health.

La bactérie peut se présenter sous deux ou trois formes morphologiques aux propriétés différentes :

- La **forme large cell variant** (LCV), de taille supérieure à 1 μm , métaboliquement très active, contenant peu de lipopolysaccharide de surface (LPS), très fragile en dehors du milieu intracellulaire et obtenue par division binaire transversale. Il s'agit de la forme végétative de la bactérie, présente dans les cellules infectées (208) ;
- La **forme small cell variant** (SCV), de petite taille (0.2-0.5 μm), métaboliquement inactive, très résistante dans le milieu extérieur et obtenue par division asymétrique. Il s'agit de la forme extracellulaire de la bactérie (208) ;
- La **forme small dense cell** (SDC), plus petite que la forme SCV, assimilable à une pseudo-spore. Les SDC seraient produites à partir des LCV, après compartimentation de celles-ci (204). Elles ont été décrites à l'intérieur des LCV et détectées dans des valves cardiaques infectées par *C. burnetii* (205). Les amibes pourraient également représenter une niche intracellulaire pour la formation de pseudo-spores (157). Le développement des SDC mènerait à des SCV par un mécanisme aujourd'hui inconnu. Certains auteurs n'admettent pas cette hypothèse de sporulation (257).

Les LCV et SCV ont tous deux un pouvoir infectieux, tant *in vitro* que *in vivo*, mais l'absence de résistance des LCV suggère que seules les SCV jouent un rôle dans la transmission, tandis que les LCV sont responsables de la dissémination de la bactérie dans l'organisme infecté. (314)

Tableau I : caractéristiques des trois formes morphologiques de *C. burnetii*.

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

3) Coloration

Bien que la paroi de ces bactéries montre une structure caractéristique des bactéries à coloration de Gram négative, elles sont mal ou non colorées par cette technique. Les colorations les plus utilisées sont donc celles de Gimenez (coloration de choix), Ziehl-Neelsen modifié ou Stamp, Giemsa, Macchiavello et Koster modifié. (257)

La coloration de Stamp permet également de rechercher les *Brucella* et est donc utilisée en routine chez les vaches venant d'avorter (sur cotylédons placentaires, organes de l'avorton ou prélèvements vaginaux). (104)

4) Génomique

Le génome de *C. burnetii* est porté par un chromosome circulaire de taille variable (1.5 à 2.4 Mb selon les souches) et un plasmide facultatif (de 36 à 42 kb) dont le rôle est indéterminé. Le génome complet de la souche Nine Mile, de 2.1 Mb, a été séquencé en 2003. (273, 318)

La bactérie exprime un faible degré d'hétérogénéité génétique par hybridation ADN-ADN (305). Six groupes génomiques ont cependant été décrits, en se basant sur le polymorphisme de taille des fragments de restriction de 38 isolats. Les bactéries des groupes génomiques I à III, associées à des animaux, des tiques et des formes aiguës chez l'homme, sont considérées comme des souches aiguës. Les bactéries des groupes IV et V ont été isolées à partir de patients atteints d'endocardite à fièvre Q, et sont donc qualifiées de souches chroniques. Enfin, les isolats du groupe VI proviennent de rongeurs sauvages de l'Utah (Etats-Unis) et sont de pathogénicité inconnue. Des travaux plus récents suggèrent cependant que des facteurs de prédisposition propres à l'hôte joueraient un rôle plus important dans la survenue de formes aiguës ou chroniques que les caractéristiques génomiques des souches. Celles-ci pourraient être d'avantage reliées à l'origine géographique de l'isolat. (118, 201)

Quatre types de plasmides sont également répertoriés : QpH1 (uniquement porté par les bactéries des groupes génomiques I, II et III) (267), QpRS (IV), QpDG (VI) (176) et

QpDV (304). Ces plasmides ont tous une séquence commune conservée de 30 kb (177). Les souches du groupe génomique V sont dépourvues de plasmide libre mais leur chromosome intègre des séquences analogues au plasmide QpRS (268).

Il semblerait que le génome de *C. burnetii* soit dans une phase précoce de réduction durant laquelle les gènes dégradés ou non fonctionnels sont éliminés alors que le microorganisme devient plus dépendant de son hôte en matière de nutrition. (273)

5) Résistance

La forme extracellulaire de la bactérie (forme SCV) est excessivement résistante aux agressions physiques et chimiques, ce qui lui confère une durée de vie élevée dans le milieu extérieur : plus de 5 mois dans le sol (jusqu'à 42 mois à 4°C) (320), 4 à 6 mois dans le sang séché (210), 50 jours dans l'urine desséchée et 30 jours dans le lait desséché (62).

Elle résiste aux températures extrêmes (1 heure à 60°C dans le lait, 15 secondes à 70°C et 2 ans à -20°C) (62), à la dessiccation, à la congélation, à des pH élevés ou faibles, aux UV et aux désinfectants usuels aux concentrations habituelles (formol² à 0.5%, phénol à 1%, hypochlorite de sodium à 0.5%, ammoniums quaternaires) (20, 261, 271).

Elle est cependant détruite par une exposition à plus de 5% de formol durant au moins 24h (271), par l'acide chlorhydrique à 0.5%, la chaux chlorée à 2% (pendant 1 à 5 minutes), l'éther (102), l'eau oxygénée à 5% (217), l'hypochlorite de sodium entre 1 et 2% (25) et les traitements de pasteurisation (62.8°C pendant 30 minutes ou 71.7°C pendant 15 secondes) (25, 210).

Coxiella burnetii partage plusieurs propriétés avec les **rickettsies** mais est phylogénétiquement plus proche des **légionelles**.

Il s'agit d'un coccobacille de petite taille, qui peut se présenter sous trois formes : **large cell variant** (forme végétative), **small cell variant** (forme infectieuse) et **small dense cell** (forme de résistance, existence controversée).

Son génome de 1.5 à 2.4 Mb est porté par un chromosome circulaire et un plasmide qui définissent 6 groupes génomiques et 4 génotypes.

Cette bactérie est mal colorée par la coloration de Gram. La coloration de choix sur un animal venant d'avorter est la **coloration de Stamp**.

La forme small cell variant est **très résistante** à l'action de la température, de la dessiccation, du pH, des UV et des désinfectants. Elle peut survivre plus de 5 mois dans le sol.

² Le formol a été classé en juin 2004 comme « cancérigène certain » par le Centre international de recherche sur le cancer, et son usage est réglementé depuis le 1^{er} janvier 2007 (135).

B. Vie dans l'individu hôte

1) Variations de phase

C. burnetii présente une variation antigénique similaire aux variations « smooth/rough » (lisse/rugueuse) que l'on observe au sein de la famille des *Enterobacteriaceae*. Cette variation de phase est liée à des modifications du LPS, facteur de virulence majeur de la bactérie. (11, 113)

On observe la phase I, qui correspond à la phase « smooth », en infection naturelle, chez l'homme et l'animal infecté (arthropodes compris). Le LPS est complet et possède une structure empêchant l'action du complément par impossibilité de fixation de la fraction C3b. Cette conformation permet en outre de bloquer stériquement la fixation des anticorps (Ac) sur les protéines de surface, ce qui explique la virulence de la bactérie et possiblement sa persistance dans l'organisme après un épisode aigu (alors que le patient reste séropositif toute sa vie). Les antigènes phase I sont peu immunogènes et leur titre diminue rapidement chez les patients en convalescence de fièvre Q aiguë. Lors d'une fièvre Q chronique, les titres restent élevés du fait d'une stimulation antigénique continue. (113, 220, 290, 306)

La phase II, qui correspond à la phase « rough », est moins virulente et n'est obtenue en laboratoire qu'après passages sur systèmes vivants non immunocompétents (cultures cellulaires ou œufs embryonnés). Elle se multiplie rapidement *in vitro* alors qu'*in vivo* elle est sensible à l'action du complément et est rapidement éliminée. Le LPS est incomplet, certaines protéines de la membrane externe sont absentes et on observe une délétion chromosomique expliquant l'impossibilité de réversion vers la phase I. Les antigènes de phase II sont plus immunogènes que les antigènes de phase I. (220, 260, 290, 306)

La réponse sérologique aux antigènes de phase I et II n'est pas la même, et est utile pour différencier chez l'homme les cas aigus (production d'anticorps majoritairement dirigés contre les antigènes de phase II, la réponse humorale en anticorps anti phase I étant lors d'une phase aiguë paradoxalement faible ou nulle) des cas chroniques (anticorps dirigés contre les antigènes de phase I). (96, 246)

2) Vie intracellulaire

C. burnetii est intracellulaire stricte. Son cycle de multiplication dans la cellule eucaryote commence par l'attachement puis la pénétration passive des SCV dans la cellule cible par phagocytose. Les récepteurs cellulaires impliqués varient selon la phase antigénique, ce qui explique que seules les bactéries en phase I soient infectieuses, alors que celles en phase II sont vite détruites. Chez l'homme et l'animal, les seules cellules cibles connues sont celles du système monocyte-macrophage dit système des phagocytes mononucléés. Lorsque la voie d'infection est respiratoire, les macrophages alvéolaires des poumons sont vraisemblablement les premières cellules à être infectées. (201)

Après pénétration, les SCV produiraient des facteurs capables de retarder la fusion du phagosome avec les lysosomes. Les phagosomes s'acidifient (pH=5.5), ce qui active les SCV qui se transforment en LCV. Le phagosome fusionne alors avec des lysosomes pour former un phagolysosome, puis les différents phagolysosomes fusionnent en une vacuole unique grâce à la synthèse de protéines de *C. burnetii* encore inconnues. (122, 123)

Les SCV activés et LCV se multiplient par division binaire, et à la fin du cycle, les LCV se condensent en SCV ou initient une sporogénèse aboutissant à la formation de

SDC (202, 203). Les nouveaux organismes sont relâchés par lyse cellulaire, ou possible exocytose (201).

Le temps de multiplication est long (environ 20 heures) et similaire à celui des cellules eucaryotes, ce qui pourrait expliquer l'existence d'infections chroniques, les bactéries n'endommageant pas les cellules infectées. (201)

C. burnetii a un métabolisme optimal en milieu acide (pH compris entre 4.7 et 5.2). La nécessité d'un tel milieu a également été observée pour des formes amastigotes de *Leishmania sp.*, mais n'a été décrite que chez deux espèces bactériennes : *Coxiella burnetii* et *Francisella tularensis*. (9, 199)

Le schéma suivant récapitule les principales étapes du cycle cellulaire de *C. burnetii*.

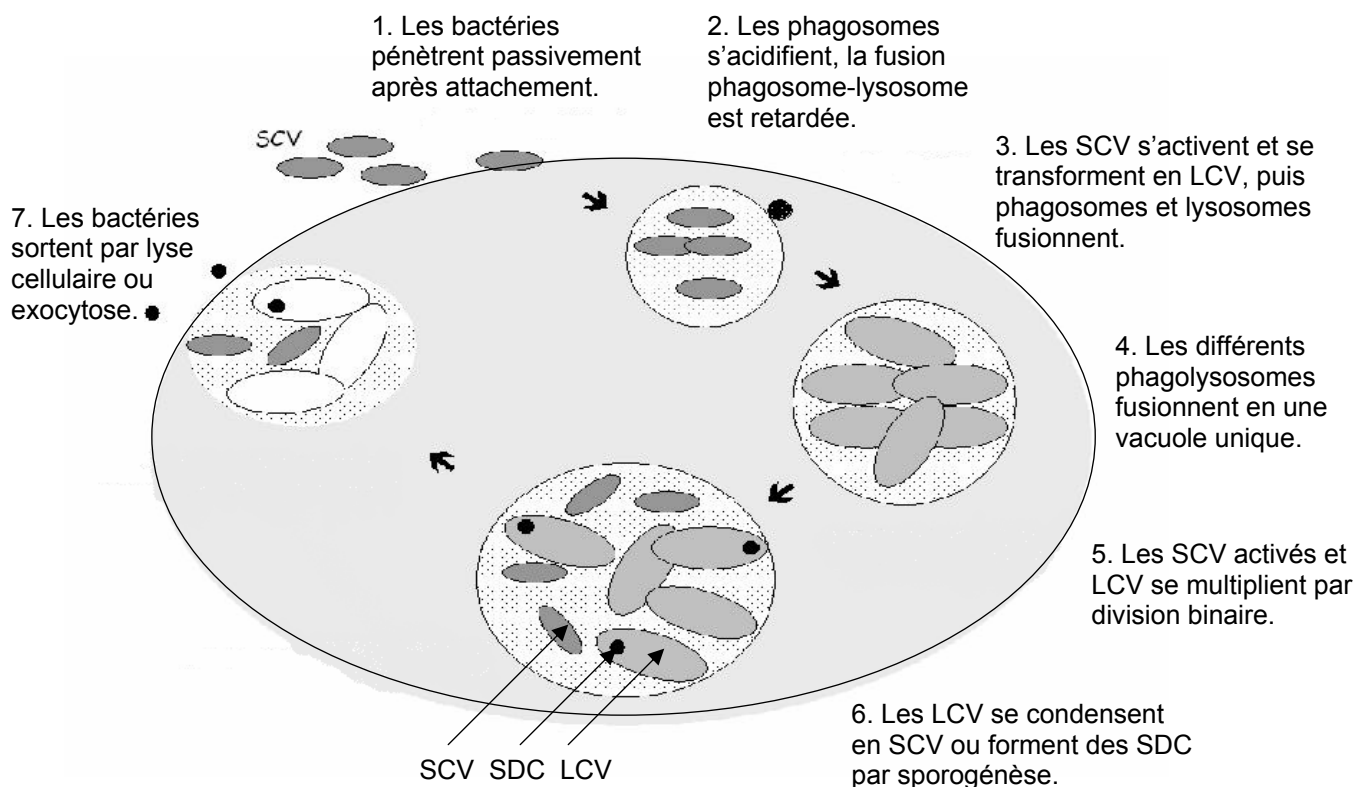


Figure 5 : cycle de multiplication de *C. burnetii*. D'après : rapport AFSSA 2004. (257)

3) Propriétés immunologiques

La phase I de la bactérie provoque chez l'hôte la formation d'anticorps anti phase I et anti phase II. En revanche la phase II n'entraîne la formation que d'anticorps anti phase II (96, 246). Le rôle de l'immunité humorale est encore mal connu. Il semblerait qu'elle accélère l'élimination de la bactérie en activant l'immunité cellulaire dont les macrophages (214, 320).

L'immunité cellulaire paraît majeure dans le contrôle de l'infection. En effet, des souris athymiques mettent plus longtemps que des souris saines à éliminer l'infection (60 jours contre 14 jours), malgré la production d'anticorps (149). Chez les patients, les cellules T sensibilisées sécrètent des lymphokines : interleukines (IL), tumor necrosis factor (TNF),

interféron γ (IFN γ),... Celles-ci vont activer les monocytes THP-1, qui inhibent alors la réplication de la bactérie (214). L'IFN γ , aidé par le TNF, déclenche également dans le monocyte un processus fatal à la bactérie par un mécanisme d'apoptose (68). D'autre part, les *Coxiella* phase I stimulent fortement la synthèse de TNF directement par les monocytes, ce qui entraîne une restriction de la croissance intracellulaire de la bactérie, et potentialise son ingestion par le système des phagocytes mononucléés (48). Cependant, la bactérie diminue la réponse des macrophages aux cytokines (notamment à l'IFN gamma) et résiste à l'action bactéricide (207).

La survie intracellulaire de *C. burnetii* et la mise en place d'une infection persistante pourraient donc résulter de l'inhibition de la fonction bactéricide des macrophages et de la régulation de la réponse immunitaire des cellules T. Ainsi les patients atteints de fièvre Q chronique démontrent une lymphopénie en cellule T CD4+, qui affecte principalement les lymphocytes non sensibilisés. (207, 265)

C. burnetii peut se présenter sous deux formes (la **phase I** en infection naturelle et la **phase II** obtenue en laboratoire) qui entraînent une réponse immunitaire différente utile au diagnostic (**anticorps anti phase II** lors d'une **forme aiguë**, **anticorps anti phase I** lors d'une **forme chronique**).

Le cycle de multiplication est complexe et conduit à l'infestation des **cellules du système des phagocytes mononucléés**.

Le contrôle de l'infection s'effectue essentiellement par le biais de l'**immunité cellulaire**.

III. La maladie : la fièvre Q

A. La fièvre Q chez l'homme

1) Pathogénie

C. burnetii est caractérisée par un pouvoir pathogène très important dans la mesure où un seul germe peut suffire à produire la maladie chez l'homme. (71)

L'aspect polymorphe de l'expression clinique fait de la fièvre Q une maladie difficile à diagnostiquer. Lorsqu'un individu non immunisé entre en contact avec *C. burnetii*, l'infection peut être asymptomatique (pour 60% des patients) ou symptomatique et conduire à une fièvre Q aiguë (242). La durée d'incubation moyenne est de 3 semaines, mais elle peut varier de 2 à 6 semaines suivant la dose d'inoculation (188).

La voie d'infection semble jouer un rôle majeur dans le type de manifestation clinique observé. Ainsi en Nouvelle-Ecosse, où les contaminations semblent intervenir par aérosols provenant de chats infectés, la manifestation clinique majoritairement observée est une pneumonie (186), alors que dans plusieurs zones d'Europe où selon certains auteurs les foyers seraient plutôt reliés à l'ingestion de lait cru, la forme principale est l'hépatite granulomateuse (93).

Quelle que soit la voie d'infection, le pathogène va se disséminer par voie sanguine et impliquer différents organes dont le foie, la rate, les poumons, la moelle osseuse et le tractus génital femelle. Des complications peuvent alors intervenir, telles que des méningo-encéphalites, myocardites, péricardites, avortements... (201)

L'infection est contrôlée par la réponse immunitaire des cellules T, qui est parfois insuffisante pour éradiquer complètement la bactérie de l'organisme. On peut alors chez certains sujets présentant des facteurs aggravants observer une résurgence de la bactérie débouchant sur une forme chronique. La gravité de la maladie tient essentiellement à cette forme. (201, 257)

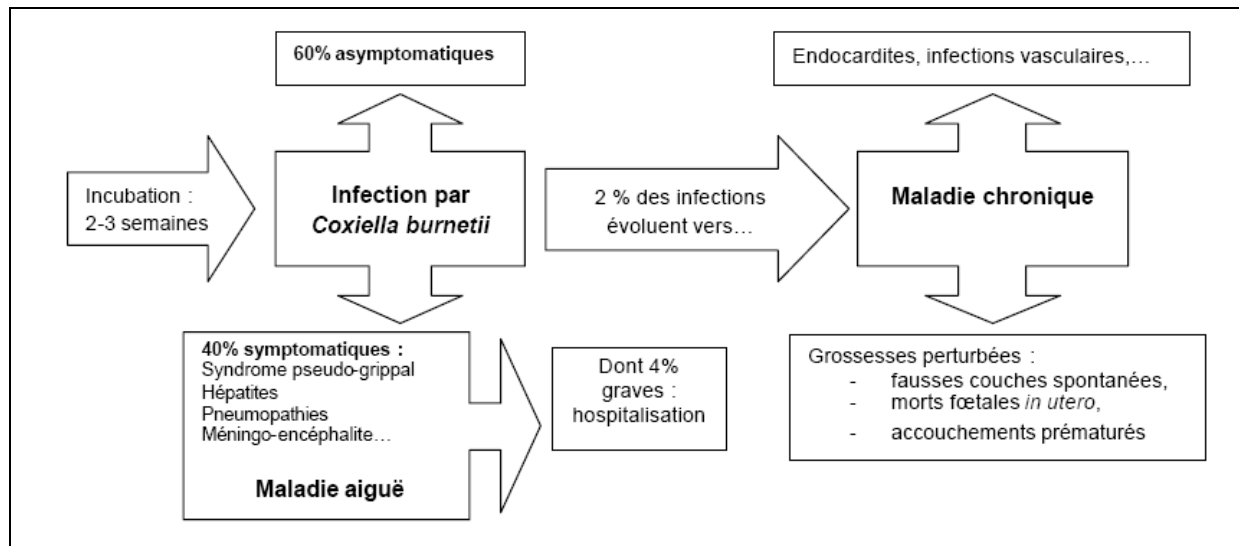


Figure 6 : évolutions possibles de l'infection à *C. burnetii* chez l'homme. Source : rapport AFSSA 2004 (257).

2) Expression clinique

a) *Fièvre Q aiguë*

Lors d'une fièvre Q aiguë, la survenue des symptômes est généralement brutale. Le tableau clinique peut associer fièvre élevée (91% des cas), céphalées (51%), myalgies (37%), arthralgies (27%) et toux (34%). Moins fréquemment, une éruption (11%) ou un syndrome méningé (4%) peuvent être observés. Ces observations découlent de l'étude en France des cas survenus durant deux périodes (1982-1990 et 1985-1992). (242, 291)

La variabilité de l'expression clinique est grande et diffère selon le pays, voire la région. Ce phénomène reste mal expliqué, mais la variabilité des souches, la spécificité de l'hôte, la voie d'infection majoritaire et l'intérêt des cliniciens pour certains tableaux cliniques particuliers pourraient jouer un rôle. (257)

Typiquement, trois présentations majeures sont décrites :

➤ La forme fébrile isolée

Elle est habituellement accompagnée de céphalées sévères. Elle dure plus longtemps chez les patients les plus âgés et est plus fréquemment associée à une éruption (20% des cas) que les autres formes cliniques. Les patients atteints, qui ne présentent ni hépatite ni pneumopathie, sont plus fréquemment des femmes (61, 242). En Espagne, cette forme explique 21% des épisodes de fièvre de durée comprise entre 1 et 3 semaines (96).

➤ La pneumonie

Il s'agit du tableau le plus fréquemment observé en Nouvelle Ecosse (Canada) (185), au Pays Basque espagnol (8), en Suisse (81) et au Royaume-Uni (257). La plupart des cas sont bénins et les patients présentent une toux non productive, de la fièvre et des anomalies auscultatoires mineures, mais certains souffrent de détresse respiratoire. Un épanchement pleural peut également être observé. Les découvertes radiologiques sont non spécifiques (190). Les symptômes durent de 10 à 90 jours, et le taux de mortalité varie de 0.5 à 1.5% (72, 291). Les patients sont en moyenne plus âgés que ceux présentant la forme fébrile isolée, sont plus souvent immunodéprimés, moins fébriles, ont moins souvent des céphalées et myalgies et plus souvent des anomalies électro-cardiographiques (242).

➤ L'hépatite

C'est la forme clinique la plus répandue à travers le monde, notamment en France (40% des cas, contre 17% pour la pneumonie et 20% pour l'association des deux) et en Australie. Elle est le plus souvent caractérisée par une élévation des transaminases. Trois formes majeures peuvent être rencontrées : une hépatite de type hépatite infectieuse, avec hépatomégalie mais rarement jaunisse ; une hépatite asymptomatique ; ou une fièvre prolongée d'origine indéterminée avec des granulomes caractéristiques sur biopsie hépatique. Les patients sont en général plus jeunes, moins fréquemment immunodéprimés, plus fébriles, et ont plus souvent des céphalées et myalgies que dans les autres formes. (96, 242, 257)

➤ Autres manifestations

Ces formes sont plus rares mais restent régulièrement décrites. Il s'agit de manifestations cardiaques (2% des cas de fièvre Q aiguë : myocardites, péricardites) ou neurologiques (1% des cas de fièvre Q aiguë : méningites, méningo-encéphalites, neuropathies périphériques). (257)

Peuvent également être retrouvés de façon exceptionnelle des maux de têtes sévères, exanthème, hémophagocytose, anémie hémolytique, thyroïdite, gastroentérite, pancréatite, nécrose de la moelle épinière, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, rupture de rate... (96)

Certaines formes aiguës peuvent évoluer vers un syndrome de fatigue chronique comme cela a été décrit en Australie (19) et au Royaume-Uni (222). Les patients rapportaient alors des sueurs, un essoufflement, une vision trouble et une fatigue anormale, avec pour la plupart une récupération sans séquelle.

A noter que chez les femmes enceintes, après infection la bactérie se fixe au niveau de l'utérus et des glandes mammaires, ce qui a pour conséquences un risque immédiat pour la mère (qui présente plus fréquemment une forme grave de fièvre Q aiguë), un risque immédiat pour l'enfant (près de 100% d'avortements lorsque l'infection survient au premier trimestre de la grossesse, risque de prématurité et de petit poids à la naissance voire d'hypotrophie lorsque l'infection est contractée au deuxième ou troisième trimestre) et un risque à distance de chronicité. (244, 280)

b) Fièvre Q chronique

Toute fièvre Q aiguë, qu'elle soit symptomatique ou non, est susceptible d'évoluer vers une forme chronique, essentiellement chez les sujets prédisposés :

- Patients atteints de **valvulopathies cardiaques** ou **anomalies vasculaires** sous-jacentes (90, 243) ;
- Patients **immunodéprimés** (par un traitement ou une pathologie chronique telle qu'un cancer, le virus de l'immunodéficience humaine, une splénectomie...) (243) ;
- **Femmes enceintes** (244).

Ainsi lorsqu'un diagnostic de fièvre Q aiguë est posé, la recherche de circonstances prédisposantes est systématiquement effectuée : test de grossesse, échographie cardiaque, recherche d'une cause d'immunodépression. (246)

Dans les formes chroniques, on observe une bactériémie permanente entraînant un taux élevé et persistant d'anticorps (IgG et IgA dirigés contre les antigènes phase I de *C. burnetii*) (96) sans possibilité d'élimination spontanée (90).

Le tableau clinique le plus fréquent en fièvre Q chronique est l'endocardite (60 à 70% des cas) (95). Elle peut survenir jusqu'à 20 ans après une fièvre Q aiguë, et l'échographie cardiaque est souvent peu diagnostique, montrant rarement les végétations. Une hypersécrétion d'IL-10 est retrouvée chez ces patients, et peut être considérée comme un marqueur de rechute ou de l'efficacité du traitement (49, 192). En France, *C. burnetii* est l'agent étiologique de 5% des endocardites, avec une prévalence estimée de un cas par million d'habitants par an (40). Les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine et les patients atteints de lymphome semblent être les seuls capables de développer une endocardite à fièvre Q en l'absence de lésion valvulaire préexistante (242).

Le deuxième tableau clinique de fièvre Q chronique est l'infection vasculaire. Un anévrisme de l'aorte peut s'infecter et se compliquer d'une fistule intestinale ou d'une spondylite. De même, une prothèse vasculaire peut être infectée par la bactérie. Le pronostic est réservé en l'absence de traitement chirurgical et médical. (242)

D'autres manifestations plus rares ont déjà été décrites, telles que des ostéomyélites, hépatites chroniques chez des alcooliques, pseudo-tumeurs spléniques ou pulmonaires, infection de drain ventriculo-péritonéal. (95, 192)

3) Méthodes de diagnostic

Du fait du grand polymorphisme de la maladie et de l'absence de signes ou de lésions pathognomoniques, les méthodes de diagnostic directes et indirectes sont incontournables pour poser un diagnostic de fièvre Q. Le plus souvent, l'approche diagnostique nécessite le recours à plusieurs méthodes complémentaires, choisies en fonction du statut immunitaire du patient et de la symptomatologie (57).

Dans la plupart des cas, l'infection demeurant asymptomatique ou se limitant à un syndrome grippal, la maladie est non diagnostiquée (81).

a) *Diagnostic non spécifique*

Certaines données cliniques et paracliniques peuvent orienter le diagnostic, malgré un manque certain de spécificité (Sp) et de sensibilité (Se).

➤ Données cliniques

L'observation des symptômes décrits précédemment peut évoquer une fièvre Q et orienter le diagnostic.

➤ Données paracliniques

Le comptage leucocytaire est généralement dans les normes lors d'une fièvre Q aiguë. 25% des patients ont malgré tout un nombre de leucocytes augmenté, variant de 14×10^9 à 21×10^9 . La vitesse de sédimentation peut également être augmentée. 25% des patients démontrent une thrombocytopénie, 20% un niveau de créatines kinases élevé et 85% une augmentation des enzymes hépatiques. Une thrombocytose peut à l'inverse être rencontrée durant la convalescence. Des auto-anticorps transitoires disparaissant lors de la convalescence sont fréquemment trouvés durant une fièvre Q, bien que leur rôle réel soit inconnu. (96, 201, 243)

Lors d'un épisode de fièvre prolongé, l'association comptage leucocytaire dans les normes, thrombocytopénie et enzymes hépatiques élevées évoquent une fièvre Q. (96)

Dans les méningo-encéphalites à fièvre Q, une pléiocytose lymphocytaire modérée est fréquemment notée dans le liquide spinal, et lors d'endocardite à fièvre Q, les symptômes biologiques sont principalement reliés à la réponse immunitaire. (96)

➤ Diagnostic thérapeutique

Une bonne réponse à un traitement à la doxycycline + hydroxychloroquine (avec entre autre observation d'une chute de la fièvre) est en faveur d'une fièvre Q, bien que ceci ne soit absolument pas spécifique. (238)

➤ Anatomopathologie

La fièvre Q étant rarement fatale et les biopsies n'étant plus pratiquées à but diagnostique depuis le développement des tests sérologiques, les descriptions de lésions sont relativement rares. (201)

Les lésions histopathologiques typiques d'un patient souffrant d'une pneumonie à fièvre Q sont une consolidation en bloc, une pneumonie interstitielle microscopique et la présence d'exsudats alvéolaires. Les infiltrats interstitiels se composent majoritairement de macrophages, lymphocytes, et granulocytes dans une moindre mesure. De foyers de nécrose alvéolaire focale, des lésions de bronchite et de bronchiolite nécrosante sont parfois observées (166, 223, 313). De telles lésions ne sont pas pathognomoniques de la fièvre Q et peuvent se rencontrer avec d'autres agents infectieux tels que *Legionella pneumophila*, *Chlamydomphila pneumoniae* et *Chlamydomphila psittaci* (201).

La lésion hépatique la plus fréquemment observée (essentiellement en forme aiguë) est une hépatite granulomateuse, entraînant de fréquentes confusions avec la tuberculose. L'observation d'un « granulome en beignet » (espace vide central et anneau fibrinoïde dans le granulome ou à sa périphérie) est considérée comme caractéristique de la maladie, bien qu'on puisse occasionnellement retrouver ce type de lésion chez des patients souffrant de maladie de Hodgkin, typhoïde, infection à cytomégalo virus, mononucléose infectieuse ou hypersensibilité à l'allopurinol. (201, 221)

Des granulomes similaires à ceux trouvés dans le foie (granulomes simples ou granulomes en beignet) peuvent parfois être observés dans la moelle osseuse. (275, 307)

Enfin, les endocardites à *C. burnetii* touchent le plus souvent les valves aortiques et mitrales. La végétation typique est petite et souvent difficile à visualiser par échocardiographie transthoracique. Histologiquement, les lésions sont non spécifiques et révèlent la présence de thrombi et parfois de micro abcès. Des embolies artérielles peuvent causer des infarctus, essentiellement dans la rate, les reins ou le cerveau. (201, 274)

b) Diagnostic direct

➤ Polymerase chain reaction (PCR)

L'amplification directe par PCR est la technique la plus spécifique pour poser un diagnostic d'infection à *C. burnetii*, en particulier dans le cas d'endocardite. La PCR peut être effectuée à partir de différents types de prélèvements : biopsie (valve cardiaque, placenta, liquide céphalo-rachidien ...), sang, sérum. (91, 97)

Différents gènes ont été utilisés. Actuellement le Centre national de référence (CNR) des Rickettsies réalise l'amplification génique du gène IS1111 et du gène IS30a par une technique de PCR quantitative en temps réel à l'aide de sondes d'hydrolyse. La spécificité des fragments amplifiés doit systématiquement être vérifiée soit par séquençage soit par hybridation avec une sonde spécifique. (91, 97)

➤ Immunodétection dans les tissus

La détection de *C. burnetii* dans les tissus est particulièrement informative chez les patients suivant un traitement pour fièvre Q chronique. Les prélèvements peuvent être testés frais ou après fixation. Les prélèvements valvulaires ou vasculaires sont les plus intéressants. Plusieurs techniques peuvent être employées, telles que l'ELISA (enzym linked immunosorbent assay) direct, l'immunofluorescence directe, ou des tests utilisant des anticorps monoclonaux. (96)

➤ Culture

L'isolement de *C. burnetii* à partir du sang ou de biopsies, bien que peu sensible et de moins en moins utilisé, garde un intérêt pour les collections de souches bactériennes, pour tester la sensibilité aux antibiotiques, dans le cas de tissus contaminés par de multiples bactéries, et pour obtenir des antigènes de phase I à partir de bactéries de phase II. La manipulation doit être réalisée dans un laboratoire de niveau 3 (laboratoire P3). La bactérie peut être isolée par inoculation sur des cultures cellulaires conventionnelles (cellules de rein de singe, cellules Vero), sur le sac vitellin d'un œuf embryonné, ou sur des animaux de

laboratoire (souris ou cochons d'Inde). La vérification de la croissance bactérienne se fait à l'aide de la coloration de Gimenez et l'identification en culture cellulaire fait appel à une détection par immunofluorescence à l'aide d'anticorps poly ou monoclonaux, ou par PCR. (243)

Le développement d'une méthode de microculture inspirée d'une méthode de culture virale a permis l'amélioration de l'isolement de bactéries intracellulaires, dont *C. burnetii*. L'inoculation est réalisée sur des fibroblastes pulmonaires humains embryonnaires. Par cette méthode, 15% des patients non traités et ayant une pneumonie à fièvre Q ont une culture sanguine positive, de même que 53% des patients qui ont une endocardite. (96)

c) Diagnostic indirect

Le diagnostic de référence, pratiqué par le CNR, est l'immunofluorescence indirecte (IFI), qui permet une détection (et une quantification) des anticorps dirigés contre les deux phases de *C. burnetii* : immunoglobuline G (IgG), IgM et IgA. L'antigène utilisé provient de la souche de référence Nine Mile cultivée sur fibroblastes de souris. (293)

Une séroconversion (deux sérums prélevés à 15 jours d'intervalle) ou une multiplication par 4 du titre d'anticorps peuvent être considérées comme diagnostiques. Grâce à la quantification des différents anticorps pour chaque phase, le diagnostic peut être porté sur un seul sérum : en fièvre Q aiguë titre des IgM > 50 et IgG > 200 contre les antigènes phase II ; en fièvre Q chronique titre des IgG > 1600 pour les anticorps anti phase I, ou dans certains cas titre des IgG > 800 avec présence d'IgA de phase I (à interpréter en fonction des critères cliniques). (97, 293)

Pour les formes aiguës ces titres diagnostiques, qui ont une valeur prédictive positive (VPP) de 100%, ne sont retrouvés que chez 10% des patients à la deuxième semaine après le début des signes cliniques, chez 50% à la troisième semaine et chez 70% à la quatrième semaine, ce qui explique qu'un diagnostic définitif négatif ne peut être affirmé qu'au moins 1.5 mois après l'apparition des signes cliniques. Des titres intermédiaires nécessitent de tester un deuxième sérum au moins deux semaines plus tard. Pour les formes chroniques, un titre d'IgG anti phase I de 800 a une VPP de 98% tandis qu'un titre de 1600 a une VPP de 100%. (257)

Les graphiques ci-dessous illustrent les cinétiques d'anticorps et phases de positivité des différents tests dans le cas de fièvre Q aiguë ou chronique.

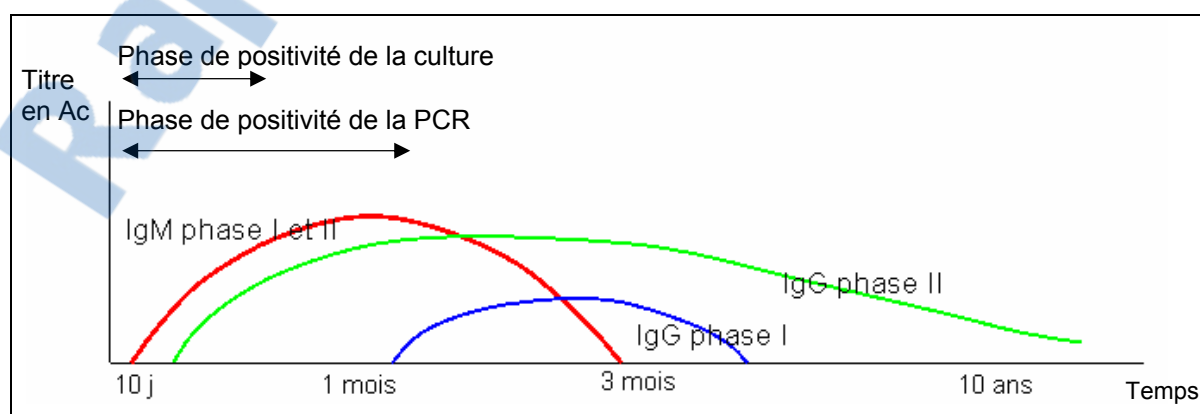


Figure 7 : cinétique des anticorps et phase de positivité de la culture et de la PCR lors d'une fièvre Q aiguë. D'après CNR des Rickettsies (57).

En fièvre Q aiguë, la PCR est souvent négative quand les titres en anticorps sont élevés. La PCR et la culture ne sont positives qu'en phase très précoce de l'infection. (57)

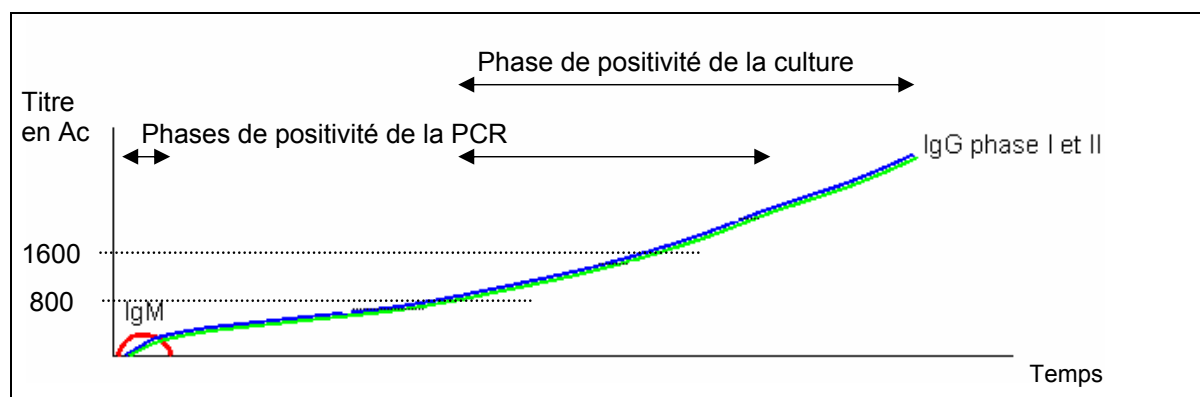


Figure 8 : cinétique des anticorps et phases de positivité de la PCR lors d'une fièvre Q chronique. D'après le CNR des Rickettsies (57).

Lors d'endocardite à fièvre Q, la PCR et la culture sont plus fréquemment positives quand les IgG anti phase I sont élevées. L'association titres en IgG élevés et PCR positive doit faire évoquer la chronicité. (57)

Certaines autres techniques sérologiques ont été utilisées pour le diagnostic, mais ont été pour la plupart abandonnées au profit de l'IFI : dosage radio-immunologique, test d'hémolyse indirecte, dot-immunoblotting, western immunoblotting, fixation du complément (FC), ELISA, microagglutination (MAT)... (96)

Les techniques commercialisées et utilisables en routine sont essentiellement la FC et l'IFI, mais la FC manque de sensibilité et de spécificité (226). De plus les anticorps fixant le complément apparaissent tardivement (détection des séropositifs à 2-3 semaines, contre 10-15 jours avec l'IFI ou l'ELISA), cette technique est très chronophage (224), et l'interprétation est délicate dans le cas d'endocardite (possibilité de faux négatifs dus à un phénomène de prozone³) (227).

Pour l'ELISA, les résultats sont comparables à ceux obtenus par l'IFI mais l'absence de kits commerciaux rend son utilisation uniquement expérimentale (études épidémiologiques). (96, 243)

4) Pronostic

Lors de formes aiguës le pronostic est favorable. La mortalité est inférieure à 1% chez les patients non traités, et est négligeable lors de l'instauration d'un traitement. (37)

Le pronostic est plus sombre lors d'endocardite, qui peut conduire à la mort dans 25 à 60% des cas en l'absence de traitement. (257)

Chez les femmes enceintes, la forme est sévère du fait de la dépression physiologique. Deux tiers des cas aboutissent à une mort fœtale *in utero* ou naissance d'un prématuré. De plus le risque de développer une fièvre Q chronique est augmenté chez les femmes enceintes (2/3 des femmes infectées), d'autant plus que l'infection intervient en début de grossesse. Notons également le risque de contamination du personnel soignant lors de

³ Lorsque les anticorps à doser sont présents à haute concentration, l'agglutination avec les anti-Ig est inhibée et le signal de présence des anticorps recherchés disparaît, ce qui entraîne des faux négatifs.

l'accouchement et les rechutes fréquentes lors des grossesses suivantes en l'absence de traitement. Après l'accouchement l'allaitement est contre-indiqué, et une sérologie fièvre Q doit être réalisée chez la mère et l'enfant. (244, 280)

Chez les individus immunodéprimés, l'infection peut être réactivée lors d'une modification des défenses immunitaires. La maladie se manifeste alors comme une forme chronique. (243)

En cas de fièvre Q aiguë, le pronostic est également plus réservé pour les patients porteurs d'une valvulopathie ou anomalie aortique : on estime que dans 39% des cas ils développeront une endocardite dans les deux ans, et ce chiffre passe à 75% en l'absence de traitement. (243)

5) Traitement

a) *Antibiotiques efficaces*

En raison de l'agent infectieux impliqué, le traitement repose essentiellement sur l'antibiothérapie. Pour être actif contre *C. burnetii*, l'antibiotique utilisé doit à la fois pénétrer dans les cellules, se concentrer dans les phagolysosomes et rester actif à un pH inférieur à 5. (282)

Le traitement de référence est la doxycycline associée à l'hydroxychloroquine qui permet d'alcaliniser le phagolysosome cellulaire où *C. burnetii* se multiplie. Différents essais réalisés *in vitro* démontrent qu'il s'agit du seul traitement permettant d'obtenir une activité bactéricide, les autres antibiotiques efficaces étant bactériostatiques. En cas d'allergie ou de contre-indication, le cotrimazole et la rifampicine sont utilisables. Les effets des fluoroquinolones et de l'érythromycine sont variables. (200, 238)

b) *Traitement de la forme aiguë*

Le traitement de la forme aiguë dépend de la présentation clinique. Les pneumonies guérissent en général spontanément en 15 jours. Cependant, une étude a montré qu'un traitement à la doxycycline, s'il est instauré dans les 3 premiers jours de la maladie, réduit la durée de la fièvre de 50%. Un traitement à la doxycycline à 200 mg/jour pour 15 à 21 jours (jusqu'à une semaine après l'apyrexie) est donc usuellement prescrit. (233, 238)

Les quinolones peuvent être employées pour les méningo-encéphalites, car elles pénètrent dans le liquide céphalo-rachidien. (79)

Lors de réponse immunitaire violente (ex : hépatite avec auto-anticorps), les antibiotiques peuvent se révéler insuffisants, et l'adjonction d'une corticothérapie (ex : prednisone 40 mg/j pendant 7 jours) peut être bénéfique. (165)

c) *Traitement de la forme chronique*

Le traitement de référence associe la doxycycline (à la dose initiale de 200 mg/j en deux prises) et l'hydroxychloroquine (dose initiale de 600 mg/j en trois prises) pour une durée de 1.5 à 3 ans. Des dosages plasmatiques doivent être effectués pour adapter la posologie des molécules. Dans l'idéal, la souche de *C. burnetii* du patient doit être cultivée pour déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la doxycycline et ajuster les taux plasmatiques

de doxycycline entre 1.5 et 2 fois la CMI. Pour l'hydroxychloroquine, les taux plasmatiques doivent être compris entre 0.8 et 1.2 mg/L, et l'efficacité du traitement se juge sur la diminution des titres d'IgA phase I et IgG phase I après un an de traitement. (241, 258)

Le risque majeur de ce traitement est la photosensibilisation, ce qui contre-indique toute exposition solaire. De plus, une surveillance ophtalmologique doit être effectuée tous les 6 mois du fait du risque d'accumulation rétinienne de l'hydroxychloroquine. (201)

Le traitement peut être arrêté lorsque le titre d'IgG de phase I passe sous le seuil de 1:800 et que celui des IgM et IgA de phase I passe sous le seuil de 1:50 (en IFI). (40)

Le traitement médical peut parfois être complété par un traitement chirurgical (remplacement valvulaire) lorsque la maladie a des conséquences hémodynamiques importantes. La valve réséquée doit alors être envoyée à un laboratoire capable de détecter la présence de *C. burnetii*, ce qui permet en cas de réponse négative d'arrêter le traitement. Un suivi régulier est ensuite nécessaire pendant plusieurs années, une rechute précoce ou tardive étant toujours possible. (40, 201)

d) Traitement des patients présentant un terrain favorisant

Les patients qui présentent un facteur de risque d'évolution vers la chronicité doivent bénéficier d'un traitement systématique d'un an, selon le même protocole que pour les formes chroniques. (90)

Chez la femme enceinte, la doxycycline et les quinolones sont contre-indiquées. Un traitement par cotrimazole (sulfaméthoxazole – triméthoprime) jusqu'à l'accouchement avec ajout d'acide folinique et surveillance des effets secondaires hématologiques tous les 14 jours est recommandé. Ce traitement semble efficace pour prévenir les risques d'avortement et de mortalité néonatale, mais ne réduit pas les risques de survenue d'une forme chronique chez la mère. Après l'accouchement, un examen sérologique permet de dépister les profils d'infection chronique. Les patientes concernées sont alors traitées comme pour une fièvre Q chronique, ce qui permet de prévenir l'apparition d'une endocardite et la survenue d'avortements lors des grossesses ultérieures. (238, 244)

6) Prophylaxie

a) Réglementation

La fièvre Q n'est pas une maladie humaine à déclaration obligatoire, hormis dans quelques pays tels que les Etats-Unis (en raison de son utilisation potentielle dans le cadre du bioterrorisme), l'Allemagne, la Belgique ou les Pays-Bas (12, 55, 201).

En France, dans certaines circonstances les « affections dues aux rickettsies, et en particulier la fièvre Q » peuvent être reconnues comme maladies professionnelles indemnisables, selon le tableau n°49 B du régime agricole et n°53 B du régime général (article R. 461-3 du Code de la sécurité sociale). Les manifestations aiguës (avec un délai de 21 jours) et les manifestations chroniques (endocardite et hépatite granulomateuse avec un délai de 10 ans) sont alors prises en charge, une fois le diagnostic confirmé par un examen de laboratoire spécifique. (36)

C. burnetii est classée dans le groupe de danger 3 (article R. 231-61-1 du code du travail). Il s'agit d'une arme biologique potentielle. (80, 173)

b) Prophylaxie sanitaire

Le Ministère de l'Agriculture et de la pêche définit des catégories d'individus à risque :

- Professionnels travaillant en présence d'animaux infectés ou de leur environnement souillé (éleveurs, vétérinaires, ouvriers d'abattoir, personnel des laboratoires vétérinaires...);
- Personnes sans relation directe avec ces activités mais ayant une affection cardiaque, femmes enceintes. (80)

Le code du travail (articles R. 231-60 à R. 231-65-3 et arrêté du 4 novembre 2002) définit des mesures de prévention individuelles (portant sur la réduction des sources de contamination possible et le respect des règles d'hygiènes) et collectives (sur l'hygiène générale de l'élevage, la formation des salariés et la mise en place de moyens de lutte appropriés) qui doivent être mises en œuvre en milieu sain. En milieu contaminé ces mesures doivent être renforcées : renforcement de l'hygiène de l'élevage, port de masques de protection respiratoire jetables, interdiction de la zone aux femmes enceintes, traitement thermique du lait, traitement des effluents d'élevage... (80)

c) Prophylaxie médicale

Les vaccins pour homme sont constitués de *C. burnetii* en phase I inactivées. Ils sont inefficaces en période d'incubation et ne doivent pas être utilisés chez les individus ayant subi une infection naturelle à *C. burnetii*. Le rappel n'est pas recommandé. (26, 218)

Un vaccin composé de *C. burnetii* souche Henzerling cultivée sur œuf embryonné et inactivée par le formol est actuellement commercialisé en Australie sous le nom de Q-Vax® (Commonwealth Serum Laboratories, Parkville, Victoria, Australie) et offre une bonne protection (2). Les effets protecteurs des autres vaccins mis au point n'ont pas tous été évalués (201).

Le recours à la vaccination pour les professionnels à risque ou les patients immunodéprimés ou présentant des pathologies cardiaques pourrait être envisageable. Néanmoins, cela nécessiterait la réalisation d'une étude concernant l'efficacité et la sécurité du vaccin sur une telle population. Actuellement la vaccination est non autorisée en France sauf autorisation temporaire d'utilisation. (201)

Chez l'homme l'infection peut être **asymptomatique** (dans 60% des cas) ou entraîner l'apparition d'une **forme aiguë**. Trois présentations majeures sont alors décrites : la **forme fébrile isolée**, la **pneumonie** et l'**hépatite**. Les individus prédisposés (femmes enceintes, individus immunodéprimés ou présentant une pathologie cardiaque) peuvent également développer une **forme chronique**, qui se présente la plupart du temps sous la forme d'une **endocardite**.

Les diagnostics de choix utilisés par le Centre National de Référence sont l'**immunofluorescence indirecte** et la **PCR**, et le traitement de référence est la **doxycycline associée à l'hydroxychloroquine**.

Cette maladie n'est **pas à déclaration obligatoire** en France mais peut être reconnue comme **maladie professionnelle**. Quelques vaccins existent mais leur usage n'est pas autorisé en France.

B. La fièvre Q chez les ruminants domestiques

1) Expression clinique en infection expérimentale

Au début des années 70, une infection expérimentale a été menée sur 12 génisses âgées de 8 à 11 mois. Le germe a été inoculé par voie intradermique et deux phases cliniques ont été observées :

- **Une phase aiguë** 48h après inoculation, dominée par un syndrome fébrile et des signes respiratoires (tachypnée, jetages, râles) qui ont rétrocedé spontanément en 3 semaines ;
- **Une phase chronique** caractérisée par des troubles de la reproduction. Après l'insémination des 11 génisses, 2 avortements et 3 stérilités ont pu être observés, contre 6 gestations normales. Aucun retard de croissance n'a été noté.

D'autre part, l'une des génisses est morte 3 mois après inoculation, d'une défaillance cardiaque. L'examen histologique a révélé des zones de dégénérescence et de sclérose du myocarde. A la même période, 2 autres génisses ont présenté un électrocardiogramme au tracé aplati, ce qui traduit généralement l'existence d'adhérences cardio-péricardiques ou d'exsudations péricardiques.

17 mois après inoculation, les animaux ont été abattus. 2 vaches présentaient des lésions vasculaires, et une autre une sclérose généralisée au niveau du poumon gauche. Il faudrait cependant mener une étude expérimentale à plus grande échelle (avec présence d'individus témoins) pour pouvoir conclure à un éventuel lien entre la maladie et ces lésions. (229)

Chez les ovins, l'infection expérimentale entraîne des symptômes de même type : hyperthermie, anorexie, tachypnée, puis mise bas d'agneaux mort-nés ou morts peu après la naissance. (196)

2) Expression clinique en infection naturelle

La plupart du temps l'infection à *C. burnetii* des bovins, ovins ou caprins est inapparente, les animaux pouvant ou non séroconvertir et/ou excréter.

a) *Chez les petits ruminants*

Chez les petits ruminants, la maladie se caractérise principalement par des avortements durant le dernier mois de gestation, des mises bas prématurées ou la naissance d'animaux chétifs ou mort nés. Les avortements peuvent cependant être très précoces chez la chèvre (avant le centième jour de gestation) et passer inaperçu. Après l'avortement, les femelles se rétablissent rapidement et les gestations suivantes se passent normalement, sauf dans le cas de mort fœtale ou rétention placentaire avec surinfections bactériennes (des métrites peuvent alors exceptionnellement provoquer la mort) (255, 256, 260). La réponse sérologique persiste 6 à 10 mois chez la brebis et 6 mois chez la chèvre (261). Il ne semble pas y avoir de phénomène de latence ni chez la chèvre, ni chez la brebis (260).

b) Chez les bovins

Chez les bovins, l'infection peut rester latente pendant plusieurs années (260, 261). Le tableau clinique est dominé par des avortements à partir du 6^e mois de gestation et de la mortalité, même si des pneumonies peuvent être occasionnellement rencontrées (62, 255).

Les complications sont très rares, mais les métrites et troubles de la reproduction sont fréquents et semblent précéder l'apparition des avortements à *C. burnetii* dans un élevage. Les métrites, qui peuvent malgré tout être chroniques, sont la plupart du temps aiguës, et surviennent aussi bien après une parturition et une délivrance normales qu'après une rétention placentaire ou un avortement. Si la délivrance doit être effectuée manuellement, elle s'avère souvent délicate car les cotylédons sont nécrotiques. (62, 255, 260)

Les veaux nés normalement de mère infectée présentent souvent dès le 3^e jour des troubles généraux avec faiblesse, anorexie, dysenterie et déshydratation, puis parfois pneumonie et arthrite. En l'absence de traitement intensif, l'évolution vers la mort est rapide. (62)

La réponse sérologique persiste plus longtemps que chez les petits ruminants, le suivi de 290 vaches infectées indiquant que 47% des animaux étaient restés positifs durant plus de 28 mois. (261)

Il ne semble pas que chez les ruminants *Coxiella burnetii* perturbe plusieurs gestations successives, comme c'est le cas chez la souris ou la femme. Les femelles n'avorteraient qu'une seule fois. (30)

3) Diagnostic

a) *Diagnostic non spécifique*

La survenue de plusieurs avortements dans le troupeau peut laisser suspecter une atteinte du troupeau par une maladie abortive contagieuse, et l'examen des annexes ou de l'avorton peut orienter le diagnostic vers une fièvre Q, mais du fait d'un manque de spécificité et de sensibilité certain (absence de lésion pathognomonique), ce type de diagnostic doit être associé à l'une des méthodes présentées ci-après.

Chez les petits ruminants le fœtus avorté peut présenter des pétéchies sur la peau des membres, de la tête et du cou ainsi que des œdèmes sous-cutanés. A l'autopsie, on observe fréquemment des épanchements clairs ou hémorragiques dans les grandes cavités ainsi qu'une hépatomégalie. L'examen microscopique révèle de nombreux foyers de nécrose sur le foie associés à une infiltration diffuse de macrophages dans le parenchyme pulmonaire. (255)

Chez les bovins, plus les avortements sont précoces, plus les lésions placentaires sont prononcées. Lors de métrites à *Coxiella burnetii*, le placenta se présente parfois épaissi et induré, parfois œdémateux avec des enveloppes gélatineuses. Le mucus est très abondant, en général violacé et marron, puis épais et jaunâtre. (62)

b) Diagnostic direct

➤ Isolement

Cette technique est rarement utilisée en médecine vétérinaire du fait des contraintes de prélèvement (nécessité d'une absence de contamination) et de réalisation (laboratoire de type P3 indispensable). L'intérêt de cette technique est essentiellement épidémiologique, en permettant de suivre une souche responsable d'une épidémie et de comparer les caractéristiques de souches isolées chez les animaux, l'homme et les arthropodes d'une même zone géographique. (259)

➤ Coloration bactérienne

La technique la plus employée est la coloration sur frottis ou calques à partir de cotylédons placentaires, d'organes d'avorton (poumon, foie, contenu stomacal) ou de prélèvements vaginaux. La coloration de Stamp est la plus utilisée en France (264). La qualité des prélèvements est cruciale : ils doivent être effectués le plus stérilement possible et être acheminés rapidement (24 à 48 h à +4°C ou congelés si le délai est plus long) vers le laboratoire. (259)

La coloration de Stamp est très proche de la méthode de Ziehl-Neelsen modifiée, et est réalisée par coloration avec une solution à base de fuschine 2 %, suivie d'une décoloration rapide avec une solution à 0,5 % d'acide acétique, et d'une contre coloration avec une solution de 1 % de bleu de méthylène ou de vert malachite. Les colorations sont examinées au microscope avec un objectif à immersion. *C. burnetii* est caractérisée par un très grand nombre de fines bactéries coccobacillaires colorées en rose sur un fond bleu ou vert. Elles peuvent parfois être difficiles à détecter en raison de leur petite taille (mais ceci est généralement compensé par leur grand nombre). Souvent des inclusions dans les cellules hôtes apparaissent comme des masses rouges sur fond bleu ou vert. (264)

Cette technique est rapide, mais manque de spécificité (confusion possible avec *Brucella* ou *Chlamydomphila*) et de sensibilité (dépend de la qualité des prélèvements). Elle est donc uniquement présomptive. (257)

➤ Détection bactérienne

Des techniques ELISA directe ou d'IF directe (en utilisant des anticorps spécifiques de toutes les souches de *C. burnetii*) peuvent être utilisées (288). L'immunohistochimie peut également être employée sur des tissus inclus dans de la paraffine ou sur des frottis fixés à l'acétone. Il s'agit d'une analyse immunofluorescente ou immunoenzymatique directe utilisant soit des anticorps polyclonaux dirigés contre *C. burnetii*, soit un antisérum bien caractérisé d'origine humaine ou un antisérum spécifique produit chez des lapins ou cobayes. (239)

Ces techniques ne sont cependant pas utilisables en routine, du fait de l'absence de commercialisation des anticorps. (39)

➤ Polymerase chain reaction

La technique d'amplification génomique de l'ADN de *C. burnetii* par PCR est une approche prometteuse. Elle peut être adaptée à une grande diversité de nature de prélèvements, est sensible, rapide, et requiert un équipement de plus en plus répandu dans les laboratoires de diagnostic en France. Cette technique présente également l'avantage de pouvoir être utilisée sur toutes les espèces, et pas uniquement sur ruminants. Sa sensibilité n'est pas connue, en raison de la difficulté à dénombrer les *Coxiella*. Une technique mise en place à l'INRA permettrait de détecter de l'ordre de 500 bactéries par mL de lait. (29, 257)

Les amorces utilisées peuvent être dérivées du gène IS1111 codant pour la transposase (29). Au moins 19 copies de ce gène sont présentes dans le génome de *C. burnetii*. Les autres gènes cibles pouvant être employés en PCR pour l'identification spécifique de *C. burnetii* sont : le gène de la superoxyde dismutase, le gène com1 codant une protéine externe de membrane, et l'opéron de choc thermique codant 2 protéines de choc thermique (120). Le développement de la PCR en temps réel fournit des moyens supplémentaires pour la détection et la quantification (283).

Les techniques PCR sont les méthodes de choix pour la détection de *C. burnetii* dans le lait, les sécrétions vaginales, les fèces, les tiques et les poussières (29). Elles présentent néanmoins certaines limites : ADN des bactéries mortes amplifié dans les mêmes mesures que celui des bactéries vivantes, possibilité de contamination des prélèvements par l'environnement (pour les échantillons de lait notamment), manque de recul sur la sensibilité, coût élevé (257).

Un premier kit PCR contenant un témoin interne permettant de détecter la présence d'inhibiteurs, et donc d'éviter les faux négatifs, est disponible sur le marché. Sa spécificité vis-à-vis d'une dizaine de germes abortifs bactériens a été vérifiée, mais les conditions d'utilisation doivent être rigoureuses, pour éviter les faux positifs. (257)

c) *Diagnostic indirect*

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

➤ Fixation du complément

Cette microméthode de fixation à froid, non spécifique d'espèce, permet de détecter les anticorps fixant le complément dans le sérum. La FC est spécifique mais moins sensible que l'ELISA ou l'IFI (96, 225). La séroconversion est détectée plus tardivement par rapport à l'IFI ou l'ELISA, mais les anticorps FC peuvent persister pendant de longues périodes après la maladie. Ce test est encore fréquemment employé par beaucoup de laboratoires dans un grand nombre de pays, mais est progressivement délaissé au profit de l'ELISA ou de l'IFI. Cette méthode emploie souvent l'antigène de phase II préparé à partir d'un mélange de 2 souches (Nine Mile et Henzerling). En France, la FC a été standardisée (norme AFNOR NFU47-006). Des titres compris entre 1/10 et 1/40 sont caractéristiques d'une infection latente. Des titres supérieurs ou égaux à 1/80 révèlent une phase évolutive de

l'infection (215). Ces seuils sont bien adaptés au diagnostic de troupeau, mais pour un diagnostic individuel il faudrait dans l'idéal réaliser une cinétique d'anticorps (2 prélèvements à 3 semaines d'intervalle) afin de savoir si l'on se situe en début d'infection, en fin d'infection ou dans le cas d'une infection ancienne.

➤ Immunofluorescence indirecte

Cette méthode présente une sensibilité supérieure à celle de la FC. Quelques antigènes commerciaux utilisés pour le test de FC peuvent convenir, mais les antigènes (phase I et phase II) préparés pour le diagnostic chez l'homme sont préférables. (96, 225)

Les deux formes de l'infection ont comme chez l'homme des profils sérologiques différents. Des lames contenant des puits chargés d'antigènes de la phase II ou d'antigènes de la phase I et de la phase II sont disponibles dans le commerce. Les kits destinés à l'homme peuvent être adaptés en remplaçant le conjugué humain par un conjugué adapté à l'espèce animale requise (215). Ceci permet d'utiliser ce test chez des espèces autres que les ruminants, mais aucun kit spécifiquement vétérinaire n'est disponible dans le commerce en France.

La réaction est considérée comme positive si on observe une immunofluorescence spécifique à la dilution 1/160 et plus. (215)

➤ ELISA

Cette technique a une sensibilité élevée et une bonne spécificité (308). Elle est facilement réalisable dans les laboratoires possédant l'équipement nécessaire (spectrophotomètre notamment). L'ELISA tend à remplacer l'épreuve IFI et le test à la FC en tant que méthode de choix pour le diagnostic vétérinaire du fait de sa grande fiabilité. L'ELISA disponible en France permet la détection des anticorps totaux (anti phase I et II) de *C. burnetii*, et des trousse de diagnostic capable de distinguer les anticorps anti phase I de anticorps anti phase II sont en cours de développement. Les valeurs seuils de positivité sont fournies avec les trousse commerciales. (215, 257)

Cette technique est fiable pour détecter la présence d'anticorps dirigés contre *C. burnetii* dans différentes espèces animales et peut donc être utilisée pour la faune sauvage. (138)

Cf. schéma explicatif de la technique en annexe XII.

➤ Autre méthodes

Trois autres méthodes sérologiques plus anciennes ne sont plus employées pour le diagnostic courant : la technique de microagglutination (MAT), l'épreuve d'agglutination capillaire (CAT) et l'épreuve d'hémolyse indirecte (215). Ces méthodes ont longtemps été utilisées lors d'études épidémiologiques de séroprévalence.

Aucun kit commercial n'est adapté à un dépistage sérologique chez les espèces autres que les ruminants.

d) *Diagnostic de troupeau*

L'Association pour la certification de la santé animale en élevage (ACERSA) a énoncé en décembre 2006 des critères permettant de définir un cheptel cliniquement atteint de fièvre Q :

➤ Cheptel bovin

« Il y a eu au moins 2 avortements dans une période de 1 mois, ou 3 avortements sur une durée de 1 an pour des effectifs de moins de 100 vaches (pour les effectifs de plus de 100 vaches : plus de 4% de vaches ayant avorté dans l'année).

ET

- Soit 2 résultats d'analyse PCR quantitative supérieurs à la valeur seuil ;
- Soit 1 résultat PCR supérieur à la valeur seuil et une séroprévalence intra-troupeau supérieure à 50% sur un échantillon de 6 animaux.

Lorsque (...) dans la première série d'analyses la séroprévalence est inférieure à 50%, on réalisera une seconde série, sur les mêmes animaux, 3 semaines plus tard pour juger de l'évolution du cheptel. »

➤ Cheptel ovin ou caprin

« On est en présence d'un épisode d'avortements essentiellement en fin de gestation et/ou de mises bas prématurées, naissances d'animaux chétifs ou mort-nés.

ET

- Soit 2 résultats d'analyse PCR quantitative supérieurs à la valeur seuil ;
- Soit 1 résultat PCR supérieur à la valeur seuil et une séroprévalence intra-troupeau supérieure à 50% sur un échantillon de 10 animaux. »

Les PCR sont réalisées sur prélèvements issus d'animaux ayant avorté depuis moins de 8 jours. Il s'agit exclusivement d'écouvillons de mucus vaginal ou de placenta, et/ou de prélèvement de placenta et/ou d'avorton (rate, foie, poumon ou contenu stomacal). Pour les petits ruminants, la réalisation de 2 PCR quantitatives doit être faite par le laboratoire à partir de 2 à 6 prélèvements, lesquels pourront être analysés en mélange.

Pour les tests sérologiques, il est recommandé d'utiliser un kit ELISA utilisant des antigènes d'une souche de *Coxiella* isolée de ruminants domestiques.

Cette démarche diagnostique permet d'identifier les cheptels les plus à risque en terme de santé animale et publique vis-à-vis de la fièvre Q, et qui seront la cible d'un plan de maîtrise de l'infection.

On considère que les autres cheptels représentent des cas où le troupeau dans sa globalité ne présente pas de risque justifiant la mise en œuvre de mesures lourdes de réduction de l'excrétion. Ces cas peuvent néanmoins justifier des mesures personnalisées à l'initiative du vétérinaire et de l'éleveur. (300)

4) Prophylaxie

a) *Prophylaxie sanitaire*

➤ Défensive

En milieu sain, il s'agit de la prise de précautions lors des introductions ou mélanges d'animaux (par dépistage des animaux introduits, quarantaine et transport direct, insémination artificielle préférée à la monte naturelle), précautions vis-à-vis des élevages voisins (double-clôture afin d'empêcher les contacts directs entre animaux d'élevages différents), précautions vis-à-vis des autres vecteurs (séparation des différentes espèces, désinfection des matériels en commun, utilisation d'insecticides). Ces mesures ne sont cependant pas généralisables en élevage, du fait de l'absence de connaissance préalable du statut d'un élevage, et du coût important pour une efficacité très limitée. (257)

➤ Offensive

Il s'agit de la réforme des animaux excréteurs (moyen très contraignant et onéreux, qui ne présente d'intérêt que s'il est associé à des mesures défensives rigoureuses) et du renforcement des mesures générales d'hygiène (prise de précautions lors des mises bas, destruction des placentas par incinération ou équarrissage, inactivation des fumiers et lisiers...). (257)

La fermentation naturelle des fumiers provoque une augmentation de la température à l'intérieur du tas de l'ordre de 50°C les premiers jours. Le compostage permet d'obtenir une température d'au moins 50°C (jusqu'à 70°C) les quelques jours suivant le brassage, et un second brassage permet de maintenir la température au-dessus de 50°C pendant 3 à 4 semaines. Le brassage autorise une augmentation de la température dans toutes les parties du fumier. Ce procédé permet une destruction rapide (en quelques jours) des salmonelles, même sans brassage initial, mais n'a pas été testé pour *C. burnetii*, qui est reconnue plus résistante. De plus, le brassage n'est pas recommandé pour un fumier contaminé par *C. burnetii* du fait d'un risque de dispersion de la bactérie par aérosols. Dans les lisiers, la fermentation naturelle offre une destruction plus lente (destruction des salmonelles en deux mois sans adjonction de lisier frais). (112, 169, 180, 257)

L'inactivation chimique de *C. burnetii* à base de cyanamide calcique à 0.6% est possible mais surtout appropriée au lisier, dont la nature liquide permet un traitement homogène. Pour le fumier il faudrait réaliser un mélange, ce qui demande du temps et présente encore une fois un risque de dispersion des bactéries par aérosols. (257)

En pratique, l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) recommande les actions suivantes :

- Pour le lisier : traitement chimique (pas de risque d'aérosolisation) ;
- Pour le fumier dans les bâtiments d'élevage : le fumier doit être curé hors des bâtiments. En parallèle un traitement chimique avec mélange, ou l'aération (traitement thermique), doivent être réalisés (pas de risque d'aérosolisation supplémentaire) ;
- Pour le fumier déjà curé et stocké à l'extérieur des bâtiments d'élevage : le risque d'aérosolisation est plus important puisqu'il faut mélanger/composter le fumier « au repos ». D'autres solutions peuvent alors être envisagées telles qu'incinérer le fumier

(mais il y a risque d'aérosolisation au moment du chargement/déchargement et du transport) ou le recouvrir d'un désinfectant chimique en surface et le maintenir sous une bâche avant utilisation. (257)

Enfin, l'épandage devrait dans l'idéal être réalisé à distance des habitations et sur des surfaces qui ne sont pas destinées à accueillir des animaux d'élevage dans les mois qui suivent. Le traitement des fumiers et lisiers ne doit toutefois pas se faire au détriment des normes agronomiques et environnementales. (257)

b) Prophylaxie médicale

➤ Antibiotiques

En médecine vétérinaire, seules les oxytétracyclines sont utilisées. L'oxytétracycline injectable en formulation longue action (TERRAMYCINE® Longue Action) est considérée comme l'antibiotique de choix, bien que peu de travaux aient confirmé son efficacité sur l'excrétion de *C. burnetii*. Le traitement n'empêche pas l'excrétion, mais il peut dans certaines circonstances la réduire ou réduire les conséquences cliniques de l'infection. (257)

Plusieurs protocoles pourraient présenter un intérêt, mais aucun d'entre eux n'a à ce jour scientifiquement et entièrement démontré son efficacité. Ainsi, lors d'une enzootie d'avortements à fièvre Q, un traitement préventif peut être instauré sur les brebis gestantes afin de diminuer le risque d'avortement, sur la base d'oxytétracycline injectable, utilisée à 10 mg/kg de poids vif et à renouveler tous les 7 à 20 jours jusqu'à la mise bas (230). Chez les vaches, des injections répétées d'oxytétracycline chez les animaux non vaccinés, avec une fréquence dépendant de l'intensité de l'infection et des résultats sérologiques, semble réduire le risque d'avortement, le nombre et l'intensité des métrites et la morbidité chez les veaux selon certaines études (62). Cependant, pour des raisons économiques, les traitements sont généralement limités à une ou deux injections en fin de mise bas, ce qui est insuffisant pour supprimer l'excrétion dans le placenta, les sécrétions vaginales ou le lait (257).

Dans l'attente d'études plus poussées, le recours à cet antibiotique est surtout préconisé pour diminuer l'excrétion lors d'épisodes abortifs dans l'élevage (deux injections de TERRAMYCINE® Longue Action à 20mg/kg à 15 jours d'intervalle dans le dernier mois de gestation) ou au tarissement pour des excrétions persistantes dans le lait. (257)

➤ Vaccins

De nombreuses expérimentations ont été réalisées chez la souris, le cobaye et les ruminants domestiques pour évaluer l'effet de différents vaccins : vaccins constitués de bactéries entières phase I ou II inactivées au formaldéhyde, de fractions de bactéries phase I ou II inactivées au formaldéhyde et extraites avec du chloroforme-méthanol, de différentes fractions du LPS phase I ou II, ou de protéines des membranes externes. Les bactéries en phase II pénètrent plus facilement dans les cellules que celles en phase I, mais elles ne peuvent pas se multiplier dans les monocytes et les macrophages et ne résistent pas aux défenses de l'animal, elles sont donc rapidement éliminées (256). La formation d'anticorps est faible et irrégulière et leur persistance est limitée (62). De plus, les anticorps contre le LPS en phase II protègent mal contre la phase I (256). Les vaccins phase II sont ainsi 100 fois moins efficaces contre la colonisation de la rate de souris que les vaccins phase I (100).

Il apparaît chez la chèvre que le vaccin phase I réduit efficacement la fréquence des avortements, la durée de l'excrétion et la quantité de bactéries excrétées, alors que le vaccin phase II n'a aucun effet. Ces résultats demanderaient cependant à être confirmés chez les bovins et les ovins. (257)

Actuellement, deux vaccins sont disponibles sur le marché vétérinaire français. Un vaccin phase II (Chlamyvac[®] FQ, vaccin inactivé protégeant également contre la chlamydie) et un vaccin phase I (Coxevac[®], vaccin à antigènes purifiés dont l'autorisation temporaire d'utilisation est valable jusqu'au 02/05/2008). Une étude a récemment comparé la protection offerte par les deux vaccins. Deux mois avant la mise à la reproduction, 17 chèvres ont été vaccinées avec le vaccin phase I, 16 avec le vaccin phase II et 14 n'ont pas été vaccinées. A 84 jours de gestation, les chèvres ont été infectées en sous-cutané par 10⁴ *C. burnetii*. Le vaccin phase I a permis de réduire de façon importante les avortements et l'excrétion de la bactérie dans le lait, les sécrétions vaginales et les fèces, tandis que le lot vacciné par le vaccin phase II n'a pas montré de différence avec le lot témoin. (15)

Pour le Coxevac[®], le fabricant recommande une vaccination des animaux de plus de 3 mois par 2 injections de 2 mL à 3 semaines d'intervalle chez les ovins et caprins, et 2 injections de 4 mL à 3 semaines d'intervalle chez les bovins. Ce vaccin semble diminuer l'excrétion, et les premiers résultats, encourageants, devraient être confirmés dans les mois à venir. (7)

Aujourd'hui, aucun vaccin n'empêche totalement l'excrétion. Le recours à la vaccination permet uniquement de diminuer les conséquences économiques de la maladie et de limiter la transmission de l'agent au sein de l'élevage. La vaccination d'un troupeau doit donc être associée à d'autres mesures de prophylaxie sanitaire adaptées.

5) Réglementation française

En matière de réglementation française, la fièvre Q n'est pas une maladie à déclaration obligatoire, bien qu'elle figure sur la liste des maladies notifiables à l'OIE.

La commercialisation du lait cru de vache destiné à la consommation humaine n'est autorisée que s'il provient d'une exploitation n'ayant pas eu de signes cliniques de fièvre Q depuis au moins un an (en vertu de l'arrêté ministériel 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). (249)

De plus, lorsque leur cheptel est atteint de fièvre Q, les fabricant de fromages au lait cru titulaires d'une marque de salubrité communautaire doivent suivre les consignes suivantes :

- « 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. Ce peut être le cas notamment si un lien épidémiologique est soupçonné entre la consommation de produits et des cas humains de fièvre Q ».

Ces obligations suivent l'arrêté ministériel du 18 mars 1994 relatif à l'hygiène de la production et de la collecte du lait, modifié par la note de service DGAL/SDHA/N97/N° 8019 du 10 février 1997 modifiée par la note de service DGAL/SDSSA/N2003-8012 du 22 janvier 2003 modifiée par la note de service DGAL/SDSSA/N2004-8055 du 10 février 2004 et par la note de service DGAL/SDSSA/N2007-8151 du 20 juin 2007. (249)

En infection naturelle, la fièvre Q entraîne chez les **ruminants domestiques** essentiellement des **troubles de la reproduction** : avortements, mises bas prématurées, mortinatalité, métrites, naissance de jeunes chétifs...

Les diagnostics de choix sont aujourd'hui l'amplification **PCR**, l'**ELISA** et l'**IFI**, bien que la FC et l'observation directe après coloration restent utilisées.

La prophylaxie s'appuie sur des mesures d'hygiène générale, et peut justifier dans certains cas le recours à des **antibiotiques** ou à de **vaccins** (anti phase I de préférence). Ceux-ci réduisent les conséquences économiques de la maladie mais **n'empêchent pas l'excrétion** (néanmoins, ils peuvent parfois la réduire).

La réglementation française interdit la mise sur le marché de lait cru de vaches provenant d'une exploitation atteinte de fièvre Q, ainsi que de fromage au lait cru issu du lait d'un animal ayant avorté.

C. La fièvre Q chez les autres animaux

1) En infection expérimentale

L'infection à *C. burnetii* peut être induite chez un grand nombre d'espèces animales de laboratoire telles que les souris, rats, lapins, cobayes et singes. L'infection peut être complètement asymptomatique, entraîner de la fièvre et la formation d'un granulome, ou être mortelle. (201)

Chez la souris, l'infection semble plus sévère chez les mâles que chez les femelles (243). La maladie se manifeste par de la léthargie, un poil ébouriffé et parfois la mort. L'anatomopathologie révèle des lésions granulomateuses pulmonaires, hépatiques, spléniques (avec splénomégalie) et pulmonaires apparaissant une à deux semaines post-infection (214). La voie d'administration influe directement sur les lésions (et donc sur les symptômes) : les lésions de voies respiratoires et des poumons sont plus marquées après infection par voie intranasale, tandis que l'inoculation par voie intrapéritonéale (censée mimer la contamination par voie digestive) entraîne principalement les lésions hépatiques et spléniques (155, 191).

Les cobayes sont très sensibles à l'infection et développent de la fièvre 5 à 8 jours après inoculation par voie intrapéritonéale (96, 320). Comme chez la souris, la voie de contamination détermine les signes cliniques observés (214). Les cobayes porteurs d'une lésion valvulaire développent également une endocardite après inoculation de 10^2 unités infectieuses (UI) par voie intrapéritonéale (156), voire une myocardite lorsque l'on augmente la taille de l'inoculum à 10^5 UI (155).

Les animaux infectés ne développent jamais d'endocardite spontanée, quelle que soit la souche utilisée. Quatre modèles d'endocardite à fièvre Q ont été développés sur des souris immunodéprimées (18), des souris gestantes (282), des lapins avec un cathéter

intracardiaque (211) et des cobayes dont les valves cardiaques avaient été endommagées par électrocoagulation (156).

2) En infection naturelle

La plupart des espèces animales semblent être réceptives à la bactérie et capables d'excréter, mais non sensibles. Cependant, peu de chercheurs se sont intéressés à l'expression clinique de la maladie chez les espèces autres que les ruminants domestiques.

Quelques études révèlent néanmoins des symptômes chez les chiens (bronchopneumonie, fièvre, diarrhée hémorragique, mortalité), les chevaux (gastroentérite, rhinite catarrhale, conjonctivite, troubles pulmonaires) ou les oiseaux domestiques (faiblesse, perte de poids) (50), et une placentite observée chez un veau marin a pu être reliée à la présence de la bactérie (161).

Les **modèles animaux** sont d'une grande utilité dans les études expérimentales visant à mieux connaître la fièvre Q. Les espèces les plus utilisées sont la **souris** et le **cobaye**.

Les **espèces domestiques non ruminantes** et les **espèces sauvages** sont la plupart du temps **réceptives** et **capables d'excréter** mais **non sensibles**.

IV. Epidémiologie

A. Epidémiologie descriptive chez l'homme

1) Incidence de la fièvre Q

En 1955, la fièvre Q avait été identifiée dans 51 pays répartis sur les 5 continents (214). En 1990 la maladie s'était étendue au Nigéria, en Tanzanie, en Arabie Saoudite, en Colombie, en Uruguay, en Finlande, en Irlande et en ex-Tchécoslovaquie (146). Aujourd'hui la répartition de la maladie est mondiale (260). Les pays d'Europe du Nord semblent moins touchés (171), et la Nouvelle-Zélande est le seul pays indemne (106, 148). La maladie sévit essentiellement dans les pays où les bovins, ovins et caprins sont nombreux. A l'échelle d'un pays, ce sont les zones rurales où l'élevage de petits ruminants est pratiqué qui sont les plus touchées (243).

La fièvre Q ne faisant pour la plupart des pays pas partie des infections humaines à déclaration obligatoire, la connaissance de l'épidémiologie mondiale repose essentiellement sur des enquêtes menées lors d'investigations d'épidémies chez l'homme ou l'animal et sur les données issues des laboratoires de santé publique ou des Centres nationaux de référence. Ainsi, la maladie paraît surtout présente dans les zones où travaillent les rickettsiologues. (201)

Quelques pays possèdent cependant un système de surveillance de la maladie. La Belgique et les Pays-Bas ont deux systèmes de surveillance : la déclaration obligatoire faite par les médecins et un système de notification par les laboratoires. En Belgique, les cas de fièvre Q sont compris dans les déclarations de rickettsioses. L'Angleterre, le Pays de Galles, l'Ecosse et l'Espagne recueillent des données sur la fièvre Q uniquement par l'intermédiaire de rapports de laboratoires. L'Allemagne a un système de déclaration obligatoire spécifique pour la fièvre Q. L'Italie et le Portugal possèdent un système de déclaration obligatoire pour

toutes les affections rickettsiales, incluant la fièvre Q. Enfin, à Chypre la maladie fait l'objet d'un système d'épidémiosurveillance au point de vue vétérinaire et humain. (12, 170)

L'incidence réelle de la fièvre Q est difficile à estimer du fait de son polymorphisme clinique et du caractère souvent fruste du tableau clinique. En France métropolitaine, des cas de fièvre Q surviennent sur l'ensemble du pays, mais la maladie est principalement diagnostiquée dans le sud, près de Marseille. Ceci pourrait être relié à l'importance de l'élevage ovin dans cette région, mais également à l'influence de la présence du CNR à Marseille (201). La plupart des cas de fièvre Q restant non diagnostiqués, différents calculs ont tenté d'approcher l'incidence annuelle de la maladie, en se basant sur des études de séroprévalence et le temps de persistance des anticorps, sur le nombre de cas hospitalisés à Marseille, sur le nombre de cas diagnostiqués au CNR de Marseille (170 cas par an en moyenne sur la période 1998-2003), et sur des études de séroprévalence menées chez les femmes enceintes. Ces données permettent d'estimer l'incidence annuelle de l'infection entre 0.1 et 1 cas par an pour 1000 habitants (257), ce qui corrobore le chiffre publié de 0.5 ‰ (291). Dans cette hypothèse, le nombre annuel d'infections en France serait compris entre 6 000 et 60 000, soit de 2 400 à 24 000 cas symptomatiques et de 120 à 1 200 hospitalisations (257). L'incidence des endocardites à fièvre Q est quant à elle estimée à 1 cas pour 1 million d'habitants par an (291).

2) Séroprévalence de *C. burnetii*

Les séroprévalences sont très variables selon le pays, l'année et même la région au sein d'un pays. Ainsi par exemple au Maroc, selon deux études, la séroprévalence serait de 1% à Casablanca et de 18.3% à Fez (175). Aucune publication internationale ne concerne les pays voisins de la Guyane française.

En France métropolitaine, 4 à 5% en moyenne des donneurs de sang sont séropositifs (291). Il est important de souligner que ces chiffres ont été obtenus à partir d'une étude sérologique réalisée sur les dons de sang effectués à Marseille. Les séroprévalences étant plus élevées dans le sud du pays, dans les zones d'élevage ovin et caprin, ce chiffre surestime sans doute la séroprévalence réelle de l'ensemble de la population française. La séroprévalence la plus importante a été retrouvée en 1983 dans les Alpes, où 30% des habitants d'un village étaient séropositifs (41).

3) Caractéristiques des patients

Le sexe, l'âge et la catégorie socioprofessionnelle des patients varie selon la zone géographique et les modes de transmission et réservoirs impliqués. Ainsi dans les zones où le réservoir principal est constitué par les ruminants (la plupart des pays européens, la Californie, l'Australie), la maladie survient principalement parmi la population active de la tranche 30-60 ans, et plus fréquemment chez les hommes (201). Dans les zones où le mode de transmission principal implique les chattes gestantes (Nouvelle-Ecosse), le sexe ratio est de 1 (189).

4) Formes épidémiologiques et répartition temporelle

Chez l'homme, la maladie sévit sous la forme de cas sporadiques, avec des zones d'endémie⁴ (292). Des épidémies peuvent également survenir, qui se présentent la plupart du temps sous forme d'anadémies⁵, telle que la contamination en mars 2007 de 33 étudiants vétérinaires et 2 professeurs lors de la visite d'un élevage ovin en Slovénie (235).

Certains auteurs estiment que lorsque la fièvre Q est présente depuis longtemps dans une région, les cas symptomatiques ne s'expriment que chez des personnes nouvellement arrivées, qui jouent le rôle de révélateurs de l'infection, les autres personnes étant immunisées naturellement. (35)

En France, la plupart des cas surviennent de mars à juin, ce qui coïncide avec la saison d'agnelage. Cependant, une telle augmentation saisonnière n'est pas notée en octobre au moment de l'agnelage d'automne (260, 291). Le pic de printemps pourrait alors être également expliqué par l'augmentation des abattages d'agneaux à l'occasion des fêtes de Pâques et de l'Aïd-el-Kebir, un grand nombre d'entre eux étant réalisés en dehors des abattoirs dans des conditions qui favorisent la contamination (294). De plus, à cette époque de l'année les vents sont forts, ce qui propage les aérosols infectieux des zones d'élevage vers les populations urbaines (295).

La fièvre Q est une **maladie présente dans le monde entier, hormis en Nouvelle-Zélande**. Son **incidence est mal connue** du fait de son caractère polymorphe et de son absence de statut réglementaire dans la plupart des pays.

Les **séroprévalences** obtenues par enquête sont excessivement **variables**, de même que les caractéristiques des patients atteints.

En **France**, on estime que **4 à 5 % des donneurs de sang sont séropositifs**, et que 6 000 à 60 000 personnes contractent chaque année la maladie.

La fièvre Q sévit sous **forme sporadique** avec des **zones d'endémie** et la survenue possible d'**épidémies** (les mécanismes de transmission étant ceux d'une **anadémie**). En France, la plupart des cas surviennent au moment de la saison d'agnelage, de **mars à juin**.

B. Epidémiologie descriptive chez l'animal

1) Incidence de la fièvre Q

Chez l'animal, l'incidence clinique de la fièvre Q est souvent approchée par l'incidence de la fièvre Q abortive. En effet, l'avortement est un signe fréquent de fièvre Q chez toutes les espèces de rente, ce signe est facilement visible et économiquement pénalisant, et les avortements des ruminants domestiques font parfois l'objet, comme en France, d'un encadrement réglementaire. (257)

Le seul pays pour lequel l'incidence de la fièvre Q est bien connue est Chypre, qui a développé un système d'épidémiosurveillance de la maladie, d'abord basé sur une surveillance active de la fièvre Q dans les régions à haut risque, puis sur une surveillance passive et active sur l'ensemble du pays. Ainsi en 2004, la taille du cheptel était estimée à

⁴ Situation où l'incidence d'une maladie reste stable au cours de périodes successives. (299)

⁵ Chez l'homme, maladie non contagieuse pouvant être contractée à partir d'une source commune. (299)

180 000 chèvres, 190 000 moutons et 4 000 bovins. Durant cette année, 100 chèvres et 76 moutons ont été déclarés comme cas suspects, et seulement 8 chèvres et 4 moutons ont été sérologiquement confirmés, ce qui donne une incidence annuelle de 0.044 ‰ chez les chèvres, 0.021 ‰ chez les moutons et 0 ‰ chez les bovins. Pour la même année l'incidence chez l'homme était de 0.16 ‰ (0.32 ‰ en zone rurale). (170)

D'après l'Office international des épizooties (OIE), au 01/08/07, les pays dont le cheptel était officiellement atteint de fièvre Q clinique étaient les suivants : Allemagne, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Canada, Danemark, France, Israël, Jordanie, Pays-Bas, Territoire autonomes de Palestine, Pologne, Suisse, Taïwan, Tunisie, Royaume-Uni, Uruguay. Au Chili, en Croatie, en Espagne, aux Etats-Unis et en Grèce, la maladie était restreinte à certaines zones ou régions. L'Australie et Chypre déclaraient des traces de l'infection sans maladie clinique, et un foyer non contrôlé persistait en Argentine. (216)

Ci-dessous un tableau récapitule les foyers de fièvre Q répertoriés en Europe par l'OIE entre 2002 et 2006. Les cases vides peuvent correspondre à une absence de cas de fièvre Q, à une sous-déclaration ou à une absence de déclaration, de nombreux pays n'ayant pas encore fait parvenir à l'OIE les rapports correspondants à 2006.

Tableau II : foyers de fièvre Q répertoriés en Europe par l'OIE entre 2002 et 2006. D'après OIE Interface WAHID et Handistatus II. (216)

Pays	Espèces infectées	Nombre de foyers					Total
		En 2002	En 2003	En 2004	En 2005	En 2006	
Allemagne	Bovins	99	204	128	111		559
	Ovins	6	5	4			
	Caprins		2				
Bosnie-Herzégovine	Bovins	34	14	39	46	26	183
	Ovins		6	10			
	Caprins		6	1			
	Ovins/caprins			1			
Bulgarie	Bovins	26	17	29	39	19	186
	Ovins	22	6	13			
	Caprins	7		8			
Croatie	Bovins				11	5	52
	Caprins		1				
	Ovins		25	10			
Espagne	Bovins			1	1	3	3
	Ovins						
	Ovins/caprins			1			
Grèce	Bovins		1		7	7	45
	Ovins		1	6			
	Caprins		4	2			
	Ovins/caprins	17					
Hongrie	Bovins		7	1			13
	Ovins		3	1			
	Caprins		1				
Italie	Caprins	1					1
Pays-Bas	Bovins				1		1
Pologne	Bovins	4	2	4	6	2	18
Serbie et Monténégro	Ovins	1					1
Slovaquie	Bovins	2	2	2			7
	Ovins			1			
Suisse	Bovins	26	37	25	39	70	226
	Ovins	3	5	1			
	Caprins	2	4	14			

Il faut conserver à l'esprit qu'encore aujourd'hui de nombreux pays ne déclarent pas tous leurs cas, ou n'investiguent pas systématiquement les avortements suspects. Ainsi en Guyane française par exemple, le maillage vétérinaire ne permettant pas d'effectuer des prélèvements lors d'avortements dans des zones reculées, ceux-ci ne sont pas investigués.

En France métropolitaine, un bilan des avortements infectieux déclarés entre 1976 et 1981 dans le sud-est révélait 1.9% d'avortements imputables à *C. burnetii* chez les ovins, et 5.5% chez les caprins (260). Dans des enquêtes réalisées entre 1993 et 1996 sur les avortements bovins des départements de la Côte-d'Or, des Côtes-d'Armor, de la Loire-Atlantique et de la Manche, la fièvre Q fut diagnostiquée de manière certaine dans respectivement 0.5%, 1.1%, 3.8% et 2.3% des avortements (28). Dans la région Poitou-Charentes, la fièvre Q a été signalée à plusieurs reprises comme la première cause infectieuse abortive chez les caprins, avant la chlamydie et la toxoplasmose (260).

Le nombre d'études concernant l'incidence de cette maladie en France est faible, et cette étiologie n'est pas toujours recherchée lors d'avortements (cela n'est obligatoire que dans certains départements). De plus, les méthodes de prélèvement varient d'un département à l'autre, et les résultats obtenus ne sont pas comparables du fait de la variété des méthodes d'analyse utilisées et de l'absence de standardisation (il n'existe pas de laboratoire vétérinaire de référence) (257). Enfin, aucune étude ne s'est intéressée à son incidence chez les carnivores domestiques, ou chez d'autres animaux. La présence de la fièvre Q sur le territoire est donc d'avantage révélée par sa prévalence chez l'homme

2) Prévalence de l'infection à *C. burnetii*

La prévalence de l'infection est généralement approchée par la séroprévalence de *C. burnetii*. Quelques rares études se sont cependant attachées à étudier la prévalence du portage de la bactérie par le biais d'enquêtes PCR ou par isolement, chez des animaux asymptomatiques. Ainsi par exemple au Japon, 8% de 50 bovins testés hébergeaient *C. burnetii* dans leur glande mammaire (296), et il s'agissait de 5% de 359 animaux en Suisse (99).

Au Japon, 41% de 41 oiseaux domestiques démontraient une amplification PCR, et 22% de 167 oiseaux sauvages (une tendance à une prévalence plus élevée ayant pu être notée chez les oiseaux vivant ou se nourrissant à proximité de bétail infecté) (297).

Enfin, aux Etats-Unis aucun chat de refuge sur 50, mais 8% de 47 chats domestiques testés étaient positifs à *C. burnetii* en PRC (écouvillons vaginaux ou biopsies de l'utérus) (46).

3) Séroprévalence de *C. burnetii*

Comme chez l'homme, la séroprévalence des animaux à *C. burnetii* est très variable, selon le pays, la région et l'année. Rajoutons à cela des variations liées à l'espèce, à l'unité utilisée dans l'enquête (unité troupeau ou individuelle) et aux tests employés (de la fixation du complément de qualité médiocre à l'ELISA ou IFI de sensibilité et spécificité supérieures) et nous comprendrons qu'il est difficile de déterminer le statut d'un troupeau, d'une région, d'un pays, ou d'effectuer de quelconques comparaisons.

a) Chez les espèces domestiques

La majorité des études de séroprévalence effectuées chez les animaux concerne les espèces domestiques. Ces études sont parfois utilisées pour estimer la prévalence de la maladie, mais tous les animaux séropositifs n'ont pas présenté de fièvre Q clinique, et un animal séropositif n'est pas nécessairement excréteur.

Le tableau suivant récapitule par pays les séroprévalences extrêmes publiées pour les espèces domestiques, en unité individuelle. Le détail des différentes études pour les bovins, ovins, caprins, chiens et chats est disponible en annexe I à V.

Tableau III : bilan pour les espèces animales domestiques des enquêtes de séroprévalence de *C. burnetii* publiées.

	Bovins	Ovins	Caprins	Chiens	Chats	Autres
Afrique du Sud (111, 197)	8%				2%	
Albanie (54)	8%	10%	10%			
Allemagne (159, 319)	8 %	1%				
Bosnie-Herzégovine (284)	2%	2 à 12%	0%			
Bulgarie (195)	10%	20%	10%	59%		6% (volaille)
Canada (77, 115, 119, 183)	24%	3 à 41%	3 à 17%	0%	19 à 24%	
Corée (151)					9%	
Côte d'Ivoire (33)				8%		
Croatie (236)	16%			26%		
Espagne (287)	18%		77%			
Etats-Unis (66, 193, 206, 263, 317)	3 à 38%	10 à 16%	24 à 42%	48 à 66%	9%	26% (chevaux)
France (métropole et DOM-TOM) (33, 98, 101, 257)	1 à 15%	0 à 20%	0 à 12%	0 à 12%	0%	0% (porcs, Guyane)
Inde (140, 247, 321)	20 à 30%	17 à 40%	10 à 40%	14%		13% (volaille) 15% (porcs)
Italie (21, 45, 194)	4 à 22%	45 à 53%		1%		
Japon (124, 151, 297, 323)	29 à 47%				14 à 32%	2 à 6% (volaille) 0% (porcs)
Malawi (279)	5%					
Mexique (266)	10 à 28%	40%	35%			
Nigeria (3)	41 à 60%					
Oman (272)		100%	52%			
Pays-Bas (121)	21%	3 %	1%	0%	0%	
Pologne (301)	3 à 26 %	2 à 8%				
République de Centrafrique (213)	14%					
République Tchèque (167, 168)	0 à 44%	0%		12%		
Sénégal (33)				12%		
Sri Lanka (277)				59%		
Tanzanie (127)	13%	17%	14%			
Trinidad (5)		0%	0%			1% (volaille) 11% (porcs)
Turquie (58)	6%	10%				
Ukraine (89)	2%	6%	6%			
Zimbabwe (147, 197, 253)	39 à 41%		10%	15%	13%	

Plusieurs études se sont également attachées à la recherche d'Ac (par ELISA, FC ou CAT) sur lait individuel ou de tank, comme aux Etats-Unis ou en 1960 62% des troupeaux de l'Illinois testés (182/293) étaient positifs (92), de même qu'en 1969 99% des troupeaux testés du comté de Los Angeles (266/268) (107).

b) Chez les espèces sauvages

Des traces sérologiques de la circulation de *C. burnetii* ont été trouvées dans pratiquement toutes les espèces où elles ont été recherchées. Le tableau suivant récapitule les résultats des différentes études sérologiques publiées.

Tableau IV : bilan pour les espèces sauvages des enquêtes de séroprévalence de *C. burnetii* publiées.

Pays	Espèce	Test utilisé	Séroprévalence	Séropositifs/ effectif total
Bulgarie (195)	Mouflon	FC, IFI, culture, observation directe	7%	Sur plusieurs milliers
	Renard		7%	
	Pie bavarde		27%	
	Pigeon ramier		11%	
Canada (184)	Lièvre d'Amérique	Sérologie non précisée (NP)	45%	10/22
Croatie (174)	Ours	FC	9%	2/22
Emirats Arabes Unis (6)	Dromadaire	FC	8%	Non précisé
Etats-Unis (31, 60, 254, 317, 324)	Cerf-mulet des montagnes Rocheuses	ELISA	10%	14/143
	Cerf-mulet du nord		0%	0/47
	Cerf-mulet de Californie		4%	1/26
	Ours noir	FC	6%	13/210
	Coyote + renard	Sérologie NP	63%	
	Cerf axis	MAT	66%	57/86
	Daim	MAT	32%	21/66
	Cerf à queue Noire	Sérologie NP	57%	
	Mouflon	FC	80%	12/15
	Rongeurs sauvages (15 espèces)	MAT	3%	21/759
Oiseaux (33 espèces)	MAT	20%	118/583	
France (Guyane) (101)	Rat épineux	IFI	15%	4/26
	Souris domestique		0%	0/58
	Rat noir		0%	0/17
	Opossum gris		11%	4/36
	Opossum commun		25%	1/4
	Autres marsupiaux		0%	0/2
	Chiroptères		0%	0/86
	Hirondelle		1%	1/69
	Crapaud		0%	0/21
	Leptodactyle		0%	0/20
	Autres batraciens		0%	0/6
	Hirondelle		1%	1/64
Iles du Cap Vert (38)	Rat noir + souris	Sérologie NP	44%	155/350
Inde (321, 322)	Noctuelle	MAT	17%	1/6
	Rat		14%	3/21
	Musaraigne		4%	1/24
	Chauve-souris		14%	2/14
	Serpent		30%	7/23
	Mainate		27%	19/69
	Pigeon		9%	1/11
	Hirondelle		3%	6/200
Perroquet	23%	13/56		
Iran (22)	Pigeon sauvage	Sérologie NP	8%	12/152

Japon (85,297)	Ours noir japonais	ELISA	78%	28/36
	Cerf d'Hokkaido		69%	42/61
	Lièvre du Japon		63%	5/8
	Cerf du Japon		56%	40/72
	Singe du Japon		28%	15/54
	Ragondin		13%	4/32
	Sérow japonais		0%	0/117
	Rat		0%	0/54
	Chien viverrin		0%	0/37
	Cochon sauvage		0%	0/30
	Civettes palmistes à masque		0%	0/10
	Corneille noire	MAT	37%	Sur 863 oiseaux au total
	Corbeau de Levaillant		35%	
Caille japonaise		3%		
Canard musqué		3%		
Pologne (285)	Bison sauvage	Sérologie NP	77%	36/47
République Tchèque (125)	Chevreuil	MAT	6%	2/33
	Cerf élaphe		25%	6/24
	Daim		50%	2/4
	Mouflon		100%	2/2
	Sanglier		6%	2/32
Lièvre	0%	0/23		
Royaume-Unis (309)	Rat sauvage	Sérologie NP	7 à 53%	3 groupes, sur 127, 98, 88
Tanzanie (127)	Antilope bubale de Coke	FC	44%	4/9
	Topi		38%	5/13
	Babouin		20%	2/10
	Gazelle de Thomson		15%	5/33
	Impala		15%	15/102
Gnou	9%	11/125		

D'autres espèces ont également démontré la présence d'anticorps contre *C. burnetii* sans que des séroprévalences ne soient disponibles (tortues, chameaux, buffles d'eau...), et *C. burnetii* a pu être isolée de façon ponctuelle chez des lapins sauvages, buffles d'eau, rats, souris... (20)

4) Formes épidémiologiques et répartition temporelle

Chez l'animal, à l'échelle individuelle dans un troupeau infecté, la maladie sévit avec un caractère enzootique. A l'échelle troupeau, l'infection varie de sporadique à enzootique⁶ selon les pays. (78)

Au sein d'un troupeau, les contaminations s'effectuent principalement pendant les périodes de mise bas (260, 261), et l'on observe parfois un caractère cyclique de la maladie (cycle de 4-5 ans), notamment chez les chèvres. Ce délai pourrait représenter le temps nécessaire pour la restauration de la sensibilité du troupeau à l'infection. Lors de l'introduction de la bactérie dans un troupeau naïf, 10 à 25% des femelles gestantes avortent (83). Puis les avortements diminuent (ils deviennent inférieurs à 5% des femelles gravides) mais il y a apparition de nouveau-nés chétifs. Les nouveaux avortements ne surviennent ensuite que chez les primipares (255).

⁶ Il s'agit de l'équivalent (dans une population animale) d'une forme endémique. Chez l'animal le suffixe « -zoo » (enzootie, épizootie, anazootie...) remplace le suffixe « -dém » (endémie, épidémie, anadémie...). (299)

De même que chez l'homme, l'**incidence** de la fièvre Q est **mal connue** chez l'animal. Les **séroprévalence varient** selon l'**espèce**, la **région**, l'**année**, l'**unité** et le **type de test** utilisé.

Les **ruminants domestiques** sont les espèces qui ont été **les plus étudiées**, mais des preuves sérologiques de la circulation de la bactérie ont été trouvées dans de **nombreuses autres espèces**, domestiques et sauvages.

Au sein d'un troupeau la maladie sévit selon un mode **enzootique**. A l'échelle troupeau il s'agit d'une infection **sporadique à enzootique**.

C. Epidémiologie analytique

1) Etude de la transmission

a) *Réservoirs et animaux à l'origine des contaminations*

Le réservoir est large et inclut de nombreux mammifères domestiques et sauvages, des oiseaux, des arthropodes. *C. burnetii* a été isolée à partir de plus de 40 espèces de tiques, mais aussi à partir d'aoûtats, poux, mites, mouches, blattes, vers de farine et punaises (175)... Chaque zone géographique possède ses propres réservoirs, principaux et secondaires. Ainsi en Australie, un petit marsupial (*Isoodon torosus*) constitue le réservoir principal de la bactérie. Il reste asymptomatique, mais excrète durant une longue période, ce qui permet la contamination des tiques qui l'infectent (70). En Angleterre, ce sont les rats qui sont suspectés d'être réservoir principal, à l'origine de la contamination des chats domestiques (309).

Les ruminants domestiques restent cependant les animaux les plus fréquemment à l'origine de contaminations humaines (187), suivis par les chiens (42, 162, 183) et les chats. Ainsi en Nouvelle-Ecosse (Canada), plusieurs cas ont été décrits suite à un contact avec des chattes gestantes (152, 160, 183, 186). Il est probable que la faune sauvage ne soit en cause que dans quelques cas sporadiques ou accès épidémiques de faible importance (257).

Le tableau suivant récapitule les espèces à l'origine des principales épidémies décrites depuis 1980. Notons que ce tableau n'est pas exhaustif et ne détaille que certaines épidémies ayant touché beaucoup de personnes et dont la source est connue avec une quasi certitude. Le nombre total d'épidémies est beaucoup plus élevé. Ainsi en Allemagne, pays dans lequel les données épidémiologiques sont les plus complètes du fait du caractère obligatoire de la déclaration des cas, 40 épidémies ont été décrites entre 1947 et 1999, les moutons étant incriminés dans 24 d'entre elles, et les bovins dans 6. Le vent et le temps sec étaient des facteurs de dissémination dans 14 épidémies, et 2 épidémies étaient liées à l'infection de personnes au sein d'un laboratoire. De plus, il a été noté un décalage dans le temps (de l'hiver vers le printemps-été, ceci pouvant être mis en relation avec des saisons d'agnelage de plus en plus tardives) et dans l'espace (zones urbaines et périurbaines de plus en plus concernées) de ces épidémies au cours des cinquante dernières années. (117)

Tableau V : principales épidémies décrites de fièvre Q depuis 1980. Source : rapport AFSSA 2004 (257), complété par Porten 2006 (232), Promed digest 2007 (235), Rey 2002 (250).

Source	Année	Pays	Nombre de cas humains
Bovins	1982	Etats-Unis	25
	1996	Pologne	25
Ovins	1981	Etats-Unis	81
	1982	Royaume-Uni	14
	1983	Suisse	415
	1983	Italie	58
	1996	Allemagne	45
	1996	Allemagne	18
	1996	France	204
	2002	France	71
	2003	Allemagne	299
	2007	Slovénie	33
Caprins	1992	France	40
	1998	Slovaquie	113
	2000	Canada	62
Chiens	1996	Canada	3
Chats	1984	Canada	13
	1988	Canada	12
	1989	Etats-Unis	15
Lapins	1986	Canada	4
Pigeons	2000	France	4

Il est important de souligner également le rôle du milieu extérieur. Il s'agit d'un réservoir de grande importance épidémiologique, du fait de la résistance de la bactérie dans l'environnement. Les sols, le fumier, le lisier, la paille, le foin, la laine, les vêtements, les différents déchets animaux provenant des abattoirs ou des tanneries et les moyens de transport sont autant de réservoirs et/ou véhicules, qui jouent un rôle à la fois dans le maintien de la bactérie dans une zone donnée, dans son apparition dans des zones indemnes, et dans sa transmission, par le biais de poussières virulentes. (78, 261)

b) *Matières virulentes*

Les matières virulentes proviennent directement ou indirectement des animaux infectés. Il s'agit essentiellement du placenta et des sécrétions vaginales.

➤ Placenta et produits de mise bas

Ce sont les matières dans lesquelles la bactérie est retrouvée en plus grande quantité. Ainsi un placenta de brebis infectée peut contenir plus de 10^9 bactéries par gramme (20, 312). La bactérie peut y être retrouvée aussi bien lors d'un avortement que d'une mise bas normale, que cela soit chez la vache (172, 229), la brebis (325) ou la chèvre (182).

Les femelles n'excrètent que très exceptionnellement lors de plusieurs mises bas. (229)

➤ Sécrétions vaginales

Des infections expérimentales ont montré la présence de bactéries dans les sécrétions vaginales chez la vache (pendant au moins 110 jours après l'avortement ou la mise bas,

sans qu'une différence soit notée pour une dose infectante croissante des lots) (229, 257), la brebis (jusqu'à plus de 10 semaines après l'agnelage chez certains animaux) (30) et la chèvre (de façon continue durant 3 jours à 5 semaines, avec 10^3 à 10^8 bactéries par mL) (16).

D'autre part en infection naturelle, *C. burnetii* a été isolée des sécrétions vaginales de 13 vaches sur 61, issues d'un troupeau présentant des troubles de la reproduction. (298)

On peut estimer qu'un grand nombre de bactéries est présent dans les sécrétions vaginales dans les 2 jours après la mise bas, et qu'ensuite ce nombre chute. (260)

➤ Lait et produits laitiers

La présence de *C. burnetii* dans le lait est reconnue depuis 1948 (126). Cette excrétion est décrite comme irrégulière, intermittente, de durée variable et dépendante de l'espèce (24, 257). Il n'y a pas de lien systématique entre la survenue d'un avortement et l'excrétion ou sa durée (270). En cas de développement de métrites l'excrétion semblerait néanmoins plus durable (17). Les travaux les plus récents estiment que la concentration des laits positifs est d'environ 10 à 20 bactéries par mL (84).

Peu de travaux se sont intéressés à la survie de la bactérie dans les produits laitiers. Dans les années 60, des survies de plusieurs semaines dans des fromages à pâte molle (276), de 41 jours dans le beurre (164) et une élimination lors de l'affinage de certains fromages à pâtes dures avaient été notés (143, 144), mais ces travaux demanderaient à être reconfirmés aujourd'hui. La pasteurisation du lait permet d'éliminer la bactérie (269).

➤ Fèces et urines

Dans une infection expérimentale, des chèvres avaient excrété des bactéries dans leurs fèces dans les 20 jours suivant l'infection, pendant une durée de 40 jours en moyenne (16). Des poules infectées expérimentalement ont excrété *C. burnetii* dans leurs fèces durant quarante jours, à partir du septième jour post-infection (248). Différentes espèces animales semblent donc capables d'excréter la bactérie dans les fèces.

Une autre infection expérimentale a montré chez le chat une excrétion dans les urines pendant plus de 2 mois (88).

La charge bactérienne reste inconnue dans les fèces comme dans les urines.

➤ Sperme

Un seul travail a rapporté l'isolement de bactéries viables à partir du sperme de taureaux séropositifs. (154)

➤ Œufs

Les œufs crus provenant de volailles infectées peuvent héberger la bactérie. (281)

➤ Salive et fèces de tiques

Ces matières sont hautement virulentes, la concentration en bactéries pouvant atteindre 1000 milliards par gramme de fèces (231). L'excrétion peut persister deux ans (230).

➤ Poussières contaminées par les sécrétions animales

Ces matières infectieuses sont fréquemment à l'origine de contaminations. Il peut s'agir de particules provenant du sol d'un élevage, du fumier ou lisier en période d'épandage, de déchets d'abattage, de laine lors de tonte, de déchets et cuirs dans les tanneries, des routes de transhumance, des véhicules de transport en relation avec les activités d'élevage (260, 261)... Ces poussières peuvent être transportées par le vent sur des kilomètres et expliquent parfois l'apparition de foyers à grande distance de la source. Ainsi au Royaume-Uni (Birmingham), une épidémie a concerné en 1989 147 individus vivant en milieu urbain et n'ayant pas eu de contact direct avec des animaux. La relation a été faite avec un élevage ovin situé au vent de la zone d'épidémie, et une intensité inhabituelle du vent durant la période d'exposition (116). De même en France, la région de l'Etang de Berre (Bouches-du-Rhône) présente une incidence des cas de fièvre Q aiguë 5.4 fois supérieure à la ville de Marseille. Ceci s'explique par la situation géographique de la zone, sous le vent d'une importante plaine d'élevage. Lors de la principale période de mise bas, en octobre, le mistral souffle peu, dans un environnement humide, et un minimum de cas de fièvre Q est généré. En revanche durant l'agnelage de mars, le mistral souffle plus fréquemment et plus violemment, dans un environnement sec, et nous observons une répartition saisonnière des cas avec un pic en mai-juin (294).

Le sang durant la phase de virémie (qui pourrait chez le chat durer plus d'un mois) (88), les nœuds lymphatiques (pendant au moins 20 mois chez la vache) (229), le tissu mammaire, la peau, la rate, le foie, les poumons, les muscles, les intestins peuvent également héberger la bactérie (78), et celle-ci persiste plus de 6 mois dans les reins et organes génitaux (145). Ceci ne pose généralement pas de problème du vivant de l'animal, mais peut mener à des contaminations chez les travailleurs en abattoir, ou dans le reste de la population à partir d'aérosols provenant d'un abattoir.

c) Modes de contamination

Différentes voies de contamination peuvent être impliquées, dont l'importance dépend de l'espèce.

➤ Voie pulmonaire

Il s'agit du mode de contamination principal de l'homme, avec une relation dose-temps d'incubation (292), même si en théorie l'inhalation d'une seule bactérie peut suffire à produire la maladie (71). Les particules contaminées peuvent être inhalées lors d'un contact avec un animal infecté, à distance par transport des particules par le vent (ce qui est

favorisé par un temps sec), ou par l'intermédiaire d'un lieu contaminé, la bactérie étant très résistante dans l'environnement.

Les individus les plus exposés sont ceux qui ont des contacts professionnels avec les animaux : éleveurs, vétérinaires, marchands de bestiaux, employés d'abattoir, employés de tannerie, scientifiques expérimentant sur les ruminants... Un contact avec les animaux peut également résulter d'activités ludiques et des infections ont été décrites chez des élèves dont l'école élevait des poules et des chèvres, chez des citadins assistant à une parturition lors d'un séjour à la campagne... (87)

Les exemples de contaminations chez des individus n'ayant eu aucun contact avec les animaux sont également nombreux : étudiants visitant une ferme dans le cadre scolaire (178), promeneurs d'un parc situé à proximité d'un abattoir (52), amis jouant au poker dans une salle où une chatte mettait bas (160), personnel de laboratoires travaillant sur *C. burnetii* ou recevant des prélèvements contaminés, militaires en manœuvre ou au combat, campeurs dormant sur de la paille, citadins habitant à proximité des routes empruntées par les troupeaux en transhumance, employés d'un garage contaminés par un de leurs collègues possédant un chat et dont les vêtements étaient souillés, employés du tri postal contractant la fièvre Q en manipulant des sacs transportés dans des wagons à bestiaux... (87)

Ce mode de contamination a également pu mener de façon exceptionnelle à des contaminations interhumaines lors d'un accouchement (240) ou d'autopsies (114, 181).

Chez l'animal, il s'agit également d'un mode de transmission majeur, ce qui rend certaines pratiques d'élevage à risque pour la contamination des animaux : transhumance, élevage intensif, stabulation libre, surpopulation... (259, 260, 261)

➤ Voie digestive

Cette voie est surtout importante chez l'animal. Il s'agirait d'un mode de contamination fréquent, notamment par ingestion des produits de mise bas contaminés pour les chiens ou oiseaux (260), ingestion de litière ou d'aliments souillés pour le bétail (83), ingestion de rongeurs infectés pour les chats (309).

Chez l'homme, ce mode de contamination fait depuis longtemps l'objet de controverses. Certains auteurs considèrent que la consommation d'œufs crus (281) et de lait et produits à base de lait cru non pasteurisé est un facteur de risque (178). Une étude n'a mis en évidence aucune forme clinique ou séroconversion chez 34 volontaires ingérant du lait cru contaminé pendant un mois, tandis qu'une autre ne mettait en évidence qu'une séroconversion (27, 153). Peu de travaux se sont intéressés à la comparaison des différents modes de contamination, mais l'un d'eux avait estimé qu'il fallait 10 000 fois plus de *C. burnetii* pour contaminer la souris par voie orale que par voie péritonéale. (84)

Dans un rapport effectué en 2004 sur l'évaluation des risques pour la santé publique et les outils de gestion des risques en élevage de ruminants pour la fièvre Q, l'AFSSA avait estimé qu'il s'agissait d'un mode de contamination mineur, et que le risque engendré par la consommation d'aliments contaminés était nul à négligeable⁷. (257)

⁷ Ceci a motivé la note de service du 20 juin 2007 qui modifie la législation française pour les élevages atteints de fièvre Q.

➤ Transmission congénitale

Ce mode de transmission est surtout important chez la tique, car il assure la pérennité de l'infection, ainsi que l'augmentation de la virulence de l'agent. Chez la tique, la transmission est à la fois transovarienne et trans-stadiale. (62, 78, 146)

Chez les ruminants, la bactérie est souvent retrouvée dans certains organes du fœtus. (260)

Chez l'homme, la voie transplacentaire demeure controversée, même si quelques cas ont déjà été rapportés. (260, 261, 292)

➤ Voie percutanée

Cette modalité de transmission intervient essentiellement par le biais des tiques. Les auteurs ne sont pas tous unanimes à ce sujet. Certains estiment que le rôle des arthropodes dans l'épidémiologie de la maladie serait négligeable (83), d'autres pensent en revanche que leur rôle est prédominant dans la transmission de la maladie au sein des réservoirs animaux (146, 260). Enfin, certains pensent que leur rôle serait surtout significatif pour la transmission au sein du réservoir sauvage, notamment pour les rongeurs, oiseaux, marsupiaux et lagomorphes (295). Il est à souligner que les arthropodes, notamment les tiques, peuvent également transmettre l'agent par la voie respiratoire à partir d'aérosols de leurs déjections ou de leur salive (146, 260).

Chez l'homme, pratiquement toute la communauté scientifique s'accorde pour dire que ce mode de transmission, s'il existe, est mineur (201). En revanche, quelques inoculations percutanées accidentelles (en laboratoire notamment) ou transfusions sanguines contaminantes sont déjà survenues (13, 14).

➤ Voie transcutanée

Cette voie de contamination semble possible chez l'homme, bien qu'anecdotique. Elle surviendrait chez les gens qui manipulent les animaux infectés et entraînerait en général une infection inapparente avec séroconversion. Ainsi une contamination par voie transcutanée a été décrite chez un patient ayant écrasé une tique infectée entre ses doigts. (83, 295)

➤ Voie sexuelle

Cette voie a été démontrée expérimentalement chez la souris, et *C. burnetii* a pu être isolée à partir de sperme de taureau en infection naturelle, mais rien ne laisse aujourd'hui penser que ce mode de transmission soit d'importance. (154, 260, 261)

d) Populations à risque

En termes de populations exposées, concernant la France, il est possible de différencier trois catégories de personnes, classées ici par ordre décroissant d'intensité de l'exposition (257) :

- Les sujets en contact direct, étroit et habituel avec les ruminants (éleveurs, vétérinaires, personnel d'abattoir) : l'exposition est modérée à élevée et la probabilité d'infection est faible (une étude anglaise a ainsi montré que la séroprévalence parmi une population d'éleveurs était près de trois fois plus importante que dans une population témoin (289)) ;
- Les populations à exposition rurale directe ou indirecte (voisins d'exploitation, personnes se rendant fréquemment à la campagne, chasseurs) : l'exposition est faible à modérée, et la probabilité d'infection est faible ;
- La population générale, principalement urbaine, exposée essentiellement par les aérosols transportés à distance (ou lors du passage de troupeaux) : l'exposition est négligeable et la probabilité d'infection est négligeable.

N'oublions pas que le personnel de laboratoire travaillant sur la fièvre Q, notamment les individus manipulant des produits animaux ou humains contenant des bactéries phase I, présente un risque supérieur à la population générale de contracter la maladie. (201)

2) Facteurs de réceptivité et de sensibilité

a) Chez l'homme

L'âge pourrait tout d'abord jouer un rôle dépassant les différences d'exposition. En effet, les individus les plus atteints par la forme aiguë sont les 30-39 ans, alors que pour la forme chronique il s'agit des 60-69 ans (292). Concernant les enfants, ils sont fréquemment exposés et infectés par *C. burnetii* mais le nombre de cas cliniques rapportés est faible (178, 292), hormis au Japon où la séroprévalence de *C. burnetii* chez les enfants atteints de pneumonie atypique est très élevée (146). Ainsi les enfants de 11 à 14 ans ont un risque douze fois plus élevé de présenter des signes cliniques que les individus plus jeunes, et font plus fréquemment des formes pulmonaires (178, 179). Par conséquent, soit les enfants sont moins souvent symptomatiques que les adultes (292), soit la maladie est sous-diagnostiquée parmi cette catégorie de population (178).

Les hommes sont également plus fréquemment atteints par la maladie que les femmes, avec un sexe ratio compris entre 3/1 et 10/1. On pourrait croire que ceci est la conséquence d'une différence d'exposition, mais en France les taux de séroprévalence ne sont pas beaucoup plus élevés chez les hommes (sexe ratio de l'ordre de 1/1 à 2/1) que chez les femmes, et chez l'enfant le sexe ratio est de 1 (237). La différence de sensibilité observée pourrait alors provenir d'un effet protecteur des hormones femelles, notamment du 17 β -œstradiol, comme cela a été démontré chez la souris (163).

Enfin le tabagisme, les grossesses, les valvulopathies, les cancers, et les maladies et traitements immunosuppresseurs semblent influencer sur la réceptivité et/ou la sensibilité des individus, en favorisant notamment l'apparition des formes chroniques. (175)

b) Chez l'animal

Le rôle le plus important incombe à l'espèce. Les ruminants domestiques sont les plus sensibles, et parmi eux les caprins et ovins extériorisent plus souvent la maladie que les bovins (qui eux présentent plus souvent une infection chronique). Les carnivores domestiques, chevaux et oiseaux domestiques demeurent la plupart du temps asymptomatiques. En infection naturelle, les autres espèces réceptives (mammifères sauvages, oiseaux, arthropodes, vertébrés à sang froid) restent asymptomatiques. Les études à ce sujet restent cependant rares, et il n'est pas exclu que certaines espèces sauvages soient sensibles sans que cela n'ait jamais été observé. (175)

Le sexe joue également un rôle non négligeable, car ce sont essentiellement les femelles qui vont extérioriser la maladie, principalement pendant la période de gestation. (78)

Le rang de la gestation (les animaux primipares expriment plus fréquemment la maladie que les multipares) et les facteurs physiologiques (gestation, alimentation carencée, alimentation exclusivement à base d'ensilage, stress, forte production laitière) ou non physiologiques (médicaments immunodépresseurs, maladies intercurrentes telles que la salmonellose ou la listériose) entraînant une modification de l'immunité influenceront également sur la réceptivité et la sensibilité des individus. (78, 83, 255)

3) Schéma épidémiologique

On décrit pour cette maladie un cycle sauvage et un cycle domestique. Le cycle sauvage serait responsable de la pérennité de la bactérie dans la nature, et le cycle domestique serait à l'origine de la plupart des contaminations humaines, l'homme constituant une impasse. Ces deux cycles sont relativement distincts, bien qu'ils puissent communiquer par l'intermédiaire de carnivores domestiques, de rongeurs, d'oiseaux, de tiques ou d'aérosols. (141, 260, 261)

Le cycle sauvage est caractérisé par une infection des ruminants sauvages, rongeurs, lagomorphes, oiseaux, tiques... Les espèces impliquées vont dépendre de la région considérée. La bactérie circule par l'intervention des tiques et lors de contacts directs entre les animaux (aérosols). Les tiques jouent le rôle de réservoir, de vecteur et d'amplificateur du fait d'une transmission transovarienne possible du germe chez certaines espèces. Leur importance épidémiologique ne réside donc pas dans leur rôle, secondaire, de vecteur éventuel de la maladie pour l'homme, mais dans celui plus insidieux d'entretien et de dissémination du germe au sein du réservoir sauvage. (103, 141)

Le cycle domestique est caractérisé par une infection des bovins, ovins, caprins et parfois des carnivores domestiques. La transmission au sein du cycle s'effectue par aérosols (par contact direct ou à distance), par ingestion ou par le biais des tiques (importance mineure). Selon Joubert, la virulence du germe s'atténue peu à peu lorsqu'il est transmis par voie respiratoire, mais est réactivée par passage sur les tiques. (141, 260, 261)

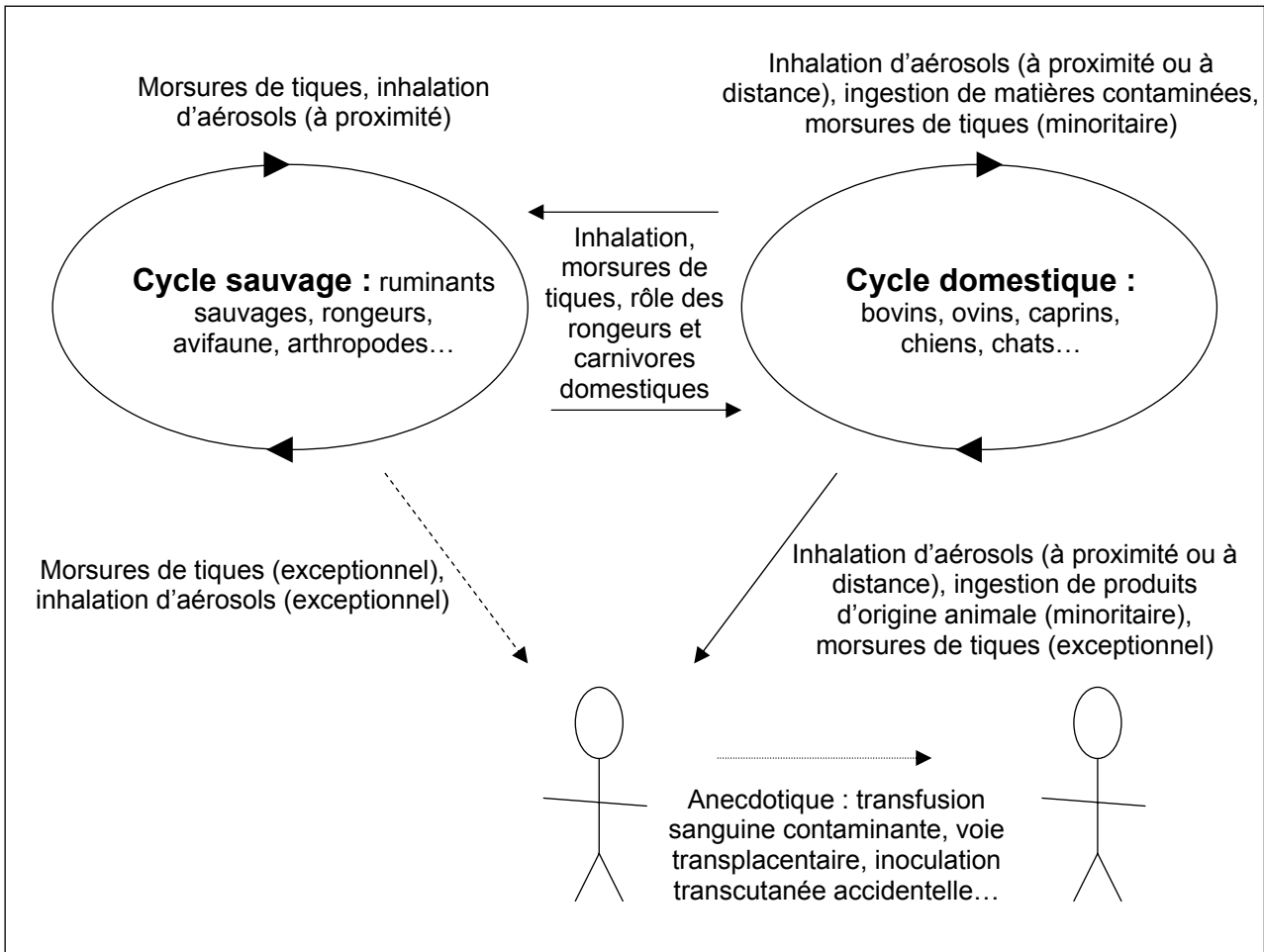


Figure 9 : représentation schématique de la circulation de *C. burnetii* au sein des différents réservoirs, et modes de contamination de l'homme.

Le **réservoir** est **large** et inclut de nombreuses espèces domestiques et sauvages, qui permettent de distinguer un **cycle sauvage** et un **cycle domestique** susceptibles de communiquer. Les **ruminants** sont à l'origine de la majorité des **contaminations humaines**.

Les **matières infectieuses** sont représentées par les **placentas** et **produits de mise bas**, les sécrétions vaginales et dans une moindre mesure le lait, les fèces et urines. Les poussières contaminées, de même que les déjections et la salive des tiques, sont également des matières hautement infectieuses.

Chez l'homme, la majorité des contaminations s'effectuent par **inhalation** de particules contaminées. La voie alimentaire est controversée, et les autres types de contamination possibles sont anecdotiques. L'âge, le sexe et les facteurs immunodéprimants influent sur la réceptivité et la sensibilité.

Chez l'animal, les contaminations s'effectuent surtout par **inhalation**, mais la **voie alimentaire** et les contaminations par **piqûres de tiques** sont loin d'être négligeables. L'espèce, l'âge, le sexe, le rang de la gestation et les facteurs entraînant une modification de l'immunité vont également faire varier réceptivité et sensibilité des ruminants domestiques.

D. Situation en Guyane française

En Guyane française, des sérologies positives en fièvre Q ont été rapportées chez l'homme dès 1954 par H. Floch et P. Giroud. Dans une étude sérologique non publiée menée parmi le personnel de l'abattoir de Cayenne, ils mirent en évidence des preuves sérologiques de la présence de *C. burnetii* dans le département (les individus séropositifs n'ayant jamais voyagé). (101)

Depuis, plusieurs travaux ont été réalisés en Guyane dans le but de mieux connaître l'importance de la maladie et son épidémiologie. Trois travaux distincts ont été publiés :

- Une étude rétrospective de séroprévalence menée en **1997** par **A. François** chez l'homme (sérums prélevés entre 1992 et 1997) et les ruminants (98) ;
- Une étude de séroprévalence réalisée chez des chiens militaires et publiée en **1998** par **M. Boni** (33) ;
- Une étude publiée par **J. Gardon** en **2001** et développant plusieurs volets : une étude de prévalence chez l'homme entre 1996 et 2000, l'étude de la répartition géographique et temporelle des cas, une étude cas-témoin et la recherche du réservoir animal (101).

Quelques recherches supplémentaires, notamment en biologie moléculaire, ont également été effectuées mais n'ont pas été publiées faute de résultats encourageants.

Il me semble important, après avoir réalisé une présentation du département, de reprendre ici les résultats obtenus lors de ces études afin de mieux comprendre la problématique actuelle de la fièvre Q en Guyane.

1) Présentation de la Guyane française

a) *Géographie et biodiversité*

La Guyane, située sur la côte nord-ouest du continent sud-américain, légèrement au nord de l'équateur, est le seul département français d'outre-mer (DOM) continental. A plus de 7000 km de Paris, elle s'inscrit dans l'ensemble géographique du plateau des Guyanes, et est bordée par le Brésil à l'est et au sud (700 km de frontières, constituées par le fleuve Oyapock et la chaîne des « Monts Tumuc Humac »), et le Surinam à l'Ouest (520 km de frontière, constituée par le fleuve Maroni).

Avec 83534 km², il s'agit du plus grand département français, qui représente un sixième du territoire métropolitain. La forêt recouvre plus de 90% de sa superficie, les 10% restants correspondant à une plaine côtière alluviale qui borde l'océan sur 320 km et se compose de mangroves, lagunes, marais sub-côtiers et savanes. Le réseau hydrographique est très dense.

Sa situation à quelques degrés de la zone intertropicale de convergence lui confère un climat de type équatorial humide, dominé par deux saisons. Une saison humide s'étend de janvier à juin, interrompue par le « petit été de mars » (mois assez sec), et une saison sèche couvre juillet à décembre. Les températures moyennes oscillent entre 24 et 32°C, avec une moyenne annuelle de 27°C. L'humidité est comprise entre 75 et 95%, et il tombe de 2 à 5 mètres d'eau par an, l'ouest du département étant moins arrosé que l'est. (50, 326)

Cette région est parmi les plus riches du monde en matière de biodiversité : 5 500 espèces végétales sont répertoriées, 700 espèces d'oiseaux, 177 espèces de mammifères, 430 espèces de poissons et 109 espèces d'amphibiens. Ce patrimoine est menacé par l'exploitation forestière, le développement des infrastructures routières, le développement urbain, la chasse, l'orpaillage, et dans une moindre mesure le tourisme. La chasse est non réglementée, mais deux niveaux de protections s'appliquent à la faune :

- **Espèces intégralement protégées** : singe atèle, ocelot, puma, jaguar (dans la limite de la mise en danger des populations), aras et autres perroquets, caïman noir, tortues marines...
- **Espèces chassables mais non commercialisables** : paresseux, caïman à lunette, caïman rouge, toucan, tortue charbonnière, singe hurleur, macaque... (315)

Cf. carte de la Guyane en annexe VI.

b) Démographie

En juillet 2006, la population de la Guyane était estimée à 199 500 personnes (56), et accusait une forte croissance (157 000 habitants en 1999 (134)). Cette dynamique résulte d'un taux de natalité très élevé (plus de 31‰, pour une mortalité d'environ 4.2‰), 50% des habitants ayant moins de 25 ans, et d'une immigration très importante. Le Ministère de l'Intérieur français estime que 38 000 personnes vivent en Guyane en situation irrégulière. L'espérance de vie est en moyenne inférieure de 4 ans à la moyenne nationale. (74)

La densité moyenne de population est de 2.3 habitants/km², contre 108 en métropole. La population est répartie de manière hétérogène et se concentre sur la bande littorale, pour l'essentiel autour de trois pôles : Cayenne, Kourou et Saint Laurent du Maroni. La ville de Cayenne et les deux villes mitoyennes de Rémire-Montjoly et Matoury constituent le centre urbain le plus peuplé de Guyane, puisque la moitié de la population totale y vit. L'habitat est constitué de maisons individuelles et de petits immeubles. En dehors du centre de Cayenne, la plupart des habitations sont proches de la forêt. Ainsi Rémire-Montjoly et Matoury sont entourées par la forêt secondaire, tandis que Cayenne est bordée de nombreuses petites collines boisées. La région de Cayenne est délimitée par la rivière de Cayenne, le fleuve Mahury et l'océan. La rivière du Tour de l'île finit d'encercler la ville, ce qui explique que l'on parle de l'île de Cayenne. (56, 134, 326)

La population de la Guyane est particulièrement hétérogène, avec un nombre important de groupes distincts qui diffèrent par l'origine, la langue et les habitudes de vie. Ces principaux groupes sont les créoles guyanais (environ 40% de la population), les noirs marrons (descendants d'esclaves noirs, 2%), les européens (métropolitains et descendants de colons ou bagnards, 12%), les amérindiens (premiers habitants de la Guyane, divisés en 5 ethnies, 2.5%) et les hmongs (1.5%). Les autres populations (chinois, brésiliens, libanais, haïtiens, surinamais, guyaniens, javanais, péruviens...) issus d'une immigration plus récente représentent près de 40% de la population. (316)

c) Maladies dominantes

Dans ce département, des maladies tropicales de toutes natures, dont la survenue est favorisée par les conditions climatiques, côtoient les maladies couramment rencontrées en

métropole (diabète, hypertension artérielle...) (23). Les zoonoses et arboviroses principalement rencontrées en Guyane sont les suivantes :

➤ La dengue

La première confirmation sérologique de la présence du virus a été apportée en 1965. Depuis la première épidémie de dengue hémorragique survenue en 1991-1992, les 4 sérotypes existants ont circulé en Guyane, la maladie étant présente sous forme sporadique ou épidémique. Entre janvier et juillet 2007, le Centre national de référence a recensé 29 cas de dengue à sérotype 1 (DEN1), 51 cas de DEN2 et 3 cas de DEN3. (130, 252)

➤ Le paludisme

La Guyane est le seul département français (avec la communauté territoriale de Mayotte) où le paludisme reste présent à l'état endémique. Le nombre annuel de cas dans les territoires de l'intérieur (haut Oyapock et haut Maroni), où la transmission est permanente, est d'environ 4 500 à 5 000. Dans ces zones, qui concentrent 90% de cas pour 10% de la population, les indicateurs sont les plus hauts d'Amérique du Sud. L'intérieur du département (Régina, Saül, Saint-Elie) et le bourg de Cacao, proche de Cayenne, constituent une zone de moyenne transmission, et plusieurs cas surviennent chaque année dans la zone côtière et les environs de Cayenne. Les accès à *Plasmodium falciparum* sont prédominants sur le Maroni (de 80 à 90% des cas, incidence annuelle de 200 à 300 cas pour 1000 habitants selon les communes), tandis que les accès à *Plasmodium vivax* sont plus fréquents sur l'Oyapock (entre 50% et 80% des cas, incidence annuelle de 100 à 300 cas pour 1000 habitants). (129)

➤ La tuberculose

Avec 50.7 cas pour 100 000 habitants en 2005 (97 cas au total), la tuberculose reste une priorité de santé publique en Guyane (110). Notons que ces cas ne sont pas rattachés au bétail et qu'aucun animal n'a réagi positivement au test de tuberculination depuis de nombreuses années⁸.

➤ La maladie de Chagas

Cette infection, due au parasite *Trypanosoma cruzi*, est transmise par des hémiptères hématophages de la famille des *Reduviidae* (sous-famille *Triatominae*) et sévit sur le continent sud-américain. Depuis le premier cas diagnostiqué en Guyane en 1935, 24 cas ont été notés jusqu'en 2005, et 36 cas ont été diagnostiqués pour la seule année 2005. Le vecteur est présent en grand nombre dans toutes les localités de Guyane. Sur un échantillon de 700 triatomes capturés sur tout le département, 80% étaient infectants, ce qui laisse présager une prévalence de la maladie largement supérieure à ce qui était supposé jusqu'à aujourd'hui. (139)

⁸ Ceci a conduit le 8 janvier 2007 à supprimer en Guyane les opérations de prophylaxie collectives relatives au dépistage de la tuberculose chez les ruminants. Cf. annexe XVIII.

➤ La leishmaniose

Chaque année en Guyane, environ 300 cas de leishmanioses sont diagnostiqués, jusqu'à présent uniquement des formes cutanées et cutanéomuqueuses, non fébriles. Elles touchent presque exclusivement les populations vivant en forêt ou ayant une activité en relation avec celle-ci (orpailleurs, forestiers, militaires). (234)

La vaccination anti-amarile reste obligatoire en Guyane du fait du risque d'introduction de fièvre jaune par les pays frontaliers, et d'autres maladies aujourd'hui absentes ou non dominantes pourraient dans les années à venir s'imposer : infections à hantavirus (circulation des virus et présence de rongeurs réservoirs), chikungunya (présence du vecteur), maladie de West Nile (virus présent au Brésil)...

d) Caractéristiques de l'élevage

L'élevage se concentre essentiellement sur la bande littorale, et est tourné en grande partie vers la production de viande. En 2006 la production animale contribuait à hauteur de 10 millions d'euros à la valeur de la production agricole. A l'exception du secteur bovin, la filière animale est généralement conduite par de petits élevages familiaux. Dans toutes les filières, de gros exploitants concentrent 40 à 50 % de la production. (278)

➤ Cheptel bovin

Au 31/12/06, 322 éleveurs et 13 382 bovins étaient déclarés à la Direction des Services vétérinaires (DSV) de la Guyane. Les troupeaux se situent dans les communes côtières, sur les zones de savanes, essentiellement de Montsinéry à Mana. L'élevage est surtout orienté vers la production de viande (de zébus et de vaches croisées). Le troupeau laitier n'atteint pas 300 bêtes.

➤ Cheptel de petits ruminants

Au 01/07/07 118 éleveurs pour 1 500 ovins et 1 000 caprins étaient recensés, chiffre sans-doute sous-estimé du fait de l'existence d'animaux non déclarés. Les deux tiers des animaux sont élevés dans de petits élevages familiaux de moins de 10 têtes. Les 10 plus gros éleveurs possèdent 55 % du total des bêtes. Les ruminants déclarés sont abattus dans l'unique abattoir de Guyane, situé à Cayenne.

➤ Cheptel porcin

Au 01/07/07, 74 éleveurs et 1 450 truies étaient recensés à la DSV, chiffres sous-estimés par l'importance des élevages non déclarés. Les 20 plus grosses exploitations élèvent plus de la moitié des porcs de Guyane. Les porcheries sont localisées principalement sur les communes de Matoury, Macouria et Kourou, qui regroupent 70 % du cheptel. Les porcs déclarés sont abattus dans le même abattoir que les ruminants, à Cayenne.

➤ Elevage aviaire

Au 01/07/07, la DSV recensait 123 éleveurs connus pour environ 125 000 volailles, chiffre faussé par l'importance des élevages familiaux non déclarés. L'élevage de volailles est réalisé dans presque toutes les communes du département, bien que l'essentiel de la production soit assurée par de grands élevages industriels situés sur les communes de Matoury, Macouria et Roura, qui concentrent 40% des têtes. Il n'existe pas d'abattoir de volailles, les animaux sont abattus dans les élevages, dans des tueries.

➤ Elevage équin

Au 01/07/07, 759 animaux, appartenant à 180 éleveurs, étaient recensés par la DSV, la population ayant doublé en 10 ans. Les chevaux sont essentiellement élevés pour des activités de loisir.

Bien que la diversité des productions soit grande, les importations de viande dominent le marché local. La filière porcine ne couvrait en 2003 que 46% des besoins tandis que la filière bovine n'atteignait que 22%. Cette production est en concurrence avec les importations légales (France, Argentine, Brésil) et illégales (Surinam, Brésil). (278)

2) Epidémiologie descriptive chez l'homme

A. François et J. Gardon ont tous deux essayé de caractériser l'incidence ou la séroprévalence de la fièvre Q en Guyane. En effet, la fièvre Q n'étant pas à déclaration obligatoire et aucun système de surveillance n'étant aujourd'hui en place en Guyane, aucune notification des cas n'a lieu, et le recueil des données doit nécessairement résulter d'un processus actif.

a) *De 1992 à 1996*

En 1996, trois patients atteints de fièvre Q sont hospitalisés dans l'unité de soins intensifs de Cayenne, pour des syndromes de détresse respiratoire aiguë. L'un d'eux décède. A la même période, de nombreux autres cas, moins graves, sont diagnostiqués par les praticiens cayennais. Le CNR pour la surveillance de la dengue, de la fièvre jaune et de la grippe de l'Institut Pasteur de la Guyane décide alors de conduire une étude sérologique parmi des patients présentant des signes évocateurs, afin d'analyser l'augmentation apparente des cas en 1996.

A. François recueille donc les sérums des patients adressés pour sérologie de la dengue au CNR entre le 1^{er} janvier 1992 et le 31 décembre 1996, et pour lesquels un prélèvement précoce et un prélèvement tardif ont été effectués. Les sérums sont testés en fièvre Q par IFI.

426 couples de sérums sont recueillis. 151 d'entre eux correspondent à une infection récente par la dengue et sont donc écartés de l'étude. Sur les 275 sérums restants, 25 sont positifs en fièvre Q. Une fièvre Q est donc diagnostiquée chez 9.1% de ces patients. Une augmentation significative de la fréquence est notée en 1996 (degré de signification $p < 0.01$).

Cette première enquête suggère que la recrudescence des cas observée en 1996 est bien liée à une augmentation de l'incidence des cas de fièvre Q. De plus, elle met en évidence pour la première fois un phénomène surprenant : le pourcentage de malades parmi les cayennais est plus élevé que celui observé dans le reste de la population guyanaise, comme nous l'évoquerons plus loin. (98)

Cf. détail des résultats ci-dessous.

Tableau VI : taux d'infection évolutive à *C. burnetii* parmi les couples de sérums de la sérothèque du CNR négatifs en dengue, entre 1992 et 1996. Source : François 1997 (98).

Année	Nombre de patients testés	Positifs : effectif (en %)
1992	53	1 (1,9)
1993	55	5 (9,1)
1994	58	5 (8,6)
1995	63	3 (4,8)
1996	46	11 (23,9)
Localité de résidence		
Cayenne	161	21 (13,0)
Autre	114	4 (3,5)
Total	275	25 (9,1)

b) De 1996 à 2000

Dans son étude, J. Gardon a visé l'exhaustivité et a essayé de répertorier tous les cas de fièvre Q survenant en Guyane entre juillet 1996 et octobre 2000, en incluant les cas diagnostiqués dans les hôpitaux de Guyane, les laboratoires privés de Guyane et l'Institut Pasteur de la Guyane.

132 cas incidents ont ainsi pu être enregistrés. Sur la presqu'île de Cayenne, l'incidence a été en moyenne de 37 cas pour 100 000 habitants par an. Ce chiffre correspond environ à ce qui est observé dans les foyers d'hyper endémicité du sud de la France.

Sur les 132 cas, 93 concernaient des hommes (70.5%) et 39 des femmes. L'âge moyen des patients était de 38.6 ans (de 6 mois à 76 ans). La proportion d'homme était significativement plus élevée que celle de femmes ($p < 0.001$). Seuls 2 patients avaient moins de 15 ans, et pratiquement tous les patients présentaient une forme pulmonaire de la maladie. (101)

3) Epidémiologie descriptive chez l'animal

a) *Résultats des enquêtes de séroprévalence*

Trois enquêtes de séroprévalence de *C. burnetii* ont jusqu'à maintenant été réalisées chez l'animal en Guyane française, en 1997, 1998 et 2001. La plupart des résultats obtenus étaient négatifs, à l'exception de quelques chiens, bovins, rat épineux, opossums (gris quatre-yeux et commun) et hirondelle.

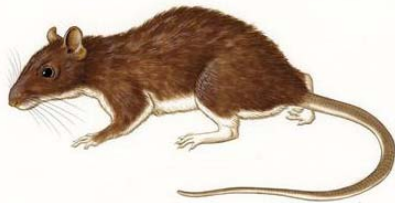


Figure 10 : dessin d'un rat épineux (*Proechimys cuvieri*). Source : Iwokrama International Centre for Rain Forest Conservation and Development. (137)



Figure 11 : dessin d'un opossum gris quatre-yeux (*Philander opossum*). Source : Iwokrama International Centre for Rain Forest Conservation and Development. (137)



Figure 12 : dessin d'un opossum commun (*Didelphis marsupialis*). Source : Iwokrama International Centre for Rain Forest Conservation and Development. (137)

Parallèlement à cela, une recherche de *C. burnetii* sur broyats d'organes (foies, poumons, intestins) a été effectuée par PCR (avec des amorces spécifiques de *C. burnetii*) chez l'ensemble des animaux sauvages étudiés en 2001. Aucun résultat positif n'a été obtenu. (33, 98, 101)

D'autres recherches de *C. burnetii* par PCR ont également été réalisées à cette époque sur un nombre important d'animaux sauvages mais n'ont pas été publiées faute de résultats positifs.

Le tableau suivant récapitule les résultats des différentes enquêtes de séroprévalence réalisées chez l'animal en Guyane.

Tableau VII : bilan des enquêtes de séroprévalence réalisées chez les animaux en Guyane française. D'après François 1997 (98), Boni 1998 (33), Gardon 2001 (101).

Espèce	Année	Nombre d'animaux séropositifs/nombre d'animaux testés	Séroprévalence dans l'échantillon	Test utilisé
Bovins	1997/2001	6/355	1.7%	Fixation du complément
Ovins	1997	0/171	0%	
	2001	0/50	0%	
Caprins	1997	0/108	0%	
	2001	0/21	0%	
Porcs	2001	0/25	0%	
Chiens	1998	1/19	5.2%	Immunofluorescence indirecte
	2001	7/57	12.3%	Fixation du complément
Chats	2001	0/6	0%	Immunofluorescence indirecte
Souris domestiques		0/58	0%	
Rats épineux		4/26	15.4%	
Rats noirs		0/17	0%	
Autres rongeurs		0/16	0%	
Opossums gris quatre-yeux		4/36	11.1%	
Opossums communs		1/4	25.0%	
Autres marsupiaux		0/2	0%	
Chiroptères		0/86	0%	
Hirondelles chalybées		1/69	1.4%	
Crapauds bœufs		0/21	0%	
Leptodactyles géants		0/20	0%	
Autres batraciens		0/6	0%	

b) Discussion

➤ Etude de 1997

Seuls 6 bovins sur 355 et aucun ovin ou caprin ne sont ressortis positif à *C. burnetii*. Les 6 animaux positifs étaient issus du même élevage, et étaient positifs à des taux sérologiques non significatifs d'une infection évolutive (5 animaux à +10, 1 animal à +20). (75, 98)

Le test de dépistage utilisé dans cette étude est la fixation du complément, dont le manque de spécificité et surtout de sensibilité est aujourd'hui démontré. Ses qualités sont bien inférieures à celles des tests ELISA et IFI, raison pour laquelle il est progressivement délaissé au profit de ces méthodes. (225)

Bien que les échantillons analysés aient été de grande taille et constitués par tirage au sort (tirage au sort de 14 exploitations bovines, 15 ovines et 10 caprines), les performances discutables du test employé engagent à prendre du recul sur les résultats obtenus. Il est possible que nous soyons en présence d'un certain nombre de faux négatifs.

➤ Etude de 1998

Dans cette étude, un chien sur 19 s'est révélé séropositif à *C. burnetii* (33). Le test employé, l'IFI, est en théorie plus performant que la fixation du complément. Cependant, l'absence de témoins positifs et négatifs et de publications se rapportant à l'emploi de cette technique chez les chiens a rendu la détermination du titre limite subjective et discutable. De plus, cette étude a été menée uniquement sur des chiens militaires. Or, ceux-ci sont pour la majorité nés en métropole, et n'effectuent qu'un séjour de 2 ans en Guyane. Rien ne permet donc de déterminer si le chien séropositif a été en contact avec la bactérie en métropole ou en Guyane.

➤ Etude de 2001

Dans cette étude, aucun ovin, caprin, porc ou chat séropositif n'a été dépisté. 7 chiens sur 57 ont réagi positivement au test, ainsi que 5 opossums, 4 rats et une hirondelle. La conclusion de cette étude a été l'exclusion d'un réservoir domestique et la suspicion d'un réservoir sauvage, peut-être constitué par les opossums. (101)

Le test employé pour l'étude du réservoir domestique, la fixation du complément, souffre des mêmes défauts que celui employé en 1997 et engage à émettre les mêmes réserves. Il est également regrettable que l'article publié ne donne aucun renseignement sur le mode de constitution des échantillons, ce qui ne permet pas d'évaluer l'exactitude des résultats.

Pour l'étude du réservoir sauvage, du fait de l'absence de réactifs commerciaux, les tests employés ont du être mis au point par les auteurs par immunisation de souris et récolte du liquide d'ascite. Aucun témoin positif n'a été utilisé. Les sensibilités et spécificité des tests restent donc inaccessibles, et il est difficile d'interpréter ces résultats, comme le souligne l'auteur, notamment en ce qui concerne les oiseaux.

➤ Bilan

Les résultats obtenus lors de ces études sont surprenants à plus d'un titre. En effet, le réservoir de *C. burnetii* est traditionnellement domestique. Dans tous les pays où des cas surviennent chez l'homme, les enquêtes de séroprévalence démontrent une circulation de la bactérie chez les bovins et ovins, ainsi que fréquemment chez les caprins, chiens et chats, ce qui ne semble pas être le cas ici.

De plus, le fait de n'avoir jamais identifié *C. burnetii* par PCR en Guyane est perturbant, alors même que des cas surviennent régulièrement chez l'homme et que des centaines d'organes d'animaux ont été testés par PCR. Cette constatation peut soulever des interrogations.

La qualité des tests employés lors de ces précédentes études est discutable, et il pourrait être intéressant de renouveler ces enquêtes à l'aide de tests plus récents.

4) Epidémiologie analytique

Seule l'étude de J. Gardon (et dans une moindre mesure celle de A. François) a abordé des aspects d'épidémiologie analytique. 132 cas ont ainsi pu être analysés et ont permis d'établir des hypothèses sur l'épidémiologie de la maladie en Guyane.

une à deux fois par an, avec une interruption de la transmission entre décembre et février. La courbe d'incidence a été comparée à différentes variables, et une forte corrélation a été trouvée entre l'incidence et le taux de précipitations, montrant que la transmission est interrompue durant la saison sèche, et qu'un délai de 1 à 3 mois (corrélation maximale à 2 mois avec $p < 10^{-3}$) sépare les périodes de fortes précipitations des contaminations. Aucune autre corrélation n'a été trouvée (avec le vent, la température ou la luminosité). (101)

Cf. graphique de répartition temporelle des cas ci-dessous.

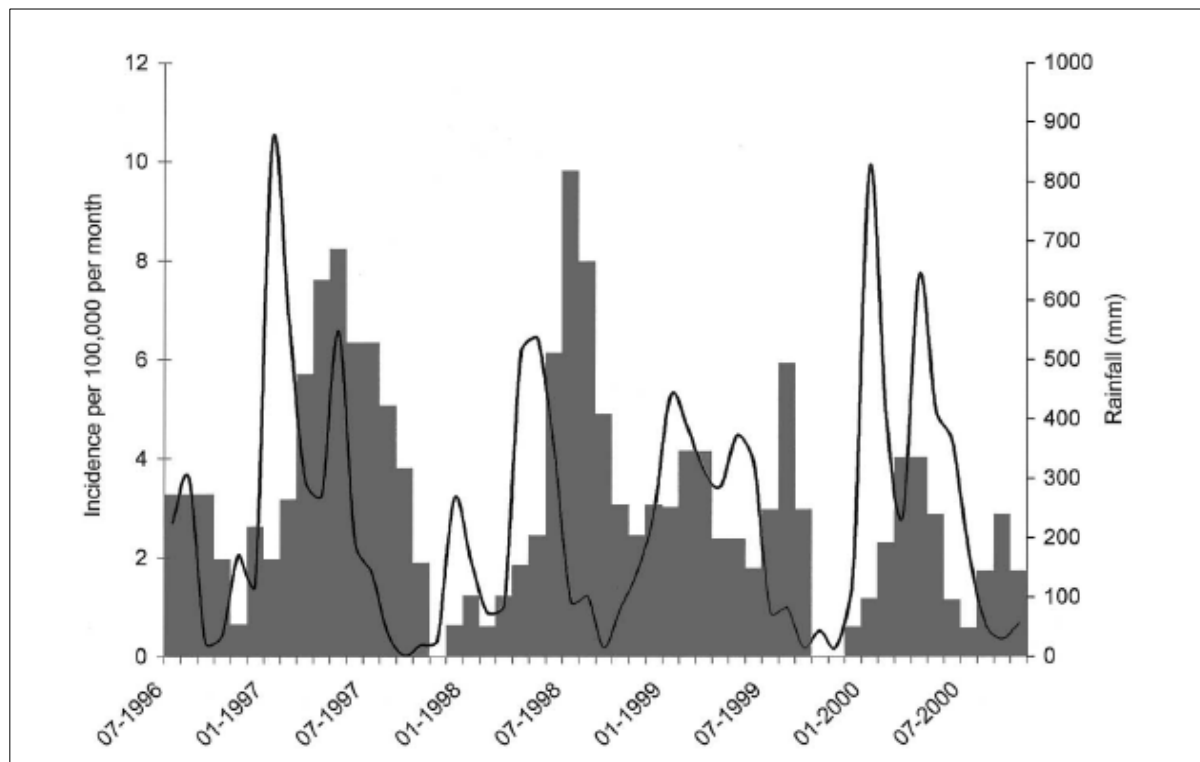


Figure 14 : graphique représentant l'incidence mensuelle de fièvre Q pour 100 000 habitants (zones grisées) et les précipitations (courbe) en Guyane française de juillet 1996 à octobre 2000. Source : Gardon 2001. (101)

c) Etude cas-témoins

Lors d'une étude cas-témoins, J. Gardon a étudié l'influence de différents facteurs. Un groupe de 60 cas a été constitué, dont les habitudes de vie ont été comparées à celles de 98 témoins.

Dans une étude épidémiologique à visée analytique (étude cas/témoins ou exposés/non exposés), l'odds ratio (OR) permet de mesurer la force de l'association statistique entre une maladie et un facteur d'exposition. Plus l'OR est élevé, plus l'association est forte. Un OR de 1 correspond à une absence d'association. Le degré de signification (p) associé à l'OR évalue la probabilité que l'observation réalisée puisse être expliquée par le simple hasard. Plus p est petit, plus le résultat est statistiquement fiable (on estime en général que l'OR est « significatif » pour un $p < 0.05$). (299)

Les facteurs pour lesquels un odds ratio (OR) significatif a été obtenu figurent dans le tableau suivant.

Tableau VIII : suite à une enquête cas-témoin, variables présentant un odds ratio significativement différent de 1 ($\alpha=5\%$). Source : Gardon 2001. (101)

Variable	OR	Degré de signification (p)
Travail dans le bâtiment, travaux publics	3.6	0.01
Proximité du lieu d'habitation avec la forêt	3.8	<0.001
Pratique du jardinage	2.5	0.039
Observation de marsupiaux près du domicile	2.1	0.04
Observation de chiroptères près du domicile	3.0	0.002
Observation d'autres mammifères près du domicile	4.9	<0.001
Travaux de terrassement à proximité du domicile	3.2	0.004
Présence de l'air conditionné dans le véhicule	2.4	0.02

Ainsi trois types de facteurs de risque ont pu être mis en évidence :

- **La proximité de l'habitation avec la forêt** (ce qui peut constituer un facteur de confusion pour les observations d'animaux) ;
- **L'exposition aux poussières** dégagées par les travaux de terrassement ou de jardinage (poussières de latérite) ;
- La présence de **l'air conditionné** dans le véhicule. (101)

Encore une fois, ces résultats ne correspondent pas aux observations généralement réalisées pour la fièvre Q. Les facteurs de confusion (hormis la proximité avec la forêt) n'ont cependant pas été étudiés et pourraient venir biaiser ces résultats, comme nous l'évoquerons plus loin.

5) Bilan

Les travaux précédemment réalisés en Guyane sur la fièvre Q, bien que peu nombreux, mettent tous en évidence une épidémiologie de la maladie différente de ce qui est habituellement observé. Tout conduit à suspecter l'existence d'un réservoir sauvage, dont la dynamique pourrait dépendre des précipitations, et qui pourrait vivre dans les collines boisées de Cayenne. Cependant, il est difficile pour l'instant d'écarter totalement une participation des animaux domestiques au cycle de la bactérie.

Sans que cet aspect n'ait été étudié, les praticiens guyanais révèlent chez les patients atteints de fièvre Q une forte dominance du tableau clinique pulmonaire (alors qu'à l'échelle mondiale le tableau hépatique est plus fréquent).

L'incidence est supérieure à celle observée en métropole à la même période.

La répartition des cas est à dominante **urbaine**.

Une corrélation entre la **pluviométrie** et les contaminations a été mise en évidence.

Des **facteurs de risque inhabituels** pour la fièvre Q ont été dégagés : proximité du domicile avec la **forêt** et observation d'**animaux sauvages**, exposition aux **poussières de latérite**, présence de **l'air conditionné** dans le véhicule.

Chez l'homme, les tableaux cliniques sont essentiellement **pulmonaires**.

V. Discussion

A. Absence d'exhaustivité des données

Cette revue bibliographique a été réalisée lors de mes premières semaines de stage, afin de mieux cibler les espèces à prendre en compte dans notre étude. Il est apparu qu'un nombre très élevé de publications concerne la fièvre Q (3442 résumés disponibles sur PubMed) : il s'agit d'une des zoonoses les plus étudiées. Cependant le fait que certains résumés ne soient pas disponibles sur les moteurs de recherche classiques (PubMed, Science Direct) a restreint la revue. Celle-ci a donc été complétée par des recherches sur un moteur sud-américain (Scielo) et la prise de contact avec différents intervenants tant européens que sud-américains. Certains articles ne sont pas traduits en anglais et ne sont disponibles qu'en portugais, japonais ou chinois, ce qui a également limité les recherches.

D'autre part, certains travaux n'ayant abouti qu'à des résultats négatifs ne sont hélas pas publiés. Il est probable que certaines espèces aient démontré une séroprévalence nulle à *C. burnetii* mais que nul ne le sache hormis les scientifiques ayant participé à l'étude.

Cette revue n'est donc pas exhaustive, en particulier ce qui se rapporte aux études de séroprévalence. Les espèces ne figurant pas dans les tableaux récapitulatifs ont pu tout de même être étudiées.

B. Absence de comparabilité des données

Il est nécessaire de prendre du recul quant à l'interprétation des résultats des études de séroprévalence. En effet, ces résultats sont bien souvent non comparables :

- Pour les animaux de rente certaines études fournissent des **séroprévalences troupeaux**, et d'autres des **séroprévalences individuelles** (exemple pour les bovins : le chiffre de 67% de prévalence troupeau au Canada en 1988 (158) est non comparable aux 8% de séroprévalence individuelle observés en Afrique du Sud à la même époque (111)) ;
- Les **effectifs**, donc la précision, sont différents (exemple pour les chiens : de 19 individus dans l'étude de Boni en 1998 (33) à 802 dans l'étude de Baldelli de 1992 (21)) ;
- Les **sensibilités** et **spécificités** des tests utilisés sont variables et la plupart du temps non calculées, avec très souvent des témoins positifs absents (ex : grande Se et Sp des tests ELISA, grande Sp des tests PCR, mauvaise Se et Sp des tests de FC) ;
- Les différentes études ont été réalisées à des **moments** différents (de l'étude de Ferris en 1960 (92) aux études de Cabassi, Fretz et Cekani en 2007 (45, 54, 99)) et dans des **contextes** différents (investigation lors d'épidémies humaines comme l'enquête réalisée par la DGAL en 2002 en Haute-Savoie (250), ou screening non orienté de la population pour la majorité des autres études...).

Pour effectuer quelques comparaisons intra-espèces il eût fallu se placer dans un contexte similaire (ex : bovins laitiers, unité individuelle, échantillonnage aléatoire), extrapoler les résultats obtenus à la population du pays avec un intervalle de confiance, et corriger les résultats obtenus par la sensibilité et la spécificité. Pour effectuer des

comparaisons inter-espèces et estimer que la séroprévalence à *C. burnetii* est supérieure dans une espèce par rapport à une autre, il eût fallu prendre des précautions similaires.

A cela s'ajoute la difficulté de l'absence de tests sérologiques spécifiques et sensibles pour certaines espèces. En effet pour la plupart des espèces sauvages, seule la fixation du complément ou des tests expérimentaux souvent peu reproductibles peuvent être utilisés de façon aisée, du fait de l'absence de réactifs spécifiques commercialisés (ex : IgG anti-IgG de chauve-souris). De plus, il est difficile voire impossible de travailler sur certaines espèces protégées (ex : de nombreuses espèces d'oiseaux en Guyane).

C. Evolution constante des connaissances

C. burnetii est un agent pathogène pour lequel de nouvelles études sont régulièrement réalisées. A titre d'exemple, une centaine de publications concernant cette bactérie sont disponibles sur PubMed, pour la seule année 2006. Cette étude bibliographique a été réalisée durant le premier semestre 2007, et ne tient donc pas compte de tout ce qui a été publié après.

D. Incertitudes

Certains auteurs sont en désaccord sur certains aspects de la maladie et il est parfois difficile de faire la part des choses. Ainsi par exemple la voie de transmission alimentaire est controversée, tous les scientifiques n'étant pas unanimes sur son existence chez l'homme (201). De même certains auteurs n'admettent pas l'existence de la forme SDC, et tous ne s'accordent pas sur les températures et durées de résistance de la bactérie. Ces exemples sont multiples et soulignent le fait que les sciences de la vie ne sont pas des sciences exactes et que nos connaissances sur *C. burnetii* et la fièvre Q sont limitées.

L'ensemble de ces remarques nous démontre qu'il importe à chacun de prendre du recul sur la revue présentée ici.

Seconde partie : étude expérimentale

Comme ceci a été développé en première partie, les précédents travaux réalisés sur la fièvre Q en Guyane ont démontré une incidence élevée de la maladie et une épidémiologie aux nombreuses zones d'ombre. Ceci, associé à une forte demande des praticiens hospitaliers, a conduit l'Institut Pasteur de la Guyane à mettre en place un nouveau programme d'étude à plusieurs volets.

I. Présentation du programme de recherche et des résultats des autres domaines de recherche

Le volet auquel j'ai été amenée à participer s'inscrit dans le programme de recherche global fièvre Q. Il me semble important de détailler les résultats qui ont été trouvés par le reste de l'équipe durant ma période de stage afin de mieux comprendre le choix de l'approche qui a été faite, et les raisons pour lesquelles le projet initial a du être modifié.

A. Le projet fièvre Q

Le projet de recherche fièvre Q développé par l'Institut Pasteur de la Guyane repose sur cinq domaines de recherche, développés successivement à compter de janvier 2007 :

- **Thème 1** : recherche de l'**agent pathogène** ;
- **Thème 2** : recherche du **réservoir animal** ;
- **Thème 3** : étude des **voies de transmission** ;
- **Thème 4** : identification de **facteurs de risque** de survenue de cas de fièvre Q et des relations qui existent avec l'environnement, en particulier avec la déforestation et l'urbanisation ;
- **Thème 5** : reconstitution d'une **base de données** des cas de fièvre Q survenus depuis le début de son étude en Guyane (thème développé en parallèle des thèmes 1 à 4, dès le début du projet) et mise en place d'un **système d'épidémiosurveillance** de la fièvre Q en Guyane.

Ma participation s'est inscrite principalement dans le thème 2, qui sera dans ce mémoire développé en priorité. Les résultats des thèmes 1 et 5 sont résumés ci-dessous, et les thèmes 3 et 4 n'avaient au 1^{er} août 2007 pas encore été abordés.

B. Recherche de l'agent pathogène

1) Présentation de l'étude

Les précédents travaux de biologie moléculaire n'ont jamais conduit en Guyane à la mise en évidence de *C. burnetii* par analyse PCR ou par culture, que cela soit chez l'homme ou chez l'animal, alors que ceci est couramment réalisé dans la plupart des pays où sévit la maladie. L'idée a donc été évoquée que l'agent pathogène en cause pourrait ne pas être *C. burnetii*, mais une *Coxiella* d'une autre espèce (bien qu'aucune espèce autre que *burnetii* ne soit à ce jour connue), une bactérie proche, ou même un virus.

Un des thèmes du programme s'est ainsi intéressé à cet aspect. Des recherches en biologie moléculaire ont été entreprises dans le but d'identifier l'agent pathogène responsable de la fièvre Q en Guyane, puis de fabriquer des amorces PCR spécifiques de cet agent. La mise en place de cet outil d'excellente sensibilité et spécificité devait alors permettre de rechercher le réservoir animal sans se heurter aux problèmes rencontrés lors des études précédentes (mauvaise qualité des tests sérologiques).

Pour cela, des échantillons envoyés à l'Institut Pasteur de la Guyane pour sérologie fièvre Q ont été analysés par PCR selon différents protocoles.

2) Matériels et méthodes

a) *Sélection des patients*

A l'issue d'une réunion en décembre 2006 entre des praticiens du Centre Hospitalier Andrée Rosemon (CHAR) de Cayenne et de représentants de l'Institut Pasteur de la Guyane (IPG), une procédure a été mise en place pour récolter des échantillons destinés à ce premier domaine de recherche.

Les critères de définition cliniques et paracliniques des patients consistent principalement en l'association sur le plan clinique d'une fièvre, de myalgies, d'une asthénie intense et parfois d'une toux, avec sur le plan biologique une C réactive protéine (CRP) augmentée et une numération formule sanguine souvent normale (ou présentant des anomalies liées à d'autres facteurs de risque associés comme l'éthylo-tabagisme). Sur un plan radiologique, il s'agit d'un tableau de pneumopathie atypique et diffuse. Les signes radiologiques sont souvent dissociés des signes cliniques. Des signes de dysfonctionnement hépatique sont possibles, mais inconstants.

Les cliniciens participant à l'étude peuvent bien sûr continuer à adresser les prélèvements biologiques aux laboratoires d'analyse de leur choix. Il leur est simplement demandé qu'une partie des prélèvements réalisés soit adressée à l'IPG.

La stratégie mise en place consistera à réaliser systématiquement pour tout patient présentant un tableau clinique de fièvre Q aiguë :

- Un **prélèvement biologique précoce** (dans les deux premières semaines après l'apparition des signes cliniques) ;
- Un ou des **prélèvements biologiques tardifs** (au minimum 2 semaines après l'apparition des signes cliniques, idéalement 4 à 5 semaines après l'apparition de ceux-ci).

Les prélèvements biologiques sont principalement des prélèvements sanguins (un sur tube sec et un sur tube EDTA), et quand cela est possible des liquides de lavage broncho-alvéolaire (LBA) (sur tube sec).

Les échantillons reçus proviennent essentiellement du CHAR, associé au projet, du Centre hospitalier de Kourou et des laboratoires d'analyses de biologie médicale qui envoient spontanément des prélèvements à l'IPG pour diagnostic. A ce stade du projet, le fait que le recrutement des patients ne soit pas exhaustif ne constitue pas un problème dans la mesure où l'on cherche à mettre en évidence le ou les agents pathogènes en cause et non à dresser un état des lieux (visée prospective et non d'épidémiologie descriptive).

b) Recherche PCR de l'agent pathogène

➤ Rappels sur la PCR

La PCR est actuellement une méthode de diagnostic et de recherche largement répandue, du fait de sa grande sensibilité et spécificité.

Cette technique permet de multiplier une séquence d'ADN cible jusqu'à la rendre facilement détectable par une technique de coloration. Après extraction de l'ADN, trois phases interviennent (les durées et températures dépendent du protocole utilisé) :

- **Phase de dénaturation** : l'ADN est chauffé à 95°C durant 30 secondes pour rompre les ponts hydrogènes et séparer la double hélice en deux brins distincts ;
- **Phase d'hybridation** : la température est abaissée (50°C pendant 30 secondes, cette température dépendant du pourcentage de bases cytosine et guanine des amorces) afin de permettre à des amorces oligonucléotidiques monocaténares spécifiques de s'hybrider à leur séquence complémentaire. Ces amorces sont de deux types (une amorce 5'-3' sens et une amorce 3'-5' anti-sens) et vont délimiter la séquence ADN que l'on veut spécifiquement amplifier. Le couple d'amorce utilisé détermine donc le pathogène recherché ;
- **Phase d'élongation** : l'ADN polymérase (la Taq polymérase) va permettre de polymériser l'ADN à partir des segments hybridés aux amorces et grâce aux désoxyribonucléotides (dNTP) présents dans le milieu réactionnel (72°C pendant 1 minute). On obtient donc deux ADN bicaténares.

Ces trois phases constituent un cycle. On réalise ici quarante cycles. Avant le premier cycle on réalise une première étape d'initiation à 95°C pendant 10 minutes, et après le dernier cycle une étape de terminaison à 72°C pendant 15 minutes, puis le produit de la réaction est conservé à 4°C.

Au bout du troisième cycle on obtient des segments d'ADN double brin de la longueur voulue, dont le nombre va ensuite augmenter de façon exponentielle, en théorie.

Une fois le nombre de cycles prévus réalisé, les produits de PCR sont colorés par du bleu de bromochloroindolophosphate et déposés sur un gel d'agarose contenant du bromure d'éthidium, produit intercalant qui se glisse entre les bases des acides nucléiques. Une électrophorèse est réalisée puis le gel est exposé à des UV courts (environ 300 nm), qui permettent au bromure d'éthidium intercalé de présenter une fluorescence orange. La vitesse de migration étant liée à la masse moléculaire, la présence et la taille des amplicons peuvent être déterminés à l'aide de témoins de poids moléculaires de base. (133) (302)

Cf. illustration de la technique en annexe IX.

➤ Approches utilisées

Ici, la technique PCR a été réalisée selon trois approches différentes :

- **PCR en temps réel**, ou real-time polymerase chain reaction (RQPCR) : celle-ci est réalisée selon le protocole utilisé au Centre national de référence des Rickettsies. Cette méthode de PCR quantitative consiste à réaliser l'amplification génique de deux gènes spécifiques de *C. burnetii*, le gène IS1111 et le gène IS30a. Cette

analyse PCR n'inclut pas d'électrophorèse sur gel, on ne peut donc pas récupérer de matériel génétique pour le séquençage (57, 73, 97) ;

- **PCR semi-universelle** avec une amorce sens universelle aux bactéries (16S2N) et une amorce antisens universelle au genre *Coxiella* (16S1) : il s'agit d'amplifier des fragments qui appartiendraient à une bactérie du genre *Coxiella* ;
- **PCR universelle** avec un couple d'amorces universelles aux bactéries (Ad+rB) : cela permet d'amplifier des fragments appartenant à un large nombre de bactéries.

Tableau IX : séquences utilisées pour la PCR en temps réel. Source : CNR des Rickettsies (57).

Gène	Amorces (nom)	Amorces (séquences)
IS 1111	Trans 3	CAACTGTGTGGAATTGATGAG
	Trans 5	GCGCCATGAATCAATAACGT
IS1111	IS1111F	GCGTCATAATGCGCCAACATA
	IS1111R	CGCAGCCCACCTTAAGACTG
	Sonde IS1111	6FAM-TGCTCAGTATGTATCCACCG-TAMRA
IS 30a	Cbis30aF	AATGTCTGCGGAAATAGGC
	Cbis30aR	GAGGCCTTTTACCGGAATTC
	Sonde IS30a	6FAM-TCGAGATCATAGCGTCATT-TAMRA

c) Amplification par clonage

Les produits de PCR obtenus sont ensuite amplifiés par clonage. Il s'agit d'insérer les produits PCR dans un vecteur approprié (ici un plasmide d'*E. coli* de 3 900 paires de bases), puis d'introduire celui-ci dans l'hôte désiré (*E. coli*), que l'on va cultiver. Il faut ensuite pouvoir identifier les transformants et les sélectionner. Pour cela un gène codant pour la β -galactosidase (gène lac Z) et permettant la conversion d'un substrat incolore (X-gal) en un produit bleu est situé de part et d'autre de la zone d'ouverture du plasmide. Si le produit PCR est intégré au plasmide, le gène est scindé en deux et ne peut pas être exprimé. La conversion du substrat n'est donc plus possible et les colonies restent blanches. Si en revanche aucun produit PCR n'est inséré, le gène est complet et les colonies sont colorées en bleu. De plus, un gène de résistance à l'ampicilline permet de sélectionner les bactéries qui ont bien intégré le plasmide car elles seules survivent sur le milieu de culture qui contient des antibiotiques.

Cette méthode permet d'avoir plus de matériel génétique à envoyer au séquençage et d'avoir un séquençage de meilleure qualité (car des amorces spécifiques des plasmides vont le faciliter. (136)

Cf. schéma du plasmide utilisé en annexe X.

d) Séquençage

Les produits de PCR obtenus (bandes purifiées sur gel) et les clones sont envoyés au laboratoire MilleGen® (Labege, FRANCE) pour séquençage. Les résultats de séquençage sont ensuite comparés à la base de données du National Center for Biotechnology

Information (NCBI), qui intègre toutes les séquences d'ADN et de protéines provenant de toutes les sources publiques disponibles dont Genbank, DNA Data Bank of Japan (DDBJ), SWISS-PROT, PIR-International (Protein Identification Ressource), Brookhaven Protein Data Bank (PDB), Protein Research foundation (PRF) Database et la Genomic Sequence Database.

3) Résultats

a) *PCR en temps réel*

99 échantillons sanguins ont été analysés, ainsi que 3 lavages broncho-alvéolaires. Il n'y a eu aucune amplification par PCR. Aucun de ces échantillons ne semble donc contenir de *C. burnetii*.

b) *PCR semi-universelle*

16 échantillons sanguins et 1 LBA ont été analysés. Le LBA et 10 échantillons de sang ont donné des produits de PCR (deux fragments différents) qui ont été clonés, puis envoyés au séquençage. Pour l'un des fragments, le séquençage n'a donné aucun résultat exploitable. Pour l'autre fragment, la même séquence a été identifiée chez les différents clones, identique à 22% à celle d'une petite unité ribosomale d'un ARN16S de *Mannheimia glucosida*. Pour Stackebrandt et Goebel, lorsqu'il existe moins de 97 p. cent d'homologie entre les séquences des ARNr 16S de deux souches, ces souches appartiennent à des espèces différentes (286). Les auteurs ne sont pas tous unanimes, mais on admet que lorsqu'il existe moins de 90 à 94% d'homologie entre les séquences des ARNr 16S de deux souches, ces souches appartiennent à des genres différents (63, 132). Nos résultats ne nous permettent donc pas d'identifier l'espèce, et encore moins le genre, des bactéries détectées par PCR lors de cette première série, mais nous savons qu'il ne s'agit pas de *Coxiella sp.*

c) *PCR universelle*

Une vingtaine d'échantillons (sang ou LBA) ont été analysés. 2 LBA sur 3 ont démontré une amplification, de même que les 2 échantillons sanguins des patients correspondants. Pour ces derniers, le signal était trop faible pour que les produits puissent être clonés. En revanche les fragments amplifiés dans les LBA ont pu être clonés puis séquencés. Les différents clones ont démontré des homologies de 98 à 99% avec les bactéries suivantes : *Methylobacterium aquaticum*, *Veillonella sp.*, *Leptotrichia sp.*, *Prevotella sp. oral*, *Streptococcus oralis*. Il s'agit pour *M. aquaticum* d'une bactérie environnementale se trouvant notamment dans les réseaux de distribution d'eau potable, et pour les autres de bactéries endogènes de la flore buccale. Notre analyse a donc uniquement mis en évidence une contamination de l'endoscope.

Cf. en annexe XI un exemple de résultat brut du séquençage (et de l'alignement) d'un des fragments amplifiés.

4) Discussion

La réalisation des PCR semi-universelles et des PCR universelles a été confrontée à différentes difficultés. Les conditions de PCR n'étant pas initialement définies, le protocole a du être adapté à chaque manipulation, pour essayer d'améliorer la sensibilité de la technique, et tous les échantillons n'ont évidemment pas pu être passés avec chacun des paramètres testés. De plus, la technique s'est retrouvée peu répétable : certains échantillons étaient positifs (un fragment étant amplifié) lors d'une première PCR, puis négatifs lorsqu'elle était renouvelée. Enfin, lors de certaines manipulations des échantillons étaient positifs, mais le témoin négatif l'était également, rendant l'interprétation impossible. Ces manipulations demanderaient donc à être renouvelées après avoir fixé les paramètres de PCR les plus appropriés, par exemple en travaillant sur différents témoins positifs.

D'autre part, nous savons que *C. burnetii* (et c'est le cas de nombreux autres agents pathogènes) ne circule dans le courant sanguin que durant les quelques jours qui suivent l'infection, c'est-à-dire essentiellement pendant la phase d'incubation. On estime qu'à partir de 6 jours après l'apparition des symptômes il est peu probable de trouver trace de cette bactérie dans le sang. Il n'est donc pas surprenant de ne trouver aucune trace de sa présence dans les sérums qui nous sont adressés (sang de patients symptomatiques pour lesquels des sérologies sont demandées). Chez des patients en phase aiguë, ce type d'examen semble par conséquent plus approprié sur du liquide broncho-alvéolaire.

Il serait intéressant de persister dans ce domaine de recherche en travaillant sur des LBA et en déterminant des paramètres de PCR adéquats. Le lavage broncho-alvéolaire reste cependant un examen invasif réservé à des patients très particuliers, et qui est donc rarement réalisé. La systématisation de ce type d'examen chez les patients fortement suspects de fièvre Q aiguë demanderait la mise en place d'un protocole lourd, ce qui n'est aujourd'hui pas envisageable.

Coxiella burnetii n'a pas été mise en évidence par PCR en temps réel en Guyane.

Quelques amplifications par PCR universelle au genre *Coxiella* ont été obtenues, mais les résultats sont non interprétables.

Les amplifications par PCR universelle aux bactéries sont révélatrices d'une contamination des échantillons.

L'agent pathogène présent en Guyane n'a pas été identifié à ce jour.

C. Etude rétrospective

1) Présentation de l'étude

L'étude rétrospective des cas de fièvre Q survenus en Guyane de 1950 à 2006, correspondant au thème 5 du projet fièvre Q, a été menée par C. Grangier durant le premier semestre 2007.

Différentes structures sont susceptibles de réaliser des sérologies fièvre Q pour des patients guyanais : 5 laboratoires privés et 2 laboratoires hospitaliers en Guyane, ainsi que 2 laboratoires en métropole (dont le CNR des Rickettsies). La Direction interarmées du service de santé des armées (DIASS) peut également détenir des informations sur les cas survenus au sein des Forces Armées en Guyane (FAG).

Cette étude a donc consisté en une centralisation et standardisation de toutes ces données, choses qui n'avaient jusqu'à maintenant jamais été réalisées.

Un cas probable de fièvre Q aiguë a été défini comme toute personne vivant en Guyane pendant la période d'étude et ayant eu pour résultat de sérologie un titre en anticorps anti phase II supérieur à 80 (IgG ou IgM) ou une séroconversion entre le prélèvement précoce et le suivant, cette définition privilégiant la sensibilité à la spécificité. Un cas probable de fièvre Q chronique a été défini comme toute personne vivant en Guyane pendant la période d'étude et ayant eu pour résultat de sérologie un titre en IgG anti phase I supérieur à 1600. Un cas confirmé de fièvre Q a été défini comme toute personne vivant en Guyane pendant la période d'étude et ayant eu un résultat de PCR positif pour la recherche de *Coxiella burnetii*. (105)

La méthode sérologique utilisée à l'Institut Pasteur de la Guyane est l'IFI.

2) Résultats

Pendant la période d'étude, soit de 1950 à 2006, 1692 cas probables de fièvre Q (forme aiguë ou chronique) ont été recensés en Guyane. Après un pic observé en 1997-1998, le nombre de cas a décliné jusqu'en 2002, date à partir de laquelle l'incidence s'est mise à augmenter progressivement pour atteindre son maximum en 2005 avec 286 cas. Le taux d'incidence annuel ainsi dégagé est de 149.9 cas pour 100 000 habitants en 2005, contre 9.3 cas pour 100 000 habitants en 1996, date de la prise de conscience des praticiens et du décès d'un patient.

Pendant la période d'étude, 4 cas de fièvre Q (2 formes aiguës et 2 formes chroniques) ont été confirmés par PCR par le CNR des Rickettsies en France, 1 en 2004 et 3 en 2005. Cependant nous n'avons aucune donnée descriptive sur ces cas : s'agit-il de patients ayant voyagé ? De patients originaires de métropole ou de Guyane ? Autrement dit ces cas pourraient-ils être des cas importés en Guyane ou traduisent-ils la présence de *C. burnetii* sur le sol guyanais ?

La figure ci-dessous reprend la répartition temporelle des cas probables de fièvre Q aiguë de 1990 à 2006.

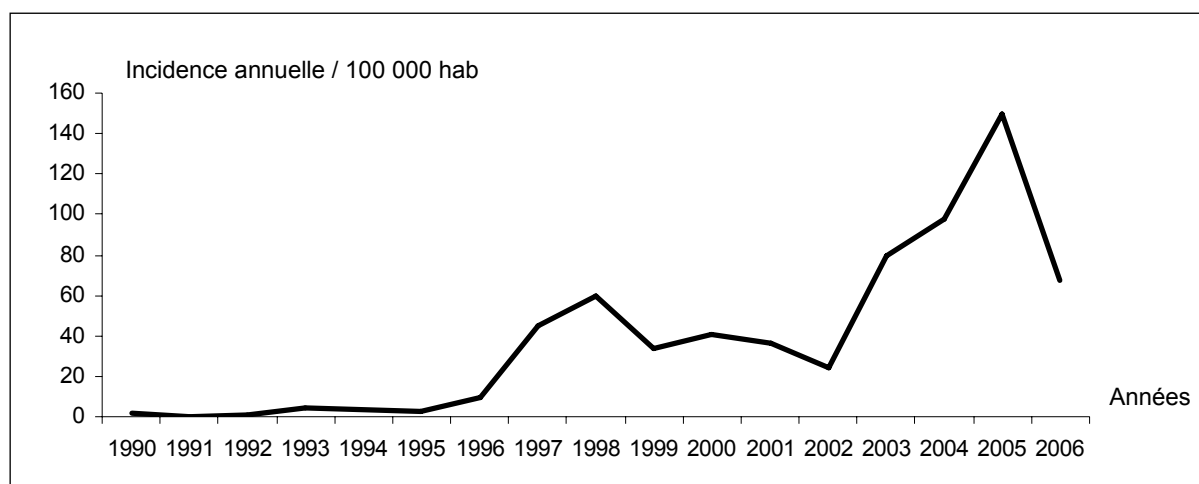


Figure 15 : distribution du taux d'incidence des cas probables de fièvre Q aiguë, de 1990 à 2006. D'après Grangier 2007 (105).

En fièvre Q chronique, 4 cas probables ont été recensés en 2004, 11 en 2005 et 9 en 2006.

De 2003 à 2005 le CNR des Rickettsies a réalisé une étude estimant l'incidence de la maladie en France métropolitaine. Ceci nous permet de constater que sur ces 3 années le taux d'incidence apparent de la maladie semble de 160 à 500 fois plus élevé en Guyane qu'en métropole. Cependant, les difficultés inhérentes à la comptabilisation des cas de fièvre Q empreignent d'incertitude les taux d'incidence en Guyane comme en métropole. La comparaison de ces chiffres doit donc se faire avec un certain recul. Le tableau suivant récapitule les données d'incidence obtenues.

Tableau X : incidence des cas probables de fièvre Q aiguë en Guyane et en métropole de 1990 à 2006. Source : Grangier 2007 (105).

Année	Nombre de cas de fièvre Q aiguë en Guyane	Taux d'incidence en Guyane pour 100 000 habitants	Nombre de cas de fièvre Q aiguë en France métropolitaine	Taux d'incidence en métropole pour 100 000 habitants
1990	2	1,8		
1991	0	0,0		
1992	1	0,8		
1993	5	4,0		
1994	5	3,9		
1995	3	2,2		
1996	13	9,3		
1997	65	44,8		
1998	90	60,0		
1999	53	34,0		
2000	66	41,0		
2001	61	36,7		
2002	42	24,4		
2003	142	79,6	296	0,5
2004	181	98,1	360	0,6
2005	286	149,9	207	0,3
2006	135	67,7		

Des informations portant sur l'âge et le sexe des patients ont pu être recueillies pour 202 des cas probables figurant dans la base de données constituée, le reste des cas probables provenant de fichiers anonymisés. Dans cet échantillon, le sexe ratio est de 1.4 en faveur du sexe masculin et la moyenne d'âge au moment du prélèvement est de 46.8 ans, avec des extrêmes à 13 et 75 ans. (105)

3) Discussion

Cette étude comporte plusieurs biais. Tout d'abord, la définition des cas varie pour chaque laboratoire, et une standardisation de celle-ci (notamment des seuils de positivité en IFI) n'a pu être réalisée que pour les patients dont les résultats complets de sérologie nous étaient accessibles. La plupart du temps le laboratoire ne fournissait hélas que des données binaires de type positif/négatif.

D'autre part, les données sont incomplètes ou inexistantes pour certaines années, ce qui conduit à sous-estimer le nombre de cas à certaines époques et rend délicate l'interprétation de l'évolution du taux d'incidence antérieurement à 1990.

Il est également possible que les fièvres Q de certains patients guyanais aient été diagnostiquées lors d'un séjour en métropole et ne rentrent pas dans notre comptabilisation.

Enfin, les habitudes de prescription des médecins cliniciens ont vraisemblablement évolué dans le temps, comme ils le reconnaissent eux-mêmes. En effet, suite au décès survenu en 1996 et à la médiatisation de cet événement, les praticiens ont eu tendance à prescrire plus de sérologies fièvre Q. Il est donc probable qu'avant cette période, la situation ait été sous-évaluée. L'augmentation de l'incidence à partir de 2002 coïncide également avec l'année de publication de l'étude de Gardon. Il est possible que cette étude, qui a mis en évidence une incidence élevée de la maladie en Guyane, ait également eu pour conséquences une sensibilisation des praticiens et l'augmentation des prescriptions de sérologie fièvre Q. Ces types de biais sont difficilement évaluables, et résultent en partie du caractère polymorphe de cette maladie, qui reste fréquemment en Guyane comme dans le reste du monde confondue avec d'autres infections.

La qualité des tests diagnostiques employés pourrait également être discutée. Nous reviendrons sur ce point ultérieurement.

Malgré ces quelques réserves, cette étude est la première à apporter des informations objectives sur l'incidence de la fièvre Q dans le département, et démontre des taux d'incidence largement supérieurs à ceux estimés en métropole ces dernières années.

Cette étude met également en évidence une augmentation importante des cas en 2005, aujourd'hui inexplicée. (105)

1692 cas probables de fièvre Q (dont 24 chroniques) ont été recensés sur la période 1950-2006 en Guyane, avec une **augmentation importante** de l'incidence **en 2005**.

Des PCR réalisées en métropole **ont confirmé 4 cas** sur la période d'étude, sans que l'on sache s'il s'agit de cas autochtones ou importés.

En Guyane, **l'incidence** de la fièvre Q est supérieure à **20 cas probables / 100 000 habitants par an depuis 1997**, alors qu'en métropole elle est inférieure à 1 / 100 000 pour la même période.

D. Recherche d'un réservoir animal sauvage de la fièvre Q en Guyane française

Mon stage à l'Institut Pasteur de la Guyane s'est inscrit dans le second domaine de recherche du projet fièvre Q, à savoir la recherche du réservoir animal de la bactérie. L'objectif initial était d'identifier le réservoir animal de la fièvre Q, et donc de travailler à la fois sur le cheptel domestique et la faune sauvage, dans la continuité des travaux réalisés par Gardon.

1) Objectif

Pour la faune sauvage, les tests sérologiques ont montré leurs limites lors des études précédentes : défauts de sensibilité et de spécificité, difficulté à travailler sur des quantités de sang parfois très faibles (pour les petits rongeurs et chauves-souris par exemple), faible reproductibilité... De plus, les amorces PCR spécifiques de *C. burnetii* n'ont conduit qu'à des résultats négatifs. Il a donc été décidé de réaliser sur ces espèces des tests PCR sur échantillons d'organes, à l'aide des amorces trouvées par le premier domaine de recherche du projet fièvre Q de l'IPG.

Hélas l'agent pathogène n'a à ce jour pas été identifié, et les amorces n'ont pas encore pu être réalisées. L'objectif a donc du être modifié et a été reformulé de la façon suivante :

Objectif général : identifier des espèces animales dont la répartition géographique et l'écologie sont compatibles avec le statut de réservoir pour *Coxiella burnetii* en Guyane et constituer une banque de prélèvements provenant d'un échantillon de celles-ci, pour analyses PCR lorsque le thème 1 du projet aura abouti.

Nous avons choisi de prélever sur les animaux concernés des échantillons de foie (où la bactérie s'accumule en début d'infection), rein et utérus (zones où la bactérie persiste le plus longtemps après l'infection) lorsqu'il s'agit de femelles. Sur les animaux dont la taille le permet, du sang a également été prélevé, sur tube sec.

2) Choix des espèces

Nous avons posé le postulat que toute espèce animale sauvage présente en Guyane est potentiellement réservoir, et nous avons pour chacune d'entre elle discuté de la probabilité que cela soit le cas et de l'intérêt de l'inclure ou non dans notre étude.

a) *Petits mammifères*

D'après les facteurs de risque dégagés par l'étude de Gardon (101), les petits mammifères (essentiellement les rongeurs et marsupiaux) pourraient être responsables du maintien de la bactérie dans l'environnement et de sa transmission. En effet, ils peuplent les collines boisées de Cayenne, vivent souvent aux alentours des habitations et pénètrent même parfois dans celles-ci. De plus, la dynamique de leurs populations pourrait être dépendante des précipitations, et quelques opossums et rats épineux ont déjà démontré des traces sérologiques du passage de *C. burnetii*. Le rythme de reproduction des rongeurs, de plusieurs portées de grandes tailles par an, pourrait être compatible avec une dissémination

de la bactérie dans l'environnement lors des nombreuses mises bas, ce qui est moins le cas des marsupiaux dont le rythme de reproduction est plus faible.

Plusieurs études ont mis en évidence des séroprévalences élevées parmi les rongeurs : de 7 à 53% (suivant l'espèce) au Royaume-Uni (309), 44% au Cap Vert (38), 14% en Inde (321), 3% aux Etats-Unis (254). Ils sont même fortement suspectés au Royaume-Uni d'être le réservoir principal de la bactérie, à l'origine de la contamination des chats.

Les petits mammifères, notamment les rongeurs et marsupiaux, pourraient donc être réservoirs de la bactérie en Guyane. Il serait intéressant de les inclure dans cette étude afin de préciser les premières observations réalisées par Gardon.

b) *Grands mammifères*

Le statut des grands mammifères de forêt équatoriale vis-à-vis de la bactérie n'a jamais été étudié, que cela soit en Amérique du Sud, en Afrique ou en Asie : singes, félidés, artiodactyles forestiers, canidés, tapiridés... La plupart de ces espèces vivent à distance des habitations, mais pourraient si elles étaient excrétrices contaminer certaines zones où l'homme est susceptible de se rendre. Certains patients sont ainsi des chasseurs, naturalistes ou randonneurs. Elles pourraient également constituer un réservoir principal, qui contaminerait un réservoir secondaire tel que les petits mammifères, auprès duquel l'homme se contaminerait à son tour...

Bien que cet aspect soit difficile à étudier, la prise en compte de ces espèces pourrait se révéler intéressante.

c) *Avifaune*

Le rôle des oiseaux dans la fièvre Q a été peu étudié en Guyane, et en Amérique du Sud de façon générale. Une seule étude a été effectuée, sur 69 hirondelles provenant de la maison d'arrêt de Cayenne. Une seule d'entre elle était séropositive, mais la sensibilité du test n'était pas satisfaisante (101). Dans le reste du monde, plusieurs études ont mis en évidence des séroprévalences élevées chez les oiseaux sauvages, et donc un statut potentiel de réservoir : de 3 à 37% d'oiseaux séropositifs au Japon (297), 11 à 27% en Bulgarie (195), 8% en Iran (22), 3 à 27% en Inde (322), 7 à 33% aux Etats-Unis (254)... De plus, les facteurs de risque précédemment mis en évidence dans l'étude de Gardon sont tout à fait compatibles avec l'existence d'un réservoir aviaire (collines boisées, corrélation avec des facteurs climatiques...).

Il nous semble donc indispensable de prendre en compte les oiseaux dans notre étude afin d'avoir un premier état des lieux de leur situation vis-à-vis de *C. burnetii* en Guyane.

d) *Chauves-souris*

Selon la bibliographie, une seule étude (en dehors de celle de Gardon) se serait intéressée aux chauves-souris. Dans celle-ci, 2 animaux sur 14 étaient séropositifs, en Inde (322). Cependant, le test employé, la microagglutination, est très peu spécifique et sensible, il est donc possible qu'il ait s'agit de faux positifs, ou à l'inverse que la séroprévalence réelle ait été beaucoup plus élevée.

D'autre part, j'ai pu constater au cours de mon séjour en Guyane que pour une grande partie de la population les chauves-souris sont responsables des cas de fièvre Q observés chez l'homme. Quand on leur évoque cette maladie, les guyanais citent systématiquement cet animal comme réservoir. L'origine de cette croyance est inconnue : confusion avec l'histoplasmose, mauvaise réputation de ces animaux, ou réelle constatation des populations locales ?

Bien que les résultats de l'étude de Gardon soient peu en faveur d'un tel réservoir (les chauves-souris étant omniprésentes quelle que soit la commune ou le type d'habitation) et qu'à l'époque aucun individu séropositif n'ait été trouvé sur les 86 testés, il pourrait être intéressant de renouveler ces analyses avec un test plus sensible.

e) *Arthropodes*

Le rôle des arthropodes intervient plutôt dans le thème de recherche 3 du projet fièvre Q : l'étude des voies de transmission. Néanmoins, il peut paraître pertinent d'étudier le portage de la bactérie chez certains d'entre eux afin d'évaluer leur rôle dans les cycles sauvage ou domestique. De nombreuses études ont démontré le rôle des tiques par exemple, et *C. burnetii* a également été isolée ponctuellement chez de nombreux autres arthropodes (175).

En Guyane, le climat équatorial rend la population d'arthropodes très importante sur tout le territoire et surtout très variée. Nombre d'entre eux vivant dans les maisons, nous pouvons aisément envisager que les tiques ou d'autres arthropodes jouent un rôle significatif dans l'épidémiologie de la maladie.

f) *Amphibiens*

Tous les amphibiens testés lors de l'étude de Gardon étaient négatifs. Il s'agit de la seule étude publiée dans laquelle des amphibiens ont été testés. La dynamique de population de ces espèces est reliée à la pluviométrie, il pourrait donc être intéressant de les prendre en compte, bien que les poïkilothermes semblent avoir un rôle négligeable dans l'épidémiologie de la maladie. Tant que l'outil de dépistage n'est pas disponible, aucune campagne de piégeage propre au projet ne peut être réalisée, le rôle des amphibiens sera donc éventuellement étudié ultérieurement, en seconde intention.

g) *Autres espèces*

Toutes les autres espèces animales présentes en Guyane ont été évoquées, en considérant la classification du règne animal figurant en annexe XV. Elles ont pour le moment été jugées peu susceptibles de constituer un réservoir sauvage de la maladie pour diverses raisons.

- **Espèces de l'embranchement des Vers** : une partie d'entre elles est constituée d'endoparasites, qui ne semblent pas avoir une écologie compatible avec une dissémination large de la bactérie dans l'environnement. Ceux qui ont une vie libre pourraient être porteurs, mais aucun argument fort ne joue en leur faveur ;
- **Poissons osseux et cartilagineux, Agnathes** : il s'agit d'espèces inféodées au milieu aquatique. Rien ne nous permet aujourd'hui de penser que de telles espèces

puissent jouer le rôle de réservoir. Aucune étude n'a jamais montré de lien entre le milieu aquatique et l'épidémiologie de la maladie ;

- **Reptiles** : le rôle des reptiles dans la fièvre Q a déjà été évoqué en Inde. Quelques reptiles étaient séropositifs, mais la bactérie n'a jamais été isolée chez l'un d'entre eux. Leur rôle semble de façon générale négligeable, nous avons donc décidé de ne pas nous y intéresser ;
- **Espèces de l'embranchement des Echinodermes, et de la classe des Tuniciers, Céphalocordés, Hémichordés, Cyclostomes, et des règnes non représentés sur la figure de l'annexe XV** : il s'agit uniquement d'espèces marines. Aucun élément bibliographique ou épidémiologique (répartition de la maladie, facteurs de risque, étude de séroprévalence...) ne nous permet d'envisager que le réservoir soit constitué par une ou plusieurs espèces marines.

3) Protocoles

Le test n'étant pas encore au point, aucun plan de capture propre au projet n'a pu être mis en place. Cependant, certains prélèvements ont été effectués sur des animaux capturés pour d'autres projets, et ont été conservés en attente d'analyses.

Tous les prélèvements ont été étiquetés, référencés et congelés à -60°C en attente d'analyses. Les tubes de sang ont été au préalable centrifugés à 1500 tours pendant 15 min, puis le sérum a été séparé avant d'être congelé.

a) *Petits mammifères*

Ces animaux proviennent d'un programme d'étude sur le réservoir animal de la dengue. Les petits rongeurs et marsupiaux sont capturés à l'aide de cages-pièges de différentes tailles. Des lignes de pièges sont installées dans des zones de forêt sélectionnées selon différents critères : proximité immédiate de zones urbanisées, terrains sécurisés tels que des terrains militaires (pour éviter les vols), terrains praticables et connus pour leur densité en mammifères.

Les pièges utilisés, très peu oxydables et pliables, sont les suivants :

- **Ratières de type BTS** : pièges grillagés pour animaux terrestres et arboricoles pesant de 15 à 1000 g. Lorsque l'animal touche l'appât, la porte se referme (219) ;

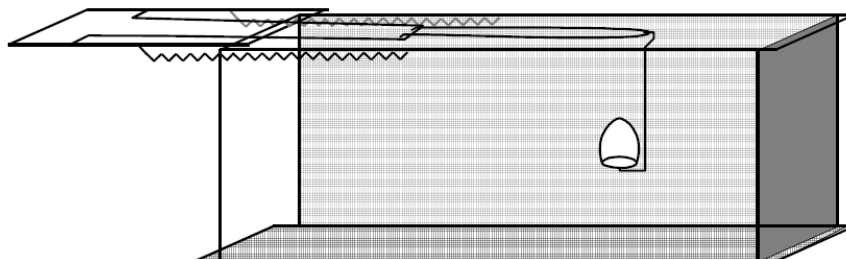


Figure 16 : schéma d'une ratière de type BTS. Source : Bonin 2001 (34).

- **Cages de type Tomahawk®** : pièges grillagés pour animaux terrestres de masse corporelle comprise entre 0.5 et 5 kg. Le système de déclenchement est constitué d'une palette, reliée par une barre latérale oblique à un crochet qui maintient la porte ouverte. Le déclenchement se fait lorsque la palette, légèrement surélevée, est abaissée par le poids d'un animal marchant dessus. Les cages peuvent posséder une ou deux portes (pour piéger dans des passages) : dans le cas des pièges à deux portes, la chute de la première entraîne celle de la deuxième grâce à une barre les reliant (53) ;

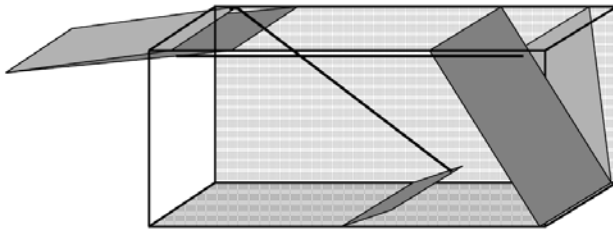


Figure 17 : schéma d'un piège Tomahawk®. Source : Bonin 2001 (34).

- **Pièges de type Sherman** : pièges aux parois pleines pour animaux terrestres pesant de 10 à 500 g. Lorsque l'animal entre dans la boîte et marche sur la porte, sous l'effet de son poids un ressort se déclenche et la porte se referme. (53, 219)



Figure 18 : photo d'un piège de type Sherman. Source : Alana Ecology, Wildlife Field Equipment (10).

Les pièges sont installés à même le sol ou dans les arbres, et recouverts de feuilles. Ils sont appâtés avec des morceaux de pomme et relevés une fois par jour (tôt le matin). Ils sont laissés de 3 à 10 jours.

Les animaux relevés sont pour les plus petits euthanasiés et prélevés (sang et organes), et pour ceux de plus grande taille anesthésiés et prélevés (sang uniquement).

Les organes prélevés pour notre étude (foie, rein, utérus pour les femelles de grande taille) sont étiquetés (numéro d'identification, organe, espèce, sexe) et congelés. Quand cela est possible, du sang est également prélevé sur tube sec.

b) Grands mammifères

La récolte d'échantillon est réalisée par le chasseur du Centre d'entraînement en forêt équatoriale du troisième Régiment étranger d'infanterie. Il est chargé de prélever sur les animaux tués à la chasse un échantillon de rein, de foie, d'utérus pour les femelles, ainsi qu'un peu de sang. Les organes sont ensuite conservés à +4°C dans une glacière, puis à -60°C lorsqu'ils arrivent à l'Institut Pasteur.

Cf. annexe XVIa pour le protocole fourni au chasseur (qui réalise les prélèvements) et XVIb pour celui donné à l'infirmier (qui s'occupe de l'acheminement des prélèvements jusqu'à l'Institut Pasteur).

Cf. annexe VII pour une photo du type d'environnement (forêt primaire) dans lequel le chasseur travaille.

c) *Avifaune*

Sur autorisation de la DSV, il est possible de prélever certains oiseaux non protégés pour les analyser. Contact a été pris avec le cabinet d'études Ecobios, dont l'ornithologue pourrait réaliser des captures, les diagnostics d'espèces et relâcher les animaux protégés. Les oiseaux restants seraient ensuite euthanasiés puis prélevés. La capture pourrait se dérouler sur la zone du Camp du Tigre, zone militaire boisée située sur la commune de Cayenne, où de nombreux cas de fièvre Q avaient été observés lors de l'enquête de prévalence de 2001. Contrairement aux autres zones de forêt secondaire proches de Cayenne, ce quartier est assez riche en avifaune, du fait de la proximité immédiate de nombreux jardins particuliers riches en arbres fruitiers.

La DSV nous a donné son accord mais la réalisation de cette manœuvre a été gelée en attente de disposer du test PCR.

Cf. en annexe XVII le protocole soumis à la DSV pour demande d'autorisation, et utilisable lorsque le test sera disponible.

d) *Chauves-souris*

Plusieurs espèces de chauves-souris sont protégées par la réglementation en Guyane, leur capture est donc soumise à autorisation. Dans la mesure où le test qui sera utilisé n'a pas encore été mis au point, aucun programme de capture n'a pu être réalisé. Ceci sera envisagé quand le test sera disponible. Néanmoins, il a été possible de réaliser des prélèvements sur quelques animaux capturés pour le programme d'étude de la dengue.

e) *Arthropodes*

Durant la période de ma présence nous n'avons pas réalisé de captures d'arthropodes. En revanche le vétérinaire Général Davoust a réalisé en avril 2007 des prélèvements de tiques sur chiens et chevaux dans trois élevages équin du département : dans un élevage mixte équin/bovins à Macouria, au centre équestre de Kourou et dans un élevage de la région de Cayenne.

Toutes les tiques observées ont été ramassées, puis analysées par PCR au CNR des Rickettsies avec des amorces spécifiques de *C. burnetii*.

4) Résultats

a) *Petits mammifères*

Une quarantaine de petits rongeurs et marsupiaux ont été prélevés. Ils proviennent essentiellement de la région de Cayenne et de Saint-Georges de l'Oyapock. Il s'agit quasi exclusivement d'animaux des genres *Proechimys* (rongeur), *Marmosa*, *Philander*, et *Didelphis* (marsupiaux).

b) *Grands mammifères*

Le faible nombre d'animaux chassés à chaque session et le fait que les prélèvements de sang soient la plupart du temps hémolysés n'ont permis de récolter que 4 échantillons de sang et 5 échantillons de foie et de rein, provenant de 5 espèces animales différentes (singe indéterminé, tapir, singe hurleur roux, agouti, cervidé indéterminé).



Figure 19 : dessins d'un tapir (*Tapirus terrestris*), singe hurleur roux (*Alouatta seniculus*) et agouti (*Agouti paca*). Source : Académie Guyane (1).

c) *Arthropodes*

133 tiques ont été récupérées, et aucune ne s'est révélée positive vis-à-vis de *C. burnetii*.

5) Discussion

Cette partie du projet n'avait aucune aspiration autre que celle de préparer la suite de l'étude. L'étude de la bibliographie et la mise en place de ces quelques protocoles a permis de dégager des espèces susceptibles d'être réservoirs, et de tester certains modes de récolte d'échantillon, afin de les améliorer.

a) *Petits mammifères*

Ces récoltes préliminaires nous ont permis de constater qu'il faudrait à terme envisager des captures de rongeurs propres au projet, dans la mesure où la taille des animaux capturés ne permet pas de réaliser des prélèvements de qualité pour plusieurs projets. Par exemple la quantité de sang prélevée sur un rat ne peut à la fois alimenter un projet dengue et un projet fièvre Q. En revanche les méthodes de capture et les espèces animales capturées semblent pleinement correspondre à nos attentes.

b) *Grands mammifères*

Il n'est jamais facile en Guyane de travailler sur les grands mammifères. Ils sont difficilement capturables et le moyen le plus adapté pour les prélever reste la chasse. Cette activité est chronophage et peu rentable en terme de nombre d'animaux chassés. Il est donc difficile d'obtenir un échantillon de grande taille, à moins de travailler avec tout un réseau de chasseurs, ce qui pose des contraintes d'organisation et de motivation des intervenants. La méthode que nous avons employée semble intéressante dans la mesure où le chasseur sollicité chasse souvent, transporte une glacière, et est intéressé par le projet.

Cette méthode pourrait être conservée et utilisée sur une plus longue durée, en faisant peut-être appel à un chasseur supplémentaire. Le mode d'identification des flacons serait à perfectionner, celui employé ici étant trop contraignant donc mal respecté.

c) *Avifaune, chauves-souris, arthropodes, amphibiens*

Pour ces espèces, il faudra mettre en place des programmes de capture propres, en s'appuyant par exemple sur ce qui a été fait en Guyane pour d'autres projets.

Pour revenir brièvement sur les chauves-souris, il me semble que les croyances de la population à ce sujet proviennent d'un amalgame, assez intéressant en cela qu'il reflète bien l'importance que peuvent prendre certaines idées reçues. En effet, l'étude de Gardon de 2001 s'est entre autre intéressée aux chauves-souris, et de nombreux scientifiques de Guyane, professionnels de la santé (humaine et animale) et chercheurs, en ont eu connaissance. Pour en avoir discuté avec plusieurs d'entre eux, ces personnes ont pour la plupart retenu l'inclusion des chauves-souris dans l'étude, mais ignorent les résultats négatifs des tests. Lorsque des patients sont atteints de fièvre Q, les médecins leur demandent désormais s'ils ont été en contact avec des chauves-souris. Ceux-ci répondent systématiquement par l'affirmative, et un lien est fait, sans prendre en compte le fait qu'en Guyane, l'ensemble de la population est en contact avec des chauves-souris.

6) Conclusion

Cette étape préliminaire nous a donc permis de confirmer la viabilité de ces différents protocoles. Lorsque le test PCR spécifique à l'agent se trouvant en Guyane aura été trouvé, différents types de récolte d'échantillons propres au projet fièvre Q devront être mis en place pour étudier le rôle des animaux suivants : petits mammifères, grands mammifères, avifaune, chauves-souris, arthropodes et amphibiens.

Le développement de ce volet nécessitera une forte implication humaine et financière (devis dispendieux du cabinet Ecobios) sur une longue période (pour la récolte de prélèvements de grands mammifères notamment).

De nombreux animaux ont été prélevés en attente de la mise au point d'un test PCR : **petits rongeurs, marsupiaux, grands mammifères, chauves-souris.**

Les organes prélevés sont les suivants : **foie, rein, utérus** pour les femelles, **sang.**

Les protocoles sont améliorables et à compléter (**avifaune, arthropodes, amphibiens**).

133 tiques provenant de trois élevages ont été testées en *C. burnetii* et sont **négatives.**

II. Recherche d'un réservoir animal domestique de la fièvre Q en Guyane française

A. Introduction

Pour les espèces domestiques, l'existence de tests diagnostiques (notamment pour les ruminants) a rendu possible la réalisation d'enquêtes transversales de séroprévalence, à défaut de pouvoir réaliser des enquêtes de prévalence de la bactérie par recherche PCR. Le travail a été organisé de la façon suivante :

- **Avril (S15 à S17)** : bibliographie et rencontre des différents acteurs de la santé animale et humaine en Guyane, participation aux travaux de biologie moléculaire du premier thème de recherche du projet fièvre Q ;
- **Mai (S18 à S20)** : construction des protocoles et présentation de ceux-ci aux structures ayant un rôle à jouer dans le projet ;
- **Mai et juin (S21 à S26)** : récolte des échantillons et mise au point des tests qui seront utilisés sur les prélèvements ;
- **Juillet (S27 et S28)** : réalisation des tests de laboratoire ;
- **Juillet (S29 et S30)** : synthèse, rédaction et rétro information vis-à-vis des professionnels ayant participé à l'étude.

B. Objectifs

Réservoir : « Espèce(s), milieu(x) ou mécanisme(s) permettant la survie d'un agent pathogène considéré en tant qu'espèce. » (299)

En considérant cette définition, l'objectif de l'étude est d'identifier la ou les espèces animales qui permettent à la fièvre Q de se maintenir dans le département.

Traditionnellement, l'épidémiologie de cette maladie implique un cycle sauvage, et un cycle domestique (qui se déroule souvent parmi les ruminants) à partir duquel l'homme se contamine. Les ruminants sont donc dans de nombreux pays qualifiés de réservoir, bien que certains auteurs évoquent la possibilité que seul le cycle sauvage permette à la bactérie de persister (260). En l'absence d'un cycle sauvage et de la réinjection régulière au sein du cheptel domestique de la bactérie par l'intermédiaire des tiques, le cycle domestique ne se maintiendrait alors pas, et les ruminants ne seraient pas réservoir au sens strict du terme, mais plutôt hôtes vicariants.

En Guyane, la maladie semble suivre un schéma différent, dans lequel les ruminants joueraient un rôle mineur dans les contaminations humaines (101). Connaître le statut sérologique du cheptel guyanais vis-à-vis de la bactérie est donc intéressant pour estimer l'importance du cycle domestique, que les ruminants soient réservoirs ou non.

Les objectifs de l'étude peuvent être formulés de la façon suivante :

Objectif général : identifier la ou les espèces animales domestiques susceptibles d'être réservoirs domestiques de *Coxiella burnetii* en Guyane, grâce à des enquêtes descriptives transversales.

Objectifs détaillés :

- **Identifier des espèces** domestiques dont la **répartition** et le **mode de vie** sont compatibles avec le statut de réservoir domestique pour *C. burnetii* en Guyane ;
- **Réaliser des enquêtes de séroprévalence** de *C. burnetii* au sein d'un échantillon représentatif de certaines espèces domestiques de Guyane ;
- **Identifier une ou des espèces** animales domestiques dont la **séroprévalence** de *C. burnetii* est compatible avec le statut de réservoir ;
- **Emettre des hypothèses** sur l'identité du réservoir animal de la bactérie en Guyane.

Les deux études précédemment conduites en Guyane en 1997 et 2001 sur le statut des animaux vis-à-vis de la fièvre Q n'avaient permis ni d'identifier un réservoir sauvage ni d'écartier avec certitude un réservoir domestique, du fait de la petite taille des échantillons et de la faible sensibilité des tests employés (33, 101). Cette étude se veut donc complémentaire de celles ayant été réalisées précédemment, en se différenciant par des échantillons plus grands et des tests de meilleure qualité.

C. Matériels et méthodes

1) Sélection des espèces prises en compte

Nous avons posé le postulat que toute espèce domestique présente en Guyane est potentiellement réservoir, et discuté pour chacune d'entre elle de l'intérêt de la prendre en compte ou non dans notre étude de séroprévalence. Certaines d'entre elles ont du être écartées pour des raisons d'ordre scientifique ou pratique.

a) Volailles

Le statut des oiseaux vis-à-vis de la fièvre Q a été assez peu étudié. Cependant plusieurs études, essentiellement en Asie, ont démontré que les volailles peuvent être excrétrices et que les hommes peuvent se contaminer par ingestion d'œufs crus ou inhalation de poussières contaminées par les fientes (20, 322). Bien que d'une façon générale les volailles semblent jouer un rôle secondaire dans le maintien de l'infection (vraisemblablement elles se contaminent à partir du bétail) (297), il aurait sans doute été intéressant d'évaluer le statut de l'élevage aviaire guyanais.

Comme il n'existe pas d'abattoir de volaille, les animaux sont abattus dans les élevages, dans des tueries. La récolte d'échantillons aurait donc nécessité de se rendre dans différents élevages situés partout dans le département pour réaliser des prélèvements à la saignée. La durée de mon stage était trop courte pour que je puisse entreprendre cette activité, mais cette dimension serait à prendre en compte dans une étude future.

b) Nouveaux animaux de compagnie

Les nouveaux animaux de compagnie sont relativement peu répandus en Guyane. En effet, les animaux y sont surtout élevés pour leur aspect utilitaire (ex : chiens de garde) et il n'existe pas de circuit commercial réellement développé fournissant des rongeurs ou reptiles. Certains particuliers capturent des animaux sauvages pour les élever en captivité

de façon illégale (singes, reptiles...) mais la clandestinité de ces activités rend impossible tout prélèvement.

Une exception est faite à cela. Il s'agit de la « pikolèt⁹ », ou *Sporophila curio* (*Oryzoborus angolensis*), oiseau fortement ancré dans les traditions et qui fait l'objet de concours de chant. Ce sont des oiseaux de compagnie très répandus, à très forte valeur affective, qui accompagnent dans leur cage leur propriétaire partout (au marché, sur le lieu de travail...) (251). Il aurait été intéressant d'étudier la séroprévalence de *C. burnetii* chez ces oiseaux. En effet, le regroupement de nombreux oiseaux lors des concours de chants, le fait que ces animaux soient fréquemment déplacés et en contact étroit avec l'être humain (par exemple contact du propriétaire avec les fientes lors du nettoyage de la cage, ou vie en milieu confiné de l'oiseau et du propriétaire dans certaines situations) sont en faveur d'une possible circulation d'agents pathogènes, et de leur transmission à l'être humain. Cependant, ces animaux sont de trop petite taille pour que des tests sérologiques puissent être réalisés sur prise de sang. Il faudrait alors les sacrifier, ce qui n'est pas envisageable du fait de leur rôle social. Je pense qu'il serait néanmoins intéressant d'inclure la possession de pikolèts, ou l'activité de nettoyage de la cage dans l'étude cas/témoins qui interviendra dans le thème 4 du projet fièvre Q (on observe actuellement de nombreux cas de fièvre Q parmi les propriétaires de pikolèts sans que cela n'ait encore pu être objectivé par enquête). De plus, une fois l'agent pathogène identifié, il pourrait être intéressant de réaliser des PCR sur les fientes d'un échantillon de ces oiseaux.

c) *Ruminants domestiques*

La plupart des cas humains de fièvre Q en Asie, Amérique du Nord et Europe sont rattachés à des contaminations à partir des ruminants domestiques (187). Ceux-ci sont dans de nombreux pays considérés comme les réservoirs principaux de la bactérie.

Bien qu'en Guyane la maladie semble avoir une répartition plutôt urbaine (101), il paraît intéressant de vérifier le statut des ruminants pour objectiver leur rôle ou absence de rôle dans l'épidémiologie de la fièvre Q. De plus, plusieurs cas de fièvre Q ont été rapportés parmi le personnel de l'abattoir de Cayenne.

d) *Porcs*

Le rôle des porcs dans l'épidémiologie de la fièvre Q a été peu étudié. L'étude de 2001 en Guyane n'avait mis en évidence aucun porc positif sur les 25 testés (101), alors que des études démontrent 11% de séropositivité à Trinidad (5), et 15% (sur un échantillon de 184) en Inde (321). Ces deux derniers chiffres laissent penser que dans certains types d'élevage *C. burnetii* circule de façon relativement importante chez les porcs. Il nous a donc paru essentiel de prendre en compte cette espèce dans notre étude, en faisant appel à un test plus sensible que celui précédemment utilisé en Guyane.

⁹ Appellation créole.

e) Chevaux

Le rôle des chevaux dans la circulation de *C. burnetii* a été rarement évalué, mais nous savons que ces animaux sont réceptifs à la bactérie (317). Bien que la population équine soit d'assez petite taille en Guyane, il pourrait être utile d'étudier la séroprévalence de *C. burnetii* chez les chevaux, afin de connaître leur statut. Peut-être peuvent-ils être réservoirs, ou révélateurs d'une circulation de l'agent pathogène au sein de la faune sauvage ou des bovins.

f) Chiens et chats

Les animaux de compagnie sont fréquemment impliqués dans des foyers de fièvre Q, et ils sont dans plusieurs zones considérés comme des réservoirs. Ainsi au Canada par exemple, dans les provinces maritimes, les chats sont les réservoirs principaux de la bactérie (119). De plus, la répartition urbaine de la maladie en Guyane est compatible avec un réservoir canin ou félin, qu'il soit principal ou secondaire (il pourrait par exemple s'infecter au contact de la faune sauvage). Cette dimension est donc à prendre en compte dans notre étude.

2) Protocoles

a) *Ruminants domestiques*

➤ Objectif

Estimer la séroprévalence (à l'échelle du troupeau) de *C. burnetii* au sein du cheptel bovin de Guyane.

Estimer la séroprévalence (à l'échelle individuelle) de *C. burnetii* au sein du cheptel ovin et caprin de Guyane.

➤ Définition du cas

Un cas est constitué par un ruminant dont le sérum réagit positivement au test ELISA détectant les anticorps anti *Coxiella burnetii*. Selon le fournisseur, pour les régions autres que la France métropolitaine, une réaction positive est définie par une densité optique corrigée $V \geq 40\%$, avec :

$$V = \frac{\text{DO échantillon} - \text{DO témoin négatif}}{\text{DO témoin positif} - \text{DO témoin négatif}} \times 100$$

DO = densité optique lue sur un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 450 nm (128).

Un V compris entre 30 et 40% définit un cas douteux, le test est alors répété à deux reprises sur le même échantillon.

➤ Population cible

Ensemble du cheptel guyanais déclaré de bovins (*Bos taurus*, *Bos indicus* ou un hybride), ovins ou caprins en âge de se reproduire.

➤ Type d'échantillonnage

Pour les bovins, il s'agit d'un échantillonnage à 3 degrés, l'un des degrés étant aléatoire et les deux autres étant empiriques¹⁰. En effet, les prélèvements proviennent de la prophylaxie brucellose définie par arrêté préfectoral (Cf. annexe XVIII) et correspondent aux élevages ayant été prélevés durant la période d'étude. En Guyane, les vétérinaires praticiens ne réalisent pas les activités de prophylaxie, l'ensemble des prélèvements réglementaires étant effectué par un technicien de la DSV. Afin de limiter ses déplacements, il répartit les élevages à prélever sur l'année pour regrouper ceux qui sont les plus éloignés de Cayenne. Notre étude s'étant étalée sur environ 3 mois (15 avril 2007 – 15 juillet 2007), les échantillons proviennent des élevages qui ont été visités par le technicien durant cette période. Dans chaque élevage 50% des reproducteurs sont prélevés tous les 2 ans. Les animaux à prélever sont choisis au hasard par l'éleveur, sans qu'il n'y ait cependant de tirage au sort des numéros de boucle, pour des raisons pratiques. Ces deux degrés donnent le caractère empirique de l'échantillonnage. Les prélèvements subissent ensuite un test brucellose à l'Institut Pasteur de la Guyane, puis sont récupérés pour l'étude fièvre Q. Les élevages testés sont tirés au sort, et pour chaque élevage testé les animaux entrant dans l'étude sont également tirés au sort parmi les échantillons reçus grâce à un logiciel de génération de nombres aléatoires (fonction « ALEA.ENTRE.BORNES » d'Excel®).

Pour les ovins et caprins, dans l'idéal il aurait fallu réaliser le même type d'échantillonnage. Cependant, le cheptel étant de petite taille et l'emploi du temps du technicien des Services vétérinaires prévoyant peu de prélèvements durant la période d'étude, il a été choisi de travailler à l'échelle individuelle et de réaliser un tirage au sort simple des prélèvements effectués dans le cas où leur nombre dépasse la taille d'échantillon attendue.

➤ Taille de l'échantillon

Pour les bovins, à l'échelle du troupeau nous avons considéré une prévalence attendue (Pa) de 50%, ce qui minore la plupart des prévalences observées dans la littérature : 67% au Canada (158), 80% au Nigéria (4), 99% et 62% aux Etats-Unis (92), (107), 43%, 73% et 40% en France métropolitaine (250, 257). Ce chiffre nous a paru un juste milieu entre les prévalences observées en métropole et celles observées en Afrique (climat comparable) et en Amérique du Nord (même continent). Pour une précision relative (Pr) de 50%, nous obtenons alors une taille d'échantillon de 16 élevages, dans une démarche quantitative¹¹ et pour un risque α de 5%. A l'intérieur du troupeau, si l'on considère un taux de prévalence limite (TPL) de 20% (maladie à potentiel contagieux intermédiaire), on obtient pour un risque α de 5% un nombre d'animaux par élevage compris entre 8 (pour les plus petits élevages, d'une dizaine d'individus) et 14 (pour les élevages de plus de 150 individus), dans une démarche qualitative. Pour les élevages dont le nombre de prises de sang réalisées ne permettrait pas d'atteindre ce chiffre, toutes les prises de sang seront traitées et les résultats seront interprétés en conséquence.

Pour les ovins et les caprins, le faible nombre d'élevages ne permet pas de travailler à l'échelle du troupeau. Les effectifs ont donc été calculés à l'échelle individuelle uniquement,

¹⁰ Un échantillonnage empirique est réalisé sans tirage au sort et est donc source de biais. (299)

¹¹ En démarche quantitative on cherche à estimer la proportion d'animaux atteints dans un troupeau, ou de troupeaux atteints dans une zone. En démarche qualitative il s'agit de déterminer si par rapport à un seuil fixé (le TPL), un troupeau ou une zone est infecté, ou s'il peut être considéré comme « indemne ». (299)

dans une démarche quantitative : $P_a = 20\%$, $P_r = 50\%$, $\alpha = 5\%$, taille échantillon = 62. La P_a a été définie en s'appuyant sur la bibliographie (Cf. tableau I et annexes II et III).

Ces effectifs ont été obtenus selon les tables de détermination de la taille d'un échantillon en démarche quantitative, qualitative, pour un taux de sondage inférieur à 10%, et pour un taux de sondage supérieur à 10% (299).

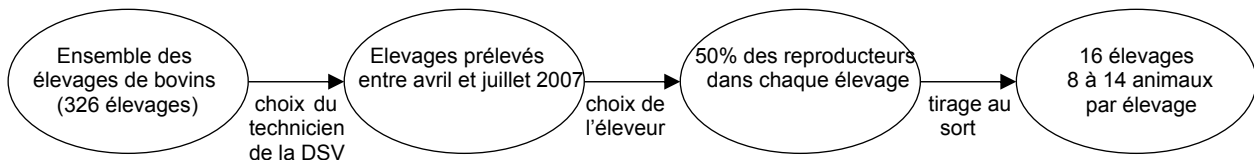


Figure 20 : constitution de l'échantillon de bovins.

➤ Prélèvements

Des prises de sang sont réalisées sur tube sec à la veine caudale, puis sont immédiatement conservées à +4°C. Les tubes sont ensuite centrifugés à 1500 tours pendant 15 min, puis le sérum est séparé et congelé à -60°C en attente d'analyse.

➤ Analyses

Les sérums sont analysés à l'Institut Pasteur de la Guyane par technique ELISA à l'aide du kit « CHEKIT Q-FEVER », commercialisé par IDEXX Laboratories. Pour chaque série, deux puits sont réservés à un témoin positif et quatre puits à un témoin négatif (sérums de contrôles en accord avec la norme NFU 47-019 du programme Cofrac n°109).

Cf. principe de la méthode en annexe XII et protocole en annexe XIII.

b) Porcs

➤ Objectif

Estimer la séroprévalence de *C. burnetii* (à l'échelle individuelle) au sein du cheptel porcin de Guyane.

➤ Définition du cas

Porc dont le sérum réagit positivement au test ELISA détectant les anticorps anti *Coxiella burnetii*. Une réaction positive est définie par une DO franchement supérieure à la DO du reste de la série. Les sérums douteux sont à nouveau testés, deux fois.

DO = densité optique lue sur un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 450 nm.

➤ Population cible

Ensemble du cheptel porcin guyanais déclaré et en âge d'être abattu.

➤ Type d'échantillonnage

Tous les porcs abattus le 27/06/07 et le 07/07/07 à l'abattoir de Cayenne (unique abattoir de Guyane) sont prélevés, puis les prélèvements à tester sont tirés au sort grâce à un logiciel de génération de nombres aléatoires. Il s'agit d'un échantillonnage à deux degrés : caractère empirique pour le choix des deux dates, puis échantillonnage aléatoire simple des individus abattus lors de ces deux journées. Les journées de prélèvement ont été choisies de façon à obtenir un nombre de lots différents (correspondant chacun à un élevage) important, car lors de certaines journées seuls un ou deux lots de grosse taille sont abattus.

➤ Taille de l'échantillon

En s'appuyant sur la bibliographie (15% de séroprévalence en Inde (321), 11% de séroprévalence à Trinidad (5) et aucun animal positif sur 25 en Guyane (101)), nous avons décidé de poser l'hypothèse que les résultats obtenus en Guyane en 2002 sont imputables à un défaut de sensibilité du test. Nous avons donc fait le choix de considérer une Pa de 13 %, ce qui donne pour une Pr de 50% une taille d'échantillon de 103 individus (d'après la formule de calcul de taille d'un échantillon en population infinie pour l'estimation d'une proportion, pour $\alpha = 5\%$). (299)

➤ Prélèvement

Les prélèvements sanguins sont effectués à l'abattoir, au moment de la saignée, juste après la narcose électrique. Le sang est récupéré sur tube sec, puis immédiatement conservé à +4°C dans une glacière. Les tubes sont ensuite centrifugés à 1500 tours pendant 15 min, puis le sérum est séparé et congelé à -60°C en attente d'analyse. Cette méthode permet d'obtenir en grande quantité du sang non hémolysé.

Cf. illustration de la station de narcose en annexe XXb.

➤ Analyses

Un test ELISA est effectué sur chaque sérum. Les plaques aliquotées et solutions tampons et d'arrêt proviennent de chez IDEXX Laboratories, et le conjugué anti-porc IgG (H+L), marqué à la peroxydase, provient du laboratoire Beckman Coulter.

Cf. annexe XIII pour le protocole précis, en remplaçant lors de l'étape 6 le conjugué anti-IgG-Ruminant par 100 μ L du conjugué anti-porc IgG, dilué au 1/4000. Les dilutions optimales du sérum et du conjugué ont été déterminées après avoir testé différentes concentrations sur une première plaque. Au moins un témoin négatif (constitué par un sérum de chien) est présent par plaque.

c) *Chevaux*

➤ Objectif

Estimer la séroprévalence de *C. burnetii* (à l'échelle individuelle) au sein de la population équine de Guyane de 2003.

➤ Définition du cas

Cheval dont le sérum réagit positivement au test ELISA détectant les anticorps anti *Coxiella burnetii*. Une réaction positive est définie par une DO franchement supérieure à la DO du reste de la série. Les sérums douteux sont à nouveau testés, deux fois.

DO = densité optique lue sur un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 450 nm.

➤ Population cible

Ensemble de la population équine de Guyane de 2003.

➤ Type d'échantillonnage

Une sérothèque équine de 283 échantillons a été constituée par la DSV en 2003 pour l'étude de la maladie de West Nile. Les prélèvements à tester sont tirés au sort dans cette sérothèque grâce à un logiciel de génération de nombres aléatoires. Il s'agit d'un échantillonnage à deux degrés : le premier degré est empirique et résulte du choix du technicien (choix de communes, d'élevages, d'animaux), sans que des critères particuliers soient appliqués. Le second degré est aléatoire.

➤ Taille de l'échantillon

La bibliographie ne fait état que d'une seule étude de séroprévalence équine, où 26% de 121 chevaux testés semblaient séropositifs, aux Etats-Unis (317). Cette étude s'inscrivait cependant dans un contexte d'épidémie/épizootie de fièvre Q, associé à une forte contamination de l'environnement. Nous avons donc décidé de minorer ce chiffre et avons choisi une Pa de 15%, ce qui d'après les tables donne pour une Pr de 50% et un α de 5% une taille d'échantillon de 88 chevaux. (299)

➤ Prélèvement

Immédiatement après prélèvement sur tube sec, le sang avait été conservé à +4°C, puis après séparation les sérums avaient été congelés à -60°C.

➤ Analyses

Un test ELISA est effectué sur chaque sérum tiré au sort. Les plaques aliquotées et solutions tampons et d'arrêt proviennent de chez IDEXX Laboratories, et le conjugué anti-cheval IgG (H+L), marqué à la peroxydase, provient du laboratoire Beckman Coulter.

Cf. annexe XIII pour le protocole précis, en remplaçant lors de l'étape 6 le conjugué anti-IgG-Ruminant par 100 μ L du conjugué anti-cheval IgG, dilué au 1/2000. Les dilutions optimales du sérum et du conjugué ont été déterminées après avoir testé différentes concentrations sur une première plaque. Au moins un témoin négatif (constitué par un sérum de chien) est présent par plaque.

d) Chiens et chats

Initialement, les chats devaient tout comme les chiens faire l'objet d'une étude de séroprévalence. Cependant, en Guyane ceux-ci sont très rarement vus en consultation et les vétérinaires n'ont pu nous fournir aucun sérum lors des 3 mois de récolte d'échantillons. Ce paramètre n'a donc pas pu être étudié. De même pour la récolte de prélèvements d'organes, nous n'avons pu obtenir que des échantillons d'utérus provenant de trois chattes. Ceux-ci pourront être analysés par PCR lorsque l'outil sera disponible, mais l'échantillon demandera évidemment à être complété.

➤ Objectif

Estimer la séroprévalence de *C. burnetii* (à l'échelle individuelle) au sein de la population canine de Guyane et constituer une banque de prélèvements d'organes pour analyse par PCR lorsque le premier thème de recherche du projet fièvre Q aura abouti.

➤ Définition du cas

Chien dont le sérum réagit positivement au test ELISA détectant les anticorps anti *Coxiella burnetii*. Une réaction positive est définie par une valeur $V \geq 40\%$ pour :

$$V = \frac{\text{DO échantillon} - \text{DO témoin négatif}}{\text{DO témoin positif} - \text{DO témoin négatif}} \times 100$$

DO = densité optique lue sur un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 450 nm. En l'absence de témoins positifs et négatifs canins (ce type de test n'étant pas utilisé en routine), et dans la mesure où les réactifs canins croisent avec les réactifs bovins, un témoin positif bovin a été utilisé. Pour le calcul, on utilise le prélèvement canin dont la DO est la plus faible comme témoin négatif.

Un V compris entre 30 et 40% définit un cas douteux, le test est alors répété deux fois sur le même échantillon.

➤ Population cible

Ensemble des chiens de plus de 6 mois, résidant en Guyane depuis au moins 6 mois et fréquentant les cliniques vétérinaires des communes de Cayenne, Matoury et Rémire-Montjoly, ou vivant dans le chenil de la Société protectrice des animaux (SPA) de Kourou.

➤ Type d'échantillonnage

Deux types d'échantillonnage sont mis en œuvre.

D'une part un protocole est distribué aux quatre cliniques vétérinaires les plus proches de Cayenne (deux à Cayenne, une à Matoury et une à Rémire-Montjoly), afin que les vétérinaires nous fournissent des prélèvements de sang et d'organes (utérus, rate, foie, rein). Les vétérinaires doivent en théorie doubler chaque prise de sang qu'ils réalisent à titre diagnostique et nous fournir un tube. Ils doivent également effectuer des prises de sang sur chiens sains (choisis arbitrairement). Il s'agit donc d'un échantillonnage empirique. Pour

chaque animal prélevé, un petit questionnaire simple doit être rempli pour renseigner les caractéristiques et l'origine de l'animal.

Cf. protocole de prélèvement en annexe XIXa et XIXb.

D'autre part, des prélèvements sont effectués à la SPA de Kourou. Tous les chiens contenus dans deux des boxes du chenil sont prélevés. Il s'agit des deux boxes contenant les chiens adultes de plus de 15 kg (pour des raisons pratiques). L'échantillonnage est donc empirique pour le choix de boxes (chiens de grande taille), puis exhaustif au sein des boxes.

Cf. illustration en annexe XXa.

Les échantillons à tester seront ensuite tirés au sort à l'aide d'un logiciel de génération de nombres aléatoires parmi tous les prélèvements réalisés, si ceux-ci dépassent la taille d'échantillon minimum calculée.

➤ Taille de l'échantillon

Pour les chiens, la bibliographie fait état de séroprévalences comprises entre 0% (121) et 59% (195), mais la plupart des valeurs obtenues oscillent autour de 15%. Nous avons donc décidé de choisir une Pa de 15%, ce qui pour une Pr de 50%, et un α de 5% nous donne un échantillon minimum de 88 individus. (299)

➤ Prélèvements

Les prises de sang sont réalisées sur tube sec, à la veine jugulaire ou céphalique, et immédiatement conservées à +4°C. Les tubes sont ensuite centrifugés à 1500 tours pendant 15 min, puis le sérum est séparé et congelé à -60°C en attente d'analyse.

Les prélèvements d'organes sont également conservés à +4°C, puis à -60°C.

➤ Analyses

Un test ELISA est effectué sur chaque sérum. Les plaques aliquotées et solutions tampons et d'arrêt proviennent de chez IDEXX Laboratories, et le conjugué anti-chien IgG (H+L), marqué à la peroxydase, provient du laboratoire Beckman Coulter.

Cf. annexe XIII pour le protocole précis, en remplaçant lors de l'étape 6 le conjugué anti-IgG-Ruminant par 100 μ L du conjugué anti-chien IgG, dilué au 1/4000. Les dilutions optimales du sérum et du conjugué ont été déterminées après avoir testé différentes concentrations sur une première plaque. Pour chaque série, un puits est réservé au témoin positif bovin. Au moins un témoin négatif (constitué par le témoin négatif bovin) est présent par plaque.

D. Résultats

1) Ruminants domestiques

a) *Constitution de l'échantillon*

Pour les bovins, l'effectif initialement défini a été pratiquement atteint. Les 16 élevages ont bien été prélevés, et l'effectif désiré a été atteint dans 10 élevages. Dans les 6 autres élevages, 4 à 12 animaux seulement ont été prélevés et analysés. Le récapitulatif des effectifs par élevage figure ci-dessous.

Pour les petits ruminants, la taille d'échantillon désirée n'a pu être atteinte. Seuls 33 ovins provenant d'un élevage et 16 caprins provenant de 2 élevages ont été prélevés. 4 prélèvements ovins, provenant de 2 élevages différents, ont également été réalisés à l'abattoir de Cayenne.

b) *Résultats des tests*

Aucun des 179 bovins testés n'a réagi positivement au test. 3 animaux douteux à l'issue du premier passage ont été testés à nouveau, deux fois, et se sont révélés négatifs.

Pour les ovins, sur les 37 sérums récupérés aucun n'a réagi positivement.

Pour les caprins, sur les 16 sérums récupérés aucun n'a réagi positivement.

Cf. un exemple de feuille de résultat ELISA en annexe XIV.

Tableau XI : résultats des analyses sérologiques concernant l'échantillon de bovins.

Numéro de l'élevage	Localisation (nombre de bovins dans l'élevage)	Nombre d'analyses attendues	Nombre d'analyses effectuées	Nombre d'animaux séropositifs
1	Macouria (394)	14	14	0
2	Sinnamary (60)	13	14	0
3	Roura (76)	14	14	0
4	Sinnamary (37)	13	14	0
5	Macouria (43)	13	12	0
6	Mana (15)	10	5	0
7	Kourou (28)	12	7	0
8	Mana (9)	8	5	0
9	St-Laurent du Maroni (41)	13	14	0
10	Macouria (56)	13	14	0
11	Macouria (39)	13	14	0
12	St-Laurent du Maroni (18)	11	4	0
13	Macouria (31)	12	12	0
14	St-Laurent du Maroni (51)	13	14	0
15	Iracoubo (49)	13	14	0
16	St-Laurent du Maroni (25)	12	8	0
Total	16 élevages	197	179	0

c) *Interprétation des résultats*

Pour les bovins, au vu de ces résultats et d'après la formule de détermination d'un échantillon en vue de la détection d'un phénomène, nous pouvons dire que **les élevages 1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 13, 14 et 15 contiennent chacun moins de 20% d'animaux séropositifs à *C. burnetii*, au risque α de 5% par élevage.**

L'interprétation à l'échelle supérieure est cependant plus délicate. En effet, un risque de se tromper de 5% s'applique à chacun de ces élevages. La probabilité d'être face à la situation réelle dans ces 10 élevages n'est donc que de 0.95^{10} , soit de 59.9%. Si nous souhaitons extrapoler ce résultat (10 élevages contaminés à moins de 20%) à la population du département, nous trouvons un nombre d'élevages contaminés à plus de 20% inférieur à 26% au risque α de 5%. Dans la mesure où les résultats par élevage ne sont fiables qu'à 59.9%, la fiabilité du résultat final n'est donc en réalité que de 0.599×0.95 , soit de 56.9%.

Pour estimer à l'échelle troupeau le TPL de la fièvre Q en Guyane à un risque de se tromper de 5%, il faudrait à chaque niveau travailler avec un α très inférieur à 5%. Ainsi nous pouvons dire que chacun de nos 10 élevages est contaminé à moins de 35% pour $\alpha=0.24\%$. La probabilité d'être face à la situation réelle dans les 10 élevages est de 0.9976^{10} , soit de 97.6%. A l'échelle supérieure, moins de 30% des élevages sont contaminés à plus de 35% pour $\alpha=2.8\%$, ce qui donne au final un risque de se tromper de $(1-0.976 \times (1-0.028))$, soit de 5%.

Nous pouvons donc dire au risque 5% de nous tromper qu'en Guyane **la proportion d'élevages dont plus de 35% des animaux sont séropositifs est nulle ou inférieure à 30%.**

De même nous pouvons dire au risque 5% de nous tromper que :

- L'élevage 5 a une séoprévalence nulle ou inférieure à 23%.
- Les élevages 6 et 8 ont une séoprévalence nulle ou inférieure à 46%.
- L'élevage 7 a une séoprévalence nulle ou inférieure à 35%.
- L'élevage 12 a une séoprévalence nulle ou inférieure à 53%.
- L'élevage 16 a une séoprévalence nulle ou inférieure à 32%.

Enfin, à l'échelle individuelle aucun animal sur les 179 testés n'est positif, ce qui nous permet de dire que **la séoprévalence individuelle de *C. burnetii* dans le département est soit nulle soit inférieure à 1.7%** au risque 5% de nous tromper.

Pour les ovins et caprins, l'échantillon est de taille réduite, et l'origine des animaux est très peu variée. Nos résultats sont donc difficilement extrapolables au niveau du département, ils donnent plutôt un état des lieux de la situation dans ces 3 élevages ovins et 2 élevages caprins. Nous pouvons dire au risque 5% de nous tromper que pour les ovins :

- L'élevage 17 a une séoprévalence nulle ou < 10%.
- L'élevage 18 a une séoprévalence nulle ou < 64%.
- L'élevage 19 a une séoprévalence nulle ou < 100%.

Et pour les caprins :

- L'élevage 20 a une séoprévalence nulle ou < 23%.
- L'élevage 21 a une séoprévalence nulle ou < 53%. (299)

2) Porcs

a) *Constitution de l'échantillon*

143 prélèvements ont été réalisés, parmi lesquels 103 sérums ont été tirés au sort puis testés.

b) *Résultats des tests*

Afin de déterminer si les DO de certains échantillons sont franchement supérieures aux DO du reste de la série, toutes les DO obtenues ont été rangées par classe, puis un histogramme a été réalisé pour caractériser la répartition de l'effectif dans les classes.

Cf. figure ci-dessous.

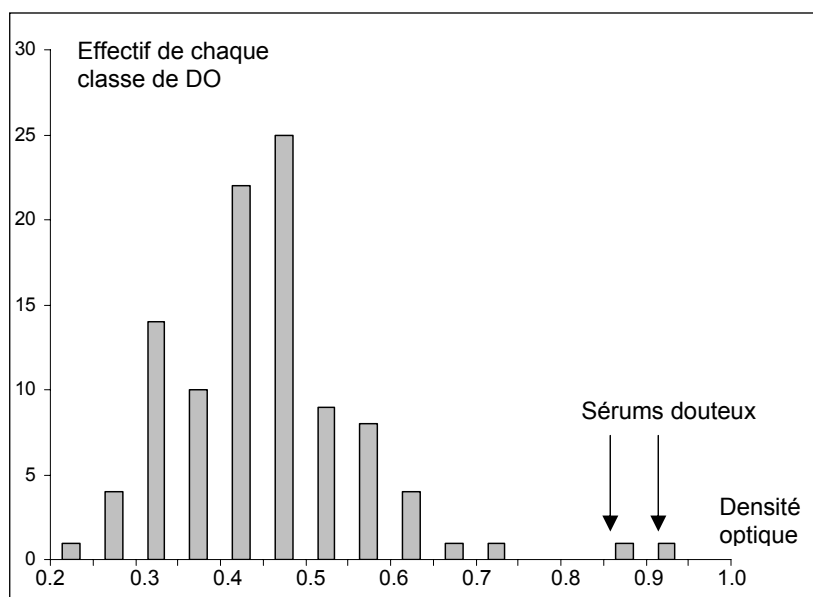


Figure 21 : histogramme de répartition des densités optiques des différents sérums porcins analysés.

La distribution des DO est globalement d'allure gaussienne¹² et correspond sans doute au bruit de fond. En effet, des DO de 0 ne sont jamais obtenues, quelques anticorps se fixant toujours de façon non spécifique aux parois et au fond des puits et donnant une légère coloration, malgré les lavages. Seuls 2 prélèvements se détachent ici du reste de la série, avec des DO légèrement supérieures à la tendance générale (à peine 2 fois la valeur de la médiane), sans pour autant être franchement supérieures. Ces 2 sérums ont été testés à nouveau, à deux reprises, et des résultats du même ordre ont été obtenus.

Conformément à notre définition de cas, ces 2 individus seront qualifiés de douteux, et les autres de négatifs.

Le tableau suivant récapitule les résultats obtenus par élevage d'origine des animaux.

¹² En biologie, les valeurs d'une variable (ex : les données biométriques des individus) s'agglutinent souvent autour d'une valeur moyenne, puis décroissent symétriquement de part et d'autre de cette variable. La densité de probabilité de ces différentes valeurs dessine une courbe en cloche dite courbe de Gauss.

Tableau XII : résultats des analyses sérologiques concernant l'échantillon de porcs.

Numéro de l'élevage	Localisation de l'élevage	Nombre d'analyses effectuées	Nombre d'animaux séropositifs
1	Cayenne	1	0
2	Macouria	11	0
3	Macouria	3	0
4	Matoury	3	0
5	Macouria	7	0
6	Kourou	1	0
7	Macouria	8	1 douteux
8	Macouria	11	0
9	Matoury	1	0
10	Macouria	4	0
11	Matoury	3	0
12	Tonnegrande	8	0
13+14	Matoury	5	0
15	Macouria	5	0
16	Macouria	10	1 douteux
17	Macouria	14	0
18	Macouria	8	0
Total		103	2 douteux

c) *Interprétation des résultats*

En considérant ces deux cas douteux comme des cas positifs, nous obtenons une séroprévalence dans notre échantillon de 1.9%, ce qui donne une séroprévalence dans la population de [1.7% ; 2.2%] au risque 5% de se tromper, d'après la formule de calcul de l'intervalle de confiance d'un pourcentage. (299)

En considérant ces deux cas douteux comme des cas négatifs, nous obtenons une séroprévalence dans la population nulle ou inférieure à 2.9% au risque 5% de se tromper, d'après la formule de calcul de la taille des échantillons pour la détection d'une maladie dans une population infinie. (299)

Nous pouvons donc dire que quelle que soit l'interprétation que nous avons de ces deux cas douteux, **la séroprévalence dans la population est inférieure à 2.9%** à un risque de se tromper inférieur ou égal à 5%, mais nous ne pouvons pas affirmer avec certitude que cette séroprévalence est non nulle.

3) Chevaux

a) *Constitution de l'échantillon*

La constitution de l'échantillon n'a pas posé de problème dans la mesure où une sérothèque avait déjà été constituée. Les 88 prélèvements ont bien été tirés au sort.

b) *Résultats des tests*

Afin de déterminer si les DO de certains échantillons sont franchement supérieures aux DO du reste de la série, un histogramme du même type que celui réalisé chez les porcs a été constitué.

Cf. figure ci-dessous.

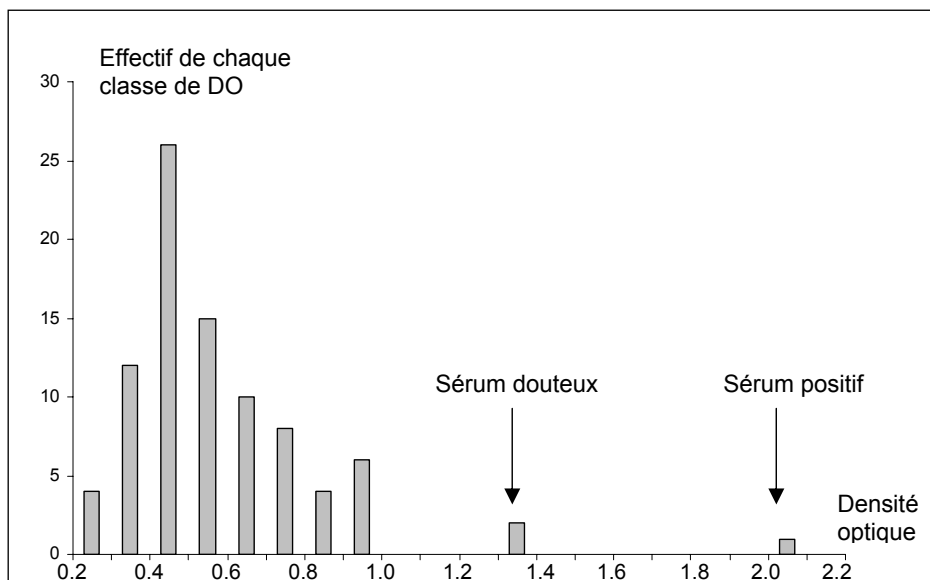


Figure 22 : histogramme de répartition des densités optiques des différents sérums équins analysés.

La distribution des DO est également d'allure globalement gaussienne. Seuls trois prélèvements s'en détachent avec des DO légèrement supérieures à la tendance générale pour deux d'entre eux (2.7 fois environ la valeur de la médiane), et franchement supérieure pour l'un d'entre eux (4 fois la valeur de la médiane). Ces 3 sérums ont été à nouveau testés, à deux reprises, et des résultats du même ordre ont été obtenus.

Un de ces chevaux sera donc qualifié de positif, deux de douteux et les autres de négatifs.

Le récapitulatif des résultats obtenus selon la commune figure dans le tableau ci-dessous.

Tableau XIII : résultats des analyses sérologiques concernant l'échantillon de chevaux.

Nom de la commune	Nombre d'analyses effectuées	Nombre d'animaux séropositifs
Kourou	2	0
Macouria	64	1 positif, 2 douteux
Sinnamary	22	0
Total	88	1 positif, 2 douteux

c) *Interprétation des résultats*

En considérant les deux cas douteux comme des cas positifs, nous obtenons un séroprévalence dans notre échantillon de 3.4%, ce qui donne une séroprévalence dans la population de [3.0% ; 3.8%] au risque 5% de se tromper, d'après la formule de calcul de l'intervalle de confiance d'un pourcentage. (299)

En considérant les deux cas douteux comme des cas négatifs, nous obtenons une séroprévalence dans notre échantillon de 1.1%, ce qui donne une prévalence dans la population de [0.9% ; 1.4%] au risque 5% de se tromper.

Nous pouvons donc dire que quelle que soit l'interprétation que nous avons de ces deux cas douteux, **la séroprévalence dans la population semble comprise entre 0.9% et 3.8%**, à un risque de se tromper inférieur ou égal à 5%. (299)

4) Chiens

a) *Constitution de l'échantillon*

Seuls 63 prélèvements sanguins ont été récupérés, 22 à la SPA de Kourou, et 41 chez les vétérinaires praticiens.

Des prélèvements d'organes provenant de 7 animaux ont également été stockés : 6 prélèvements d'utérus, un de foie, un de rein et un de rate.

b) *Résultats des tests*

A l'issue des tests, 8 animaux semblent positifs et 8 autres suspects. Le tableau suivant récapitule les résultats obtenus par commune.

Cf. en annexe XXI le tableau récapitulatif des carnivores domestiques prélevés.

Tableau XIV : résultats des analyses sérologiques concernant l'échantillon de chiens.

Nom de la commune	Nombre d'analyses effectuées	Nombre d'animaux séropositifs
Cayenne	23	2 positifs, 4 douteux
Kourou	23	4 positifs, 2 douteux
Macouria	1	1 douteux
Matoury	5	0
Roura	1	0
Rémire-Montjoly	3	0
Saül	1	0
Non précisé	6	2 positifs, 1 douteux
Total	63	8 positifs, 8 douteux

c) *Interprétation des résultats*

Sur les 16 animaux séropositifs ou douteux, 4 animaux (2 séropositifs et 2 douteux) appartiennent au même propriétaire, et 2 autres (2 séropositifs) à un autre propriétaire, ce qui laisse suspecter une circulation de l'agent au niveau de ces foyers, ou une

contamination à partir d'une source commune. Ceci élève artificiellement notre résultat. Nous avons donc décidé d'interpréter nos résultats en termes de « domicile », en ne prenant en compte qu'un animal par domicile. Chaque animal de la SPA est considéré comme une unité domicile dans la mesure où ces chiens proviennent tous d'un lieu différent et ne transitent pas longtemps par la SPA.

Nous obtenons donc 6 animaux séropositifs et 6 animaux douteux, pour un total de 59 unités domicile.

En considérant les 6 cas douteux comme des cas positifs, nous obtenons un séroprévalence dans notre échantillon de 20.3%, ce qui donne une séroprévalence dans la population de [19.0% ; 21.7%] au risque 5% de se tromper, d'après la formule de calcul de l'intervalle de confiance d'un pourcentage.

En considérant les 6 cas douteux comme des cas négatifs, nous obtenons une séroprévalence dans notre échantillon de 10.2%, ce qui donne une séroprévalence dans la population de [9.2% ; 11.2%] au risque 5% de se tromper.

Nous pouvons donc dire que quelle que soit l'interprétation que nous avons des cas douteux, **la séroprévalence dans la population semble comprise entre 9.2% et 21.7%**, à un risque de se tromper inférieur ou égal à 5%. (299)

5) Bilan

Le tableau ci-dessous récapitule les résultats obtenus.

Tableau XV : récapitulatif des résultats obtenus pour les six espèces testées.

Espèce	Nombre d'analyses effectuées	Nombre d'animaux séropositifs	Nombre d'animaux douteux	Séroprévalence dans l'échantillon	Séroprévalence dans la population ($\alpha=5\%$)
Bovins	179	0	0	0%	Nulle ou <1.7%
Ovins	37	0	0	0%	Non interprétable
Caprins	16	0	0	0%	Non interprétable
Porcs	103	0	2	0% ou 1.9%	Nulle ou <2.9%
Chevaux	88	1	2	1.1% ou 3.4%	[0.9% ; 3.8%]
Chiens	59	6	6	10.2% ou 20.3%	[9.2% ; 21.7%]

Le résultat le plus surprenant est fourni par les ruminants, qui paraissent être épargnés par la maladie.

Aucune des espèces testées ne présente une séroprévalence compatible avec le statut de réservoir domestique principal. Les chiens pourraient éventuellement être qualifiés des réservoirs secondaires, si nous considérons les animaux douteux comme des animaux positifs et que nous prenions donc en compte le chiffre de 20.3%. Ce chiffre est cependant peu fiable, comme cela sera discuté un peu plus loin, ce qui nous engage à douter de cette interprétation. De façon générale, le cycle domestique semble donc négligeable à inexistant.

Les séroprévalences obtenues ne mettent pas non plus en évidence de façon certaine une circulation de la bactérie à faible bruit par contamination à partir du cycle sauvage. Celui-ci reste donc non évalué.

Les **ruminants** ne démontrent **pas de traces de circulation de *C. burnetii***.

Les **porcs et chevaux** pourraient révéler une **circulation** de l'agent à **faible bruit** par contamination à partir du réservoir principal.

Les **chiens** pourraient **éventuellement** être **réservoirs secondaires**.

Le **cycle domestique** semble **négligeable à inexistant** et le **cycle sauvage** reste **non évalué**.

E. Discussion

1) Validité des résultats

Comme toute étude, la recherche du réservoir animal domestique que nous avons effectuée comporte quelques biais et erreurs, dont il est intéressant de discuter.

a) *Démarche*

La démarche suivie dans cette étude est à juste titre discutable. En effet, d'une part nous supposons lors du thème de recherche 1 que nous sommes en présence d'un agent différent de *C. burnetii* (mais qui en est proche), et de l'autre nous basons notre recherche du réservoir animal sur des tests sérologiques détectant des traces immunologiques du passage de *C. burnetii*. En réalité, il semble que l'agent présent en Guyane croise avec *C. burnetii* en sérologie, si l'on en croit tous les cas détectés chez l'homme par immunofluorescence indirecte, et les quelques animaux séropositifs dépistés. Reste qu'on ne sait pas si le croisement est systématique, et que l'on ne connaît pas les répercussions sur la sensibilité du test. Comment par conséquent interpréter un résultat négatif ? Il aurait vraisemblablement été plus logique de n'entamer la recherche du réservoir animal qu'une fois l'agent identifié avec précision. Cependant, le fait que la maladie soit présente depuis plus de 50 ans en Guyane, que son épidémiologie reste très floue, que de nombreux patients soient encore régulièrement malades, et qu'après plusieurs mois de recherche le laboratoire n'ait toujours pas identifié l'agent me semblent justifier le recours à une chronologie inhabituelle.

Nous pouvons également regretter que certaines espèces n'aient pas été testées, telles que les espèces aviaires domestiques et les chats. Les raisons qui expliquent ce choix ne sont pas d'ordre scientifique mais financier et temporel. Dans l'idéal, l'étude de ces espèces sera envisagée dès que ces deux critères seront remplis.

b) *Echantillonnage*

➤ Ruminants

Pour les bovins, l'échantillonnage semble de bonne qualité et ne paraît pas susceptible d'influer sur l'exactitude du résultat. Les animaux proviennent de tout le département, et l'aspect empirique est limité, même si certaines zones auraient peut-être gagné à être plus représentées (notamment les communes de l'est). La taille de l'échantillon est importante et donne donc une assez bonne précision au résultat, même s'il aurait été intéressant d'avoir un échantillon de plus grande taille afin d'obtenir des TPL plus faibles et de diminuer les biais relatifs à l'échantillonnage troupeau (ceci sera détaillé en *d) Interprétation*).

Pour les ovins et les caprins, l'échantillon est de taille trop réduite et ne nous a pas permis d'extrapoler les résultats au département à l'échelle individuelle comme cela était initialement prévu. Il aurait fallu que l'étude soit plus longue, ou située à une autre époque de l'année, avril-juillet n'étant pas une période de forte prophylaxie chez les petits ruminants.

➤ Porcs

Pour les porcs, les animaux proviennent de 18 élevages, situés partout dans le département. L'échantillonnage reste empirique car les jours de prélèvement ont été définis de façon arbitraire (ou plutôt de façon pratique : jours où je pouvais être présente, où les autorisations requises étaient disponibles, où les coupures de courant n'empêchaient pas l'abattoir de fonctionner...), mais semble malgré tout de qualité correcte (pour chaque jour les prélèvements concernaient tous les animaux abattus, puis une sélection par tirage au sort était effectuée). Par contre notre évaluation concerne uniquement les porcs déclarés, et il faut garder à l'esprit que de nombreuses familles élèvent et abattent sur place quelques porcs, dont le statut reste inaccessible.

➤ Chevaux

Pour les chevaux, il est difficile de juger de la qualité de l'échantillonnage dans la mesure où il a été réalisé par une personne tierce. Les animaux semblent avoir été sélectionnés au hasard, mais sans tirage au sort. L'échantillonnage reste donc empirique, bien qu'un tirage au sort ait été effectué dans la sérothèque. En revanche, nous savons que l'un des animaux douteux est né au Brésil, même s'il réside actuellement à Macouria. Si celui-ci a réellement été en contact avec *C. burnetii*, rien ne nous permet de déterminer si cela a eu lieu au Brésil ou en Guyane.

➤ Chiens

En ce qui concerne les chiens, l'échantillonnage se retrouve biaisé par différents facteurs. Tout d'abord, malgré nos consignes les vétérinaires avaient parfois tendance à prélever les animaux qu'ils jugeaient susceptibles d'être porteurs : animaux âgés, présentant des fièvres inexpliquées, vivant dans des fermes ... De plus, nombre de chiens prélevés sont nés en métropole, il est donc difficile de savoir si les chiens positifs se sont contaminés en métropole ou en Guyane. Il aurait fallu exclure de l'étude les animaux ayant vécu en métropole, mais l'échantillon aurait alors été de beaucoup plus petite taille. L'idéal aurait alors été de demander dans le questionnaire si l'animal a vécu en métropole et pendant quelle durée. D'autre part, notre étude ne reflète que la situation des animaux qui sont vus en consultation dans les cliniques de Cayenne et de ses environs, ou qui sont abandonnés et conduits à la SPA. Nous ne savons rien de ceux qui vivent dans le reste du département. Enfin, pour les animaux de la SPA, sur 22 chiens nous avons dépisté 3 positifs et 2 douteux. Nous avons inclus chaque animal dans l'interprétation, mais il n'est pas impossible que comme les 6 chiens des particuliers ils se soient contaminés à une même source au refuge, ce qui biaiserait nos résultats. A l'inverse, les 6 chiens des particuliers pourraient ne pas s'être contaminés entre eux ou à la même source, ce qui apporterait également un biais.

Une carte de répartition de la provenance géographique des prélèvements toutes espèces confondues a été réalisée et met en évidence une assez bonne correspondance entre le nombre de prélèvements réalisés par commune et la densité de population ou l'intensité de l'élevage. Les prélèvements proviennent essentiellement des communes côtières et de Saint-Laurent, zones les plus peuplées et où l'élevage est le plus développé.

Cf. carte de répartition des prélèvements en annexe XXII.

c) Test

Le laboratoire n'a fourni aucune valeur de sensibilité ou de spécificité pour le kit que nous avons utilisé chez les ruminants, mais de nombreux auteurs s'accordent pour dire que pour la détection d'anticorps dirigés contre *C. burnetii*, la technique ELISA présente de bonnes sensibilité et spécificité, meilleures que celles rencontrées avec les tests de fixation du complément et d'immunofluorescence indirecte (96, 225). Après consultation de plusieurs chercheurs travaillant sur cette maladie, il est apparu que cette technique est actuellement la plus performante.

➤ Ruminants

En ce qui concerne les ruminants, nous avons choisi de travailler avec les seuils conseillés par les fournisseurs du kit. Cependant, suite à une épidémie de fièvre Q survenue à Chamonix en juin-septembre 2002, l'AFSSA et la DSV de la Haute-Savoie avaient réalisé des enquêtes de séroprévalence au sein des troupeaux de ruminants de la région, et décidé d'utiliser un seuil de positivité de 20% de la DO du témoin positif (250), en se fondant sur les résultats d'une infection expérimentale caprine conduite en collaboration avec l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) (16). Ayant utilisé le même kit, si nous avons décidé d'utiliser ce seuil nous n'aurions obtenu aucun petit ruminant positif, mais 9 bovins positifs, provenant de 7 élevages différents, ce qui aurait donné un pourcentage d'élevages positifs dans notre échantillon de 43.7%. Ce problème de seuil est fréquemment soulevé dans toute étude faisant appel à ce genre de technique sérologique (ELISA, IFI...), comme l'a mis en évidence S.D. Blacksell dans l'étude du typhus des broussailles (du à *Orientia tsutsugamushi*) (32).

Nous avons consulté la publication de l'étude réalisée à l'INRA, et il apparaît que cette étude n'a été réalisée que sur des chèvres, donc l'extrapolation de ces résultats aux bovins paraît surprenante, d'autant plus que lors de nos tests, nous avons noté que les DO obtenues chez les bovins étaient dans l'ensemble largement supérieures à celles obtenues chez les petits ruminants. Diminuer les seuils de positivité chez les bovins comme cela a été fait à Chamonix est donc aléatoire. D'autre part, cette étude a démontré que pour la majorité des chèvres infectées expérimentalement, le seuil de positivité de 50% n'était atteint que 7 semaines après l'infection, et que selon ce seuil 67% des chèvres infectées étaient négatives en ELISA au moment de leur avortement. L'article concluait en affirmant que le test sérologique au seuil actuel (50%) peut être utilisé pour le diagnostic des troupeaux infectés, mais pas pour le dépistage des animaux excréteurs pouvant représenter un risque de santé publique.

Dans la mesure où nous nous situons dans la première situation, et de plus chez des bovins, il me semble que le seuil que nous avons utilisé (40%, ce qui est recommandé hors

métropole et ce qui augmente déjà la sensibilité par rapport aux 50% utilisés en métropole) reste bien le plus approprié, et donne un bon reflet de la situation réelle. Notons cependant que l'antigène utilisé dans ce kit est une préparation inactivée de bactéries en phase 1 et phase 2 de la souche Nine Mile isolée en 1935, et qu'il aurait été préférable d'utiliser un autre kit (celui du laboratoire LSI), qui utilise une souche de *Coxiella* isolée chez les bovins, et présente une sensibilité supérieure. Nous avons choisi le kit d>IDEXX afin d'harmoniser nos réactifs, en préférant privilégier la sensibilité pour les autres espèces (chiens, chevaux, porcs).

➤ Porcs et chevaux

Pour les porcs et les chevaux, nous avons également utilisé le test ELISA, mais en l'adaptant à ces espèces. Le problème principal auquel nous avons été confrontés est l'absence de témoins positifs et négatifs, et la détermination des seuils de positivité. La technique que nous avons employée pour déterminer les seuils est critiquable, raison pour laquelle il est ici plus correct de parler d'animaux très suspects et d'animaux suspects plutôt que de cas et de douteux. Il aurait été intéressant de récupérer des sérums d'animaux infectés expérimentalement, ou dont l'infection avait été confirmée par PCR, mais nous supposons que l'agent en cause n'est pas le même que celui rencontré habituellement, ce type de témoin positif n'aurait donc pas été satisfaisant. L'idéal aurait alors été de déterminer des animaux guyanais positifs par un test tel que la fixation du complément, puis de les considérer comme des témoins positifs. Mais comment alors déterminer la valeur du seuil ? 50% du témoin positif ? 40% ? Nous aurions toujours été confrontés au même problème. La mise au point d'un test commercialisable est une démarche longue et coûteuse, l'emploi d'un test expérimental tel que le notre ne peut donc être qu'approximatif. Nous ne connaissons ni la sensibilité ni la spécificité des tests utilisés ici, et peut-être croisent-ils avec des agents qui circulent parmi les chevaux ou les porcs et sommes nous en présence de faux positifs...

➤ Chiens

Pour les chiens, nous avons été confrontés au même problème, à la différence près que nous avons constaté que les IgG anti-IgG chien reconnaissent les IgG bovins. Nous nous sommes servis de cette propriété pour utiliser les témoins positifs bovins, mais les titres observés chez des bovins positifs sont sans doute différents de ceux observés chez des chiens positifs, ce qui rend notre test tout aussi approximatif que chez les porcs et les chevaux. Nous pouvons remarquer que si nous avions utilisé la même technique que celle employée pour déterminer les seuils des porcs et chevaux, nous aurions obtenu les mêmes résultats (bien que la courbe soit moins d'allure gaussienne), comme le montre le graphique ci-dessous.

Un autre point qui mériterait d'être soulevé est le risque de réactions croisées avec *Ehrlichia canis*, proche de *C. burnetii* dans le nouvel arbre phylogénétique (Cf. figure 1). Cet hémoparasite est très fréquent au sein de la population canine de Guyane, les chiens testés en clinique vétérinaire étant presque systématiquement positifs. Il aurait été intéressant de tester les chiens de notre échantillon à *E. canis* avec l'un des tests disponibles sur le marché ou de réaliser des frottis sanguins afin d'éventuellement observer la présence

d'hémoparasites (pour les frottis ceci s'est révélé impossible car seul le sérum avait été conservé), afin de rechercher une éventuelle corrélation avec les résultats de notre test.

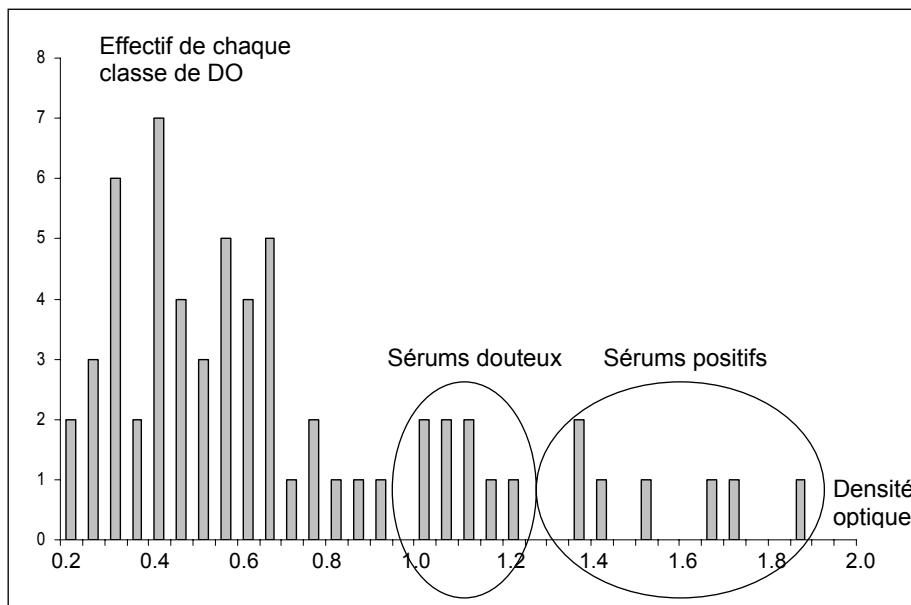


Figure 23 : histogramme de répartition des densités optiques des différents sérums canins analysés (la DO de l'un des animaux, d'une valeur de 3.4, ne rentre pas dans la figure).

d) Interprétation

Les réserves précédemment émises nous engagent à prendre du recul sur l'interprétation réalisée. Toutes les séroprévalences que nous avons données auraient du être corrigées par la sensibilité et la spécificité des tests, que nous ne connaissons pas.

Pour ce qui est des bovins, un facteur supplémentaire est à prendre en compte. En effet, l'échantillonnage a été constitué à deux niveaux, en se basant sur un TPL intra-troupeau de 20%. Il est donc possible que notre type d'échantillonnage nous ait fait passer à côté de troupeaux infectés faiblement. Si ces troupeaux sont nombreux, ceci induit un biais pour l'interprétation de notre prévalence individuelle. S'ils sont peu nombreux, le biais est minime. Il est difficile d'évaluer la prévalence qui pourrait exister au sein d'un troupeau guyanais infecté. La forte sensibilité des ruminants à *C. burnetii*, la grande résistance de la bactérie et son mode de transmission, sont en faveur d'une prévalence intra-troupeau élevée. Néanmoins, le caractère relativement extensif de l'élevage et les résultats d'une étude du centre écopathologique bovin de Lyon (où sur 68 troupeaux dépistés positifs à *C. burnetii* 24 seulement présentaient une séroprévalence supérieure ou égale à 20%) (51) sont plutôt en faveur d'une prévalence intra-troupeau faible. Il est donc difficile d'évaluer l'importance de ce biais.

2) Difficultés rencontrées

Il peut être intéressant de soulever les difficultés qui ont été rencontrées durant l'étude, outre le manque de temps, car elles permettent d'expliquer certaines imperfections dans les protocoles.

a) *Structure d'accueil*

Initialement, la recherche du réservoir animal devait s'appuyer sur l'utilisation d'un test PCR, qui aurait permis de bénéficier d'une grande sensibilité et spécificité, et donc de ne pas se heurter aux mêmes problèmes que lors des études de 1997, 1998 et 2001. Cependant, du fait de retards dans le programme, cet outil n'a pu être mis au point dans les délais nécessaires et il a fallu s'adapter, avoir recours à des tests sérologiques dont nous connaissions les failles. D'autre part, il s'est avéré que le budget accordé au projet était très réduit. Ont découlé de cela : une équipe de recherche de petite taille (pas de technicien de laboratoire ou de personnel qualifié dans la mise au point de tests sérologiques vétérinaires, une seule personne pour réaliser certains prélèvements qui auraient nécessité deux personnes...), des réactifs en quantité réduite (quantité insuffisante pour tester tous les sérums deux fois et mettre au point le test de façon rigoureuse), l'impossibilité d'avoir recours à certaines techniques (premier passage des sérums en fixation du complément, sérologie erhlichiose pour les sérums de chiens positifs...).

b) *Département*

Certaines difficultés liées au pays ont également entravé la bonne avancée de l'étude. Ainsi, par exemple, Internet a été coupé pendant 1 mois, alors même que nous étions en attente d'avis scientifiques pour la mise au point des tests... La grande taille du département et le faible maillage vétérinaire rendent difficile voire impossible la réalisation de prélèvements dans certaines zones. A titre d'exemple, les avortements sont très rarement investigués, et peu de données sont disponibles concernant leur étiologie en Guyane. De plus, les vétérinaires, peu nombreux, sont parfois réticents à collaborer gracieusement.

c) *Maladie étudiée*

La fièvre Q est une maladie difficile à diagnostiquer chez l'homme du fait de son polymorphisme clinique. Chez les ruminants, elle peut être confondue avec d'autres maladies abortives. Cette maladie n'est au niveau national à déclaration obligatoire ni chez l'animal ni chez l'homme. Il est donc difficile en l'absence de système d'épidémiosurveillance de connaître son incidence, ou sa séroprévalence.

De plus, bien qu'il s'agisse d'une des zoonoses les plus étudiées, de nombreuses zones d'ombre persistent sur la physiopathologie et l'épidémiologie de cette infection, et les scientifiques sont en désaccord sur plusieurs points (Cf. discussion de la première partie). Ces incertitudes sont exacerbées en Guyane française, où seules trois études avaient jusqu'à maintenant été menées, sur des courtes durées et par des scientifiques non originaires du département. En effet, la plupart des scientifiques ne travaillent en Guyane que durant quelques années, ce qui ne leur laisse pas nécessairement les temps de bien s'imprégner de la situation du département et de ses particularités.

Enfin, peu de tests commerciaux sont disponibles pour dépister cette maladie, et tous s'adressent aux ruminants. Peu d'articles détaillent des protocoles de tests utilisables chez d'autres espèces, et aucune structure ne fournit de témoins positifs et négatifs pour celles-ci.

III. Perspectives

A. Hypothèses sur l'épidémiologie de la maladie en Guyane

L'étude que nous avons réalisée ne met en évidence aucun ruminant séropositif à *C. burnetii*, ni aucun porc de façon certaine. Les résultats des chiens sont difficiles à interpréter, et il est possible que 0.9 à 3.8% des chevaux soient infectés. Les résultats se rapportant aux ruminants sont finalement les seuls réellement exploitables ici. Le fait de n'avoir trouvé aucun ruminant positif est surprenant dans un département où l'on retrouve de nombreux cas de fièvre Q chez l'homme, les ruminants étant traditionnellement réservoirs, ou au moins révélateurs du cycle sauvage.

Plusieurs hypothèses peuvent être mises en avant pour essayer d'expliquer ces résultats, chacune présentant des points forts et des points faibles.

1) Hypothèse d'une espèce de *Coxiella* différente, ou d'une souche de *C. burnetii* très éloignée de Nine Mile

Selon cette hypothèse, il y aurait bien de la fièvre Q en Guyane et la bactérie circulerait chez les animaux domestiques comme ce qui est habituellement observé dans les autres départements français et autres pays. L'agent en cause serait une espèce de *Coxiella* différente de *C. burnetii*, qui est actuellement l'unique espèce décrite. Cette espèce serait suffisamment éloignée de *C. burnetii* pour n'induire aucune réaction croisée lors des tests ELISA chez les bovins et très peu chez les chevaux et porcs, les résultats des chiens étant ici considérés comme non interprétables. Les résultats positifs obtenus avec les tests d'IFI et de FC chez l'homme et l'animal seraient dus à une mauvaise spécificité des tests (réactions croisées). Le fait que les PCR réalisées avec des amorces universelles du genre *Coxiella* sur des prélèvements de patients aient toutes été négatives pourrait être dû à des prélèvements trop tardifs, la bactériémie après infection étant relativement brève. Cette hypothèse expliquerait que toutes les PCR réalisées jusqu'à maintenant en Guyane française (y compris chez les animaux) avec des amorces spécifiques *C. burnetii* aient été négatives.

Il est également possible que l'on soit en présence d'une souche de *C. burnetii* suffisamment éloignée de la souche Nine Mile utilisée dans notre test et dans l'étude de Boni pour induire très peu de réactions croisées. Nous ne connaissons pas les antigènes utilisés lors des autres études précédentes, mais la souche présente en Guyane serait également éloignée de celle utilisée dans celles-ci.

2) Hypothèse d'un agent pathogène différent, dont les animaux seraient réservoirs

Cette hypothèse est proche de la précédente. Cependant, s'agissant d'un agent pathogène sans aucun lien avec *C. burnetii*, rien ne désigne les animaux domestiques comme réservoirs. Peut-être même ne sont-ils pas réceptifs à cet agent. Les réponses positives à *C. burnetii* observées lors des études précédentes chez les animaux pourraient être dues aux défauts de spécificité des tests. D'après cette hypothèse, il est possible que comme le suggérait l'étude de Gardon le réservoir soit sauvage (petit rongeur ou marsupial par exemple) et la répartition de la maladie urbaine.

Les positivités en IFI chez l'homme seraient elles aussi dues à des défauts de spécificité. L'agent pathogène pourrait même être un virus car des réactions croisées avec des virus ont déjà été observées lors de tests en IFI destinés à détecter des infections bactériennes. Cette spécificité n'a pas été testée pour le test d'IFI utilisé en Guyane chez l'homme.

3) Hypothèse d'inexactitude de l'étude

Selon cette hypothèse, il y aurait bien de la fièvre Q en Guyane, due à *C. burnetii*, et un réservoir animal domestique et/ou sauvage. Si le réservoir s'avère être sauvage, les résultats observés chez les chiens, chevaux et porcs peuvent être le reflet de la situation réelle, mais si le réservoir est domestique, ces résultats sont sans doute inexacts. Quel que soit le réservoir, et dans la mesure où le bétail est très sensible, il est cependant fort surprenant que le cheptel domestique ne démontre pas ici de traces du passage de la bactérie. En effet l'élevage est plutôt extensif, et les animaux sont en permanence au contact de la faune sauvage et domestique, leur séroprévalence en *C. burnetii* devrait donc être non nulle. Les résultats négatifs obtenus dans notre étude seraient alors, selon cette hypothèse, imputables à des biais lors de l'échantillonnage ou de la réalisation du test.

Les échantillonnages réalisés comportent tous des dimensions empiriques, mais qui restent limitées, en particulier chez les bovins. Le biais d'échantillonnage peut donc difficilement à lui seul expliquer les résultats obtenus. Une autre possibilité est la mise en cause du test employé. Une sensibilité faible pourrait en partie expliquer les résultats observés. Concernant les ruminants, cette hypothèse n'est pas recevable, car la présence de témoins positifs et négatifs a confirmé le bon fonctionnement du test. Ce test est réputé très sensible et très spécifique, et les DO obtenues ne sont pas discutables. Le test a été réalisé de façon rigoureuse en suivant strictement le protocole. Pour les autres animaux en revanche, l'absence de témoins positifs et négatifs rend la sensibilité du test plus discutable et cette hypothèse vraisemblable.

4) Hypothèse d'imprécision de l'étude ou d'effet du hasard

D'après cette hypothèse, il y aurait bien de la fièvre Q en Guyane, due à *C. burnetii*, mais les prévalences réelles parmi les animaux domestiques seraient faibles, bien que différentes de 0 (bovins : < 1.7%, porcs < 2.9%...). Le fait qu'on n'ait pas trouvé d'animal positif chez les ruminants résulterait de la petite taille des effectifs et de l'imprécision qui en découle. Pour les autres espèces les séroprévalences réelles seraient celles observées. Le réservoir serait alors constitué par les chiens, sans doute associés à des espèces sauvages. La qualité du test utilisé chez les chiens rend cependant les résultats peu fiables, et si le réservoir était uniquement canin ou canin et sauvage, les ruminants devraient montrer une trace de la circulation de la bactérie (dans la mesure où ils sont très réceptifs et où cette maladie se transmet assez bien de bovin à bovin).

Quant au hasard, s'il pourrait être mis en cause dans l'une des espèces testées, il paraît surprenant qu'il soit impliqué dans les trois espèces de ruminants prises en compte (la probabilité par exemple qu'une séroprévalence de 5%, ce qui est déjà très faible, soit observée dans chacune de ces espèces et que du fait du hasard nous n'ayons testé que des négatifs est de 0.95^{232} , soit de $6.8 \times 10^{-6}\%$).

5) Hypothèse d'un réservoir strictement sauvage

Selon cette hypothèse, nous serions bien en présence de *Coxiella burnetii*. En Guyane la bactérie ne circulerait pas chez les animaux domestiques (séroprévalence nulle chez les bovins, ovins, caprins, porcs), mais uniquement chez une espèce sauvage inféodée à la ville. Encore une fois il est surprenant que les ruminants ne montrent pas de traces du passage de la bactérie, ceci implique donc que l'espèce réservoir soit suffisamment en contact avec les hommes pour les contaminer, mais ne vive pas du tout en dehors des villes (un arthropode inféodé à l'intérieur des habitations par exemple). Dans cette hypothèse la séroprévalence observée chez les chiens pourrait être la séroprévalence réelle, les chiens se contaminant à la même source que les hommes et étant uniquement révélateurs du cycle sauvage.

6) Hypothèse d'un agent pathogène différent, dont les animaux ne seraient pas réservoirs

D'après cette dernière hypothèse, la fièvre Q n'existerait pas en Guyane. Les syndromes observés chez l'homme seraient dus à un autre agent. Ceci serait plausible dans la mesure où les tests fièvre Q, et notamment l'IFI, présentent des réactions croisées avec certains agents, entre autre avec *Legionella pneumophila*, *L. micdadei*, *Bartonella quintana*, *B. henselae* (257).

La spécificité du test d'IFI actuellement utilisé en Guyane n'a pas été testée pour *Legionella*, et un unique cas de légionellose clinique a été diagnostiqué en Guyane (en 1998), alors que les Antilles en diagnostiquent régulièrement et qu'en moyenne 300 à 1500 cas par an sont observés en métropole ces dernières années (131). De nombreux arguments laissent penser que les cas humains étiquetés fièvre Q pourraient en fait être des cas de légionellose : climat propice au développement de ce type de bactérie, installations d'eau parfois vétustes, tests d'antigénurie urinaire (qui sont les tests les plus fréquemment à l'origine d'un diagnostic en métropole) non utilisés en Guyane, tableaux cliniques des deux infections comparables... En revanche, selon une étude de l'Institut de veille sanitaire, l'âge moyen des patients atteints de légionellose est de 57 ans, et le sexe ratio est de 3.6 en faveur des hommes (59), alors que nous avons observé ici une moyenne d'âge de 46.8 ans et un sexe ratio de 1.43. Cependant la structure de population de la Guyane n'est pas celle de la métropole (population plus jeune, espérance de vie plus faible...), il est donc difficile de comparer les données descriptives des cas, d'autant plus que nous n'avons pas de données pour la fièvre Q, les caractéristiques des patients atteints variant d'une zone à l'autre (et selon la source d'infection, qui reste inconnue ici).

Les animaux séropositifs en fièvre Q seraient le résultat d'un défaut de spécificité des tests employés, ou se seraient contaminés à *C. burnetii* en métropole, et les facteurs de risque dégagés par Gardon pourraient être faussés par des facteurs de confusion. Par exemple, peut-être les habitations situées en bord de forêt possèdent-elles un réseau d'eau moins bien entretenu que celles situées en centre-ville, ou se situent-elles plus près de tours aéroréfrigérées, où sont-elles plus exposées à des aérosols contaminés du fait des vents dominants...

Pour essayer d'investiguer cette hypothèse, un début de collaboration avec le CNR des Légionelles a été mis en place. Celui-ci a d'ores et déjà analysé 3 lavages broncho-alvéolaires de patients étiquetés fièvre Q. La mise en culture et les recherches par PCR

n'ont rien donné. Le CNR doit envoyer à l'Institut Pasteur de la Guyane des sérums de patients atteints de légionellose (avec différents titres), afin de tester la sensibilité du test d'IFI. Il serait sans doute intéressant de continuer cette collaboration et d'envoyer d'avantage de prélèvements à analyser au CNR des Légionelles.

Nous pourrions également envisager que l'agent pathogène en cause ne croise pas du tout avec *C. burnetii*. Certains patients séropositifs en fièvre Q pourraient ainsi avoir eu une fièvre Q dans le passé (et être donc réellement séropositifs), mais souffrir d'une autre infection. Ainsi l'ornithose et la psittacose entraînent également des symptômes similaires à la fièvre Q. Ces maladies, dues au même agent (*Chlamydophila psittaci*), se transmettent à partir des oiseaux par aérosols (44), et pourraient expliquer les facteurs de risque « proximité de l'habitation avec la forêt », « observation d'oiseaux près du domicile » et « air conditionné dans le véhicule ». De plus, une épidémie de fièvre Q est survenue il y a quelques années au sein des détenus et du personnel de la maison d'arrêt de Cayenne. Or, dans cette maison d'arrêt une grosse population d'hirondelles loge sous les toits, et les détenus sont en permanence au contact d'aérosols de fientes. 69 de ces oiseaux avaient à l'époque été testés en sérologie fièvre Q, et un seul avait réagi positivement. Il aurait été intéressant de tester également ces oiseaux pour l'ornithose, car les circonstances de cet épisode se rapprochent d'une épidémie d'ornithose-psittacose survenue chez sept personnes d'une unité militaire bulgare contaminées par des pigeons et hirondelles logeant dans le grenier au-dessus de leur dortoir. (142)

7) Récapitulatif et propositions pour investigues ces hypothèses

Il est également possible que nous soyons en présence de l'association de 2 de ces hypothèses. Par exemple qu'il existe bien de la fièvre Q en Guyane (hypothèses 1, 3, 4 ou 5) chez les animaux, que certains patients soient bel et bien atteints de fièvre Q, mais que cela masque la présence d'un autre agent pathogène entraînant un tableau clinique comparable (hypothèse 6).

Le tableau suivant récapitule les arguments en faveur et en défaveur de ces différentes hypothèses, et fournit des propositions pour les investiguer.

Tableau XVI : récapitulatif des différentes hypothèses sur l'épidémiologie de la maladie et propositions pour les investiguer.

	Arguments pour	Arguments contre	Fièvre Q ?	Réservoir animal ?	Propositions pour investiguer l'hypothèse
1 : espèce ou souche différente	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune PCR positive avec des amorces <i>Coxiella burnetii</i> - Réactions croisées en IFI chez des patients et en IFI et FC chez des animaux, mais pas en ELISA chez les ruminants (moindre spécificité de ces méthodes par rapport à l'ELISA) 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune amplification PCR avec des amorces universelles <i>Coxiella</i> ou universelles bactérie - Réactions croisées chez les chiens, chevaux et porcs en ELISA - Résultats de l'enquête de Gardon : facteurs de risque différents de ceux de la fièvre Q, répartition urbaine de la maladie 	Oui	Oui (animaux domestiques et/ou sauvages)	<ul style="list-style-type: none"> - Continuer les recherches en biologie moléculaire (avec des amorces universelles <i>Coxiella</i>) : - a posteriori sur les échantillons précoces de patients qui démontrent une séroconversion (de préférence sur des LBA) - sur des foies et reins d'animaux traditionnellement réservoirs (bétail par ex)
2 : autre agent pathogène, animaux réservoirs	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune PCR positive avec des amorces <i>C. burnetii</i> ou semi-universelles <i>Coxiella</i> - Réactions croisées en IFI et FC mais peu en ELISA (moindre spécificité de ces méthodes par rapport à l'ELISA) - Résultats de l'enquête de Gardon - Aucune amplification PCR avec des amorces universelles bactéries (s'il s'agit d'un virus) 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune amplification par PCR avec des amorces universelles bactéries (s'il s'agit d'une bactérie) - Chez l'homme nombreux diagnostics fièvre Q (réactions croisées possibles, mais si l'agent infectieux est réellement éloigné de <i>C. burnetii</i> le nombre de faux positifs semble élevé) - Quelques réactions croisées en ELISA chez les chiens, porcs et chevaux 	Non	Oui (animaux sauvages et/ou domestiques)	<ul style="list-style-type: none"> - Continuer les recherches en biologie moléculaire sur des prélèvements précoces et LBA : - avec des amorces universelles bactéries - avec des séquences conservées et communes à certains groupes viraux. Essayer de réaliser des isollements viraux sur cultures cellulaires <i>in vitro</i> ou sur œufs de poule embryonnés - Changer de test diagnostique pour l'homme (choisir un test plus sensible)
3 : inexactitude de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de témoins positifs et négatifs pour l'ELISA, détermination des seuils subjective - Se et Sp des tests utilisés inconnues - Echantillonnage critiquable 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune PCR positive avec des amorces <i>C. burnetii</i> sur des prélèvements humains et animaux - Test ELISA bovins très sensible et spécifique 	Oui	Oui (animaux domestiques et/ou sauvages)	<ul style="list-style-type: none"> - Refaire les tests avec des témoins positifs et négatifs (trouvés par fixation du complément par exemple) - Evaluer les Se et Sp des tests - Améliorer la qualité de l'échantillonnage
4 : imprécision de l'étude ou effet du hasard	<ul style="list-style-type: none"> - Cas suspects et très suspects chez les chiens, chevaux et porcs - Petite taille des effectifs - Distribution urbaine de la maladie 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune PCR positive avec des amorces <i>C. burnetii</i> sur des prélèvements humains et animaux - Pas de ruminant positif en ELISA 	Oui	Oui (chiens et animaux sauvages)	<ul style="list-style-type: none"> - Augmenter la taille des échantillons - Réaliser sur la faune sauvage une étude sérologique ou PCR à grande échelle
5 : réservoir strictement sauvage	<ul style="list-style-type: none"> - En dehors des tiques, les arthropodes n'ont jamais fait l'objet de recherches par PCR en Guyane - Résultats de l'enquête cas-témoin de Gardon - Répartition urbaine de la maladie - Existence de sérologies positives chez les hommes et douteuses chez les chiens 	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de traces de circulation de la bactérie chez les ruminants - Epidémiologie différente de l'épidémiologie habituelle de la fièvre Q - Aucun résultat positif par PCR chez les animaux sauvages vivant en ville testés 	Oui	Oui (animaux sauvages)	<ul style="list-style-type: none"> - Refaire une enquête cas-témoins pour préciser les facteurs de risque - Réaliser des PCR avec des amorces <i>C. burnetii</i> chez des insectes endophiles - Réaliser une étude sérologique ou PCR à plus grande échelle, ciblée sur les animaux vivant en milieu urbain ou périurbain
6 : autre agent pathogène, animaux non réservoirs	<ul style="list-style-type: none"> - Aucun résultat PCR positif pour <i>Coxiella</i> ou <i>C. burnetii</i> - Réactions croisées du test IFI chez l'homme avec <i>Legionella</i> - Contexte propice à de la légionellose - Tests diagnostics légionellose non utilisés - Plusieurs maladies qui entraînent un tableau clinique comparable - Pas de ruminants positif en fièvre Q par ELISA - Répartition urbaine de la maladie 	<ul style="list-style-type: none"> - Quelques animaux séropositifs en fièvre Q - Les trois LBA testés en légionellose au CNR étaient négatifs - Tableaux cliniques observés moins sévères que ceux de légionellose - Corrélation observée avec les précipitations 	Non	Non	<ul style="list-style-type: none"> - Continuer les travaux de biologie moléculaire - Tester la spécificité du test humain d'IFI - Continuer la collaboration avec le CNR des Légionelles - Développer l'utilisation du test diagnostique d'antigénurie urinaire (le rendre systématique dans les suspicions de fièvre Q) - Développer l'utilisation des tests diagnostiques des autres maladies entraînant des pneumopathies atypiques

B. Perspectives et pistes de recherche

Le programme de recherche fièvre Q devrait dans les mois qui viennent être poursuivi. Au vu des résultats préliminaires, il serait intéressant de recentrer certains aspects du projet, et de développer de nouveaux axes. Les paragraphes suivants proposent quelques idées à ce sujet.

1) Recherche de l'agent pathogène

Ce point est fondamental pour la suite des recherches. Pour optimiser les chances d'identifier l'agent pathogène, il est important de travailler sur les échantillons les plus adéquats possibles : sérums très précoces, LBA. Dans l'idéal, les sérums devraient être prélevés dans les 6 jours suivant l'apparition des signes cliniques, et conservés. Si les patients démontrent une séroconversion lors d'un prélèvement tardif, le sérum précoce est alors analysé par PCR semi-universelle et universelle bactérie. Des cultures pourraient également être envisagées, ce qui serait sans doute la seule preuve irréfutable de la présence de *C. burnetii* en Guyane.

2) Evaluation des réactions croisées

Il serait fondamental d'évaluer la spécificité du test d'IFI utilisé chez l'homme à l'Institut Pasteur de la Guyane, afin de savoir dans quelles proportions il croise avec certains agents responsables de tableaux cliniques proches de ceux entraînés par la fièvre Q (*Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*...). Pour cela, il faudrait se procurer auprès des différents CNR des sérums de patients séropositifs, à différents titres.

Il pourrait également être pertinent d'évaluer la spécificité du test ELISA utilisé dans notre recherche du réservoir animal en testant les réactions croisées avec des agents tels qu'*Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Bartonella*, *Mycoplasma*...

3) Recherche de *C. burnetii* dans l'environnement

Dans la mesure où nous nous interrogeons sur la présence réelle de *C. burnetii* sur le sol guyanais, nous pourrions envisager de réaliser, comme l'a fait une équipe du Center for Disease Control and Prevention (CDC) en 2007 aux Etats-Unis, une recherche de *C. burnetii* dans l'environnement. Cette équipe avait réalisé des prélèvements environnementaux selon trois modes différents (récolte à l'aide d'éponges, par aspiration, ou prélèvement de fragments telluriques dans de petits flacons), puis les avait analysés par PCR après mise en solution. Des résultats intéressants avaient été obtenus (8/18 sites ruraux positifs en *C. burnetii*, 20/30 sites urbains positifs, 3/6 sites périurbains positifs) (47). La réalisation d'une étude du même type en Guyane (en ciblant les zones où beaucoup de cas ont été diagnostiqués) permettrait d'étayer les hypothèses d'absence ou de présence de la bactérie.

4) Recherche de *C. burnetii* chez l'animal

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

cependant une collaboration avec les services vétérinaires et impliquerait la sensibilisation des éleveurs, qui aujourd'hui déclarent rarement les avortements.

Une autre possibilité serait de réaliser des prélèvements (fèces, écouvillons vaginaux) chez les animaux des patients atteints de fièvre Q, dans une visée prospective.

5) Recherche de maladies entraînant des tableaux cliniques comparables

Pour investiguer l'hypothèse selon laquelle un autre agent serait responsable des tableaux cliniques observés, différentes actions peuvent être envisagées :

- Développer le recours en milieu hospitalier au test d'antigénurie urinaire à *Legionella* ;
- Développer le recours à des tests permettant de diagnostiquer certaines maladies responsables de pneumopathies atypiques (pouvant être confondues avec la fièvre Q) telles que les infections à *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* ou *Bordetella pertussis*¹³ ;
- Réaliser une enquête permettant d'évaluer le statut de la Guyane vis-à-vis de l'ornithose-psittacose (*Chlamydophila psittaci*).

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

¹³ Agent de la coqueluche.

Conclusion

Le projet d'étude fièvre Q, mené par l'Institut Pasteur de la Guyane depuis le début de l'année 2007, a d'ores et déjà permis de préciser plusieurs points concernant cette maladie dans le département : une prévalence élevée chez l'homme, une augmentation apparente de l'incidence en 2005 et un agent pathogène qui semble différent de celui habituellement rencontré.

Dans la mesure où l'agent pathogène n'a pas encore été identifié, il a été délicat de réaliser une réelle recherche d'un réservoir animal sauvage. Cependant, nous avons pu par étude de la bibliographie dégager des espèces susceptibles d'être réservoirs (petits rongeurs et marsupiaux, grands mammifères, chauves-souris, avifaune, arthropodes), et débiter la récolte d'échantillons pour une analyse ultérieure par technique PCR. Ceci a également été l'occasion de tester et de perfectionner plusieurs protocoles de récolte.

La recherche d'un réservoir animal domestique a été effectuée par le biais d'enquêtes sérologiques, en utilisant un test de meilleure qualité que ceux choisis pour les enquêtes précédentes. Au vu de nos résultats, les ruminants semblent épargnés par la bactérie, avec une séroprévalence au sein du cheptel bovin vraisemblablement nulle ou inférieure à 1.8%, chose rarement observée dans un pays où sévit la maladie. Pour les autres espèces, l'interprétation est délicate du fait de l'absence de témoins positifs et négatifs et de la possibilité de réactions croisées non évaluées. Les chevaux, et les porcs de façon plus incertaine, pourraient démontrer une très faible circulation de la bactérie, et les chiens une circulation plus importante. Ces séroprévalences ne sont pas compatibles avec un statut de réservoir domestique unique, bien qu'il ne soit pas impossible que les chiens soient réservoirs secondaires.

Ces résultats, en particulier ceux concernant les ruminants, peuvent nous amener à poser différentes hypothèses sur l'épidémiologie de cette affection pulmonaire observée en Guyane. Peut-être sommes nous en présence de fièvre Q à *C. burnetii*, mais peut-être une autre *Coxiella* est-elle en cause, et peut-être même la maladie observée chez l'homme n'est-elle pas la fièvre Q. En Guyane, la plupart des professionnels de la santé humaine sont persuadés qu'il s'agit bien de cette maladie, mais cette certitude pourrait influencer leurs choix diagnostiques en les mettant dans la situation du paradoxe du Ménon : « On ne cherche que ce qu'on trouve, on ne trouve que ce qu'on cherche ».

L'épidémiologie de la fièvre Q reste toujours énigmatique en Guyane. Il est fondamental de continuer les recherches afin d'identifier le responsable de tous les tableaux cliniques fièvre Q-like observés. Les travaux de biologie moléculaire semblent les plus à même de donner la clé de ce problème, travaux devant résulter d'une étroite collaboration entre le milieu hospitalier et l'Institut Pasteur de la Guyane. Il serait également intéressant de poursuivre la collaboration initiée avec le CNR des Légionelles et de développer le recours aux tests diagnostiques de la légionellose par recherche d'antigènes solubles urinaires chez les patients présentant un tableau clinique de fièvre Q pulmonaire. Une fois le pathogène identifié, et s'il implique l'existence d'un réservoir animal, la récolte de prélèvements issus de la faune sauvage pourra être poursuivie et ceux-ci analysés par PCR. Cette dernière étape devrait alors permettre de répondre aux ultimes interrogations sur la maladie et de faciliter la mise en place d'un système d'épidémiosurveillance en Guyane.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

Melle DEBIN Marion

a été admis(e) sur concours en : 2002

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 18/10/2007

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, Guy BODIN, Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

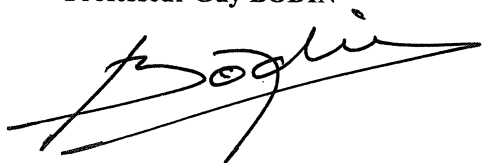
autorise la soutenance de la thèse de :

Melle DEBIN Marion

intitulée :

La fièvre Q en Guyane Française : actualités et recherche d'un réservoir animal

**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Guy BODIN**



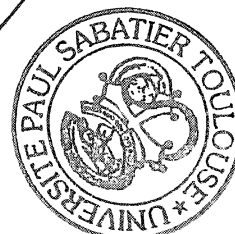
**Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON**



**Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Patrice MASSIP**



**Vu le : 19 NOV. 2007
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Jean-François SAUTEREAU**



ANNEXES

Annexe Ia : détail des enquêtes de séroprévalence bovine publiées, hors France métropolitaine.

Pays	Test utilisé	Séroprévalence	Séropositifs / effectif total
Afrique du Sud (111)	FC	8%	692/8900
Albanie (54)	ELISA	8%	45/571
Allemagne (319)	FC	8%	38/500
Bosnie-Herzégovine (284)	Sérologie NP	2%	Non précisé
Bulgarie (195)	FC, IF	10%	Sur plusieurs milliers
Canada (115, 158, 183): Terre-Neuve Nouvelle Ecosse Non précisé	IF IFI ELISA	24% 24% 67% (cheptel laitier, unité troupeau)	18/75 51/214 134/200
Croatie (236)	Sérologie NP	16%	Non précisé
Espagne (287)	IFI	18%	Non précisé
Etats-Unis (193, 206, 209, 254, 317) : Non précisé Illinois Californie Texas	Sérologie NP FC MAT phase II FC	3% 38% (cheptel laitier, en 1963) 19% (cheptel laitier, en 1967) 32% 100% (cheptel laitier) 5%	Non précisé 858/2277 380/1975 9/28 Non précisé 22/421
France (Guyane) (101)	FC	2%	6/355
Inde (140, 321) : Rajasthan Uttar Pradesh	FC CAT	30% 24% (cheptel allaitant) 20% (cheptel laitier)	Non précisé 119/490 11/55
Italie (45, 51, 194)	ELISA FC IFI	22% 4% 14%	132/600 31/711 171/1188
Japon (124, 323)	IF IFI	29% 40% (Ac anti phase I) 47% (Ac anti phase II)	Non précisé 226/562 262/562
Malawi (279)	FC	5% (zébus)	10/200
Mexique (266)	ELISA	10% (cheptel allaitant) 28% (cheptel laitier)	Non précisé
Nigeria (3, 4)	CAT	54% 60% (cheptel laitier) 41% (veaux allaités)	48/88 183/306 84/205
Pays-Bas (121)	ELISA indirect	21% (cheptel laitier)	248/1160
Pologne (301)	Sérologie NP	5% (en 1986) 16% (en 1987) 26% (en 1988) 3% (en 1991)	Sur 28272 au total
République de Centrafrique (213)	IFI	14% (zébus)	112/784
République Tchèque (167, 168)	FC MAT FC	<1% à 10% selon le troupeau et l'année 44% 16%	2 troupeaux, 678 animaux 332/747 123/747
Tanzanie (127)	FC	13%	200/1507
Trinidad (5)	CAT	4%	11/256
Turquie (58)	IFI	6%	24/416
Ukraine (89)	Sérologie NP	2%	Non précisé
Zimbabwe (147, 253)	IFI	41% 39%	112/274 70/180

Annexe Ib : détail des enquêtes de séroprévalence bovine publiées, en France métropolitaine.

Département, année	Test utilisé	Séroprévalence individuelle (effectifs)	Séroprévalence inter-troupeau (effectifs)	Séroprévalence intra-troupeau (effectif)
Charente-Maritime (257), 1997 1998 1999 2000 2001 2002	ELISA	4% (272/6795) 2% (145/7261) 2% (128/6401) 2% (129/6473) 4% (236/5909) 3% (191/6374)		
Loire-Atlantique (67), 1981 1982 1983	FC sur déclarations d'avortements	12% (472/4031) 11% (427/3816) 12% (236/2000)		
Manche (257), 1999-2000 2000-2001 2001-2002	FC sur déclarations d'avortements	7% 4% 6%		
Puy-de-Dôme (82), 1977	FC	2% (40/2222) 4% (24/575) des avortements		
Région Rhône-Alpes (257), non précisé	FC	15% (479/3216)	73% (68/93)	<10% : 35.3% (24/68) 10-20% : 29.4% (20/68) 20-30% : 16.2% (11/68) 30-40% : 13.2% (9/68) >40% : 5.9% (4/68)
Haute-Savoie (250, 257), 1983 2002	FC ELISA	11% (479/4236) 9% (24/286)	40% (130/266) 43% (10/24)	4% à 32%

Annexe IIa : détail des enquêtes de séroprévalence ovine publiées, hors France métropolitaine.

Pays	Test utilisé	Séroprévalence	Séropositifs / effectif total
Albanie (54)	ELISA	10%	106/1085
Allemagne (159)	FC	47% (unité troupeau) 1% (unité individu)	48/4337
Bosnie Herzégovine (284)	Sérologie NP	12% en 1985 2% en 2000 2% en 2001	Non précisé
Bulgarie (195)	FC, IF	20%	Sur plusieurs milliers
Canada (77, 115, 183) : Québec	FC	41% (unité individu) 89% (unité troupeau)	137/334 41/46
Terre-Neuve	IF (anti phase II)	3% en 1997	9/293
Nouvelle Ecosse	IFI	23% en 1999-2000 4%	8/34 12/329
Etats-Unis (66, 206) : Non précisé	Sérologie NP	16.5%	Non précisé
Californie	FC	10%	27/269
France (Guyane) (101)	FC	0%	0/50
Inde (140, 321): Rajasthan	FC	40%	Non précisé
Uttar Pradesh	CAT	17%	30/174
Japon (124)	IFI	18% (Ac anti phase I) 28% (Ac anti phase II)	45/256 72/256
Mexique (266)	ELISA	40%	Non précisé
Oman (272)	Sérologie NP	100%	5/5
Pays-Bas (121)	ELISA indirecte	3%	126/3603
Pologne (301)	Sérologie NP	2% 8%	Sur plusieurs milliers
République Tchèque (168)	FC	0%	0/96
Tanzanie (127)	FC	17%	90/525
Trinidad (5)	CAT	0%	0/16
Turquie (58)	IFI	45% (unité troupeau) 10% (unité individu)	43/411 21/47
Ukraine (89)	Sérologie NP	6%	Non précisé

Annexe IIb : détail des enquêtes de séroprévalence ovine publiées, en France métropolitaine.

Département, année	Test utilisé	Séroprévalence individuelle (effectifs)	Séroprévalence inter-troupeau (effectifs)	Séroprévalence intra-troupeau
Départements du sud-est (257), non précisé	FC		98% (409/417, 4 sérums par troupeau)	
Départements du Sud-ouest (94), 1975	FC	17% (3 à 5 brebis testées par troupeau)	44% (202/458)	
Région Midi-Pyrénées (109), 1981	FC	1% (40/3983)		
Puy de Dôme (82), 1977	FC	< 1% (12/352)	3.5% (12/352)	10 troupeaux avec 1/12 sérum positif, 2 troupeaux avec 2/12 sérums positifs
Ain (257), 1982 1983 1984	FC		14% 3% 30%	
Ardèche (257), 1982 1983 1984	FC		22% 24% 49%	
Drôme (257), 1982 1983 1984	FC		24% 40% 83%	
Isère (257), 1982 1983 1984			0% 33% 13%	
Loire (257), 1982 1983 1984	FC		70% 58% 96%	
Haute-Savoie (250, 257), 1982 1983 1984 2002	FC ELISA	 8% (28/328)	 89% 8% 20% 35% (7/20)	 4 à 40%
Rhône (257), 1982 1983 1984	FC		0% 10% 60%	
Savoie (257), 1982 1983 1984	FC		27% 33% 57%	

Annexe IIIa : détail des enquêtes de séroprévalence caprine publiées, hors France métropolitaine.

Pays	Test utilisé	Séroprévalence	Séropositifs / effectif total
Albanie (54)	ELISA	10%	106/1085
Bosnie Herzégovine (284)	Sérologie NP	<1%	Non précisé
Bulgarie (195)	FC, IF	10%	Sur plusieurs milliers
Canada (115, 183): Terre-Neuve Nouvelle Ecosse	IFI IFI (anti phase II)	17% 7%	10/64 2/29
Espagne (287)	IFI	77%	Non précisé
Etats-Unis (206, 263)	Sérologie NP	24% 42%	248/1054 Non précisé
France (Guyane) (101)	FC	0%	0/21
Inde (140, 321) : Rajasthan Uttar Pradesh	FC CAT	19% 16%	Non précisé 273/1650
Japon (124)	IFI	12% (Ac anti phase I) 23% (Ac anti phase II)	10/85 20/85
Mexique (266)	ELISA	35%	Non précisé
Oman (272)	Sérologie NP	52%	28/54
Pays-Bas (121)	ELISA indirecte	<1%	Non précisé
Tanzanie (127)	Sérologie NP	14%	78/575
Trinidad (5)	CAT	0%	0/7
Ukraine (89)	Sérologie NP	6%	Non précisé
Zimbabwe (147)	IFI	10%	18/180

Annexe IIIb : détail des enquêtes de séroprévalence caprine publiées, en France métropolitaine.

Département, année	Test utilisé	Séroprévalence individuelle (effectifs)	Séroprévalence inter-troupeau (effectifs)	Séroprévalence intra-troupeau
Haute-Savoie (250), 2002	ELISA	19.5%(16/82)	40% (2/5)	50%
Corse du Sud (257), non précisé	ELISA	6% (9/150)	27% (4/15)	Par troupeau : 1/10 à 4/10 animaux positifs
Ain, Isère, Loire, Haute-Savoie (78), 1995-96	FC ELISA	62% (949/1530) 2% (25/1255)		
Région Centre (257), 1990/91 1991/92 1992/93	FC		23% (37/159) 36% (57/157) 54% (114/212)	
Deux-Sèvres (108), 1981	FC	11.8% (472/4000)	10.8% (48/472)	

Annexe IV : détail des enquêtes de séroprévalence canine publiées.

Pays	Test utilisé	Séroprévalence	Séropositifs / effectif total
Bulgarie (195)	FC, IF, culture, observation directe	59%	Non précisé
Canada (183)	IFI	0%	0/447
Côte d'Ivoire (33)	IFI	8%	1/12
Espagne (236)	IFI	26%	36/138
Etats-Unis (317)	MAT phase II	48% 66%	346/724 208/316 (chiens errants)
France (33, 101) :			
Métropole	IFI	10%	35/355
Guyane	IFI	5%	1/19
	FC	12%	7/57
Martinique	IFI	0%	0/7
Inde (321)	Sérologie NP	14%	7/49 (chiens errants)
Italie (21)	Sérologie NP	1%	7/802
Japon (124)	IFI	9% (Ac anti phase I) 15% (Ac anti phase II)	55/632 95/632
Pays-Bas (121)	ELISA	0%	0/219
République Tchèque (150)	Sérologie NP	12%	62/530
Sénégal (33)	IFI	12%	Non précisé
Sri Lanka (277)	Sérologie NP	59%	17/29
Zimbabwe (147)	IFI	15%	4/27

Annexe V : détail des enquêtes de séroprévalence féline publiées.

Pays	Test utilisé	Séroprévalence	Séropositifs / effectif total
Afrique du Sud (197)	IFI	2%	1/52
Canada (119, 183):			
Nouveau Brunswick	IFI : Ac phase II	19%	20/104
	Ac phase I + II	5%	5/104
Ile du Prince Edouard	Ac phase I + II	6%	6/97
Nouvelle Ecosse	Ac phase II	24%	52/216
	Ac phase I	6%	13/216
Corée (151)	IFI, PCR	9%	11/116
Etats-Unis (317)	MAT phase II	9%	7/80
France (Guyane) (101)	FC	0%	0/6
Japon (124, 151, 212)	IFI, PCR	14% 32%	44/310 (chiens domestiques) 14/31 (chiens errants)
	Sérologie NP	16%	16/100
	IFI	0%	0/247
Pays-Bas (121)	ELISA	0%	0/26
Zimbabwe (197)	IFI	13%	15/119

Annexe VI : carte de la Guyane. Source : Ambassade de France au Surinam et Guyana.



Annexe VII : exemple de paysage de forêt primaire, qui recouvre plus de 90% du territoire. Source : photographie personnelle.



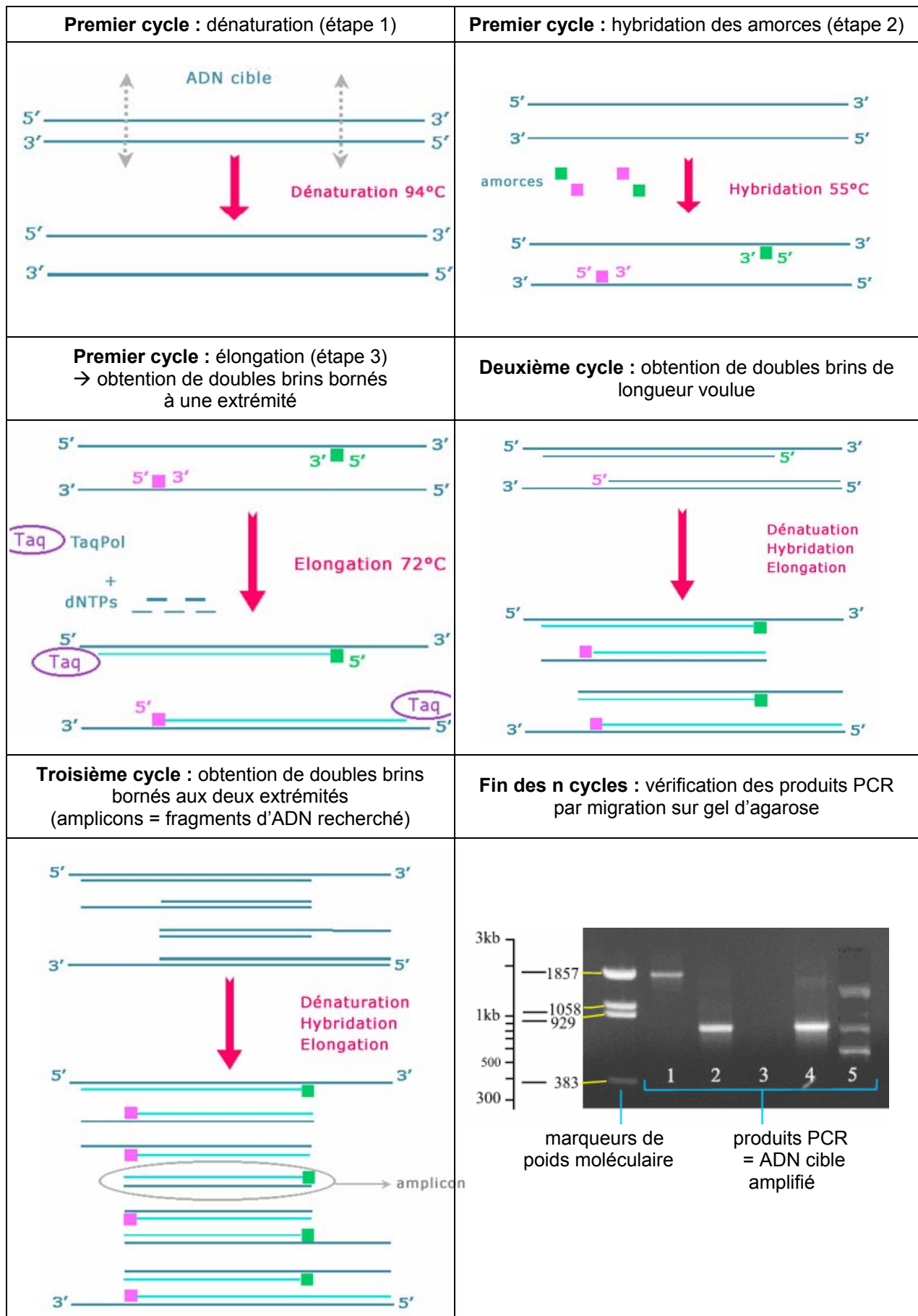
Annexe VIIIa : localisation de l'Institut Pasteur de la Guyane (entouré) dans Cayenne.
Source : ©2007 Google Earth™.



Annexe VIIIb : ensemble du personnel de l'Institut Pasteur de la Guyane au 1^{er} juillet 2007. Source : Institut Pasteur de la Guyane.



Annexe IX : principe de la technique PCR. D'après l'Institut Louis Malardé (133) et l' « Universiteit Gent » (302).

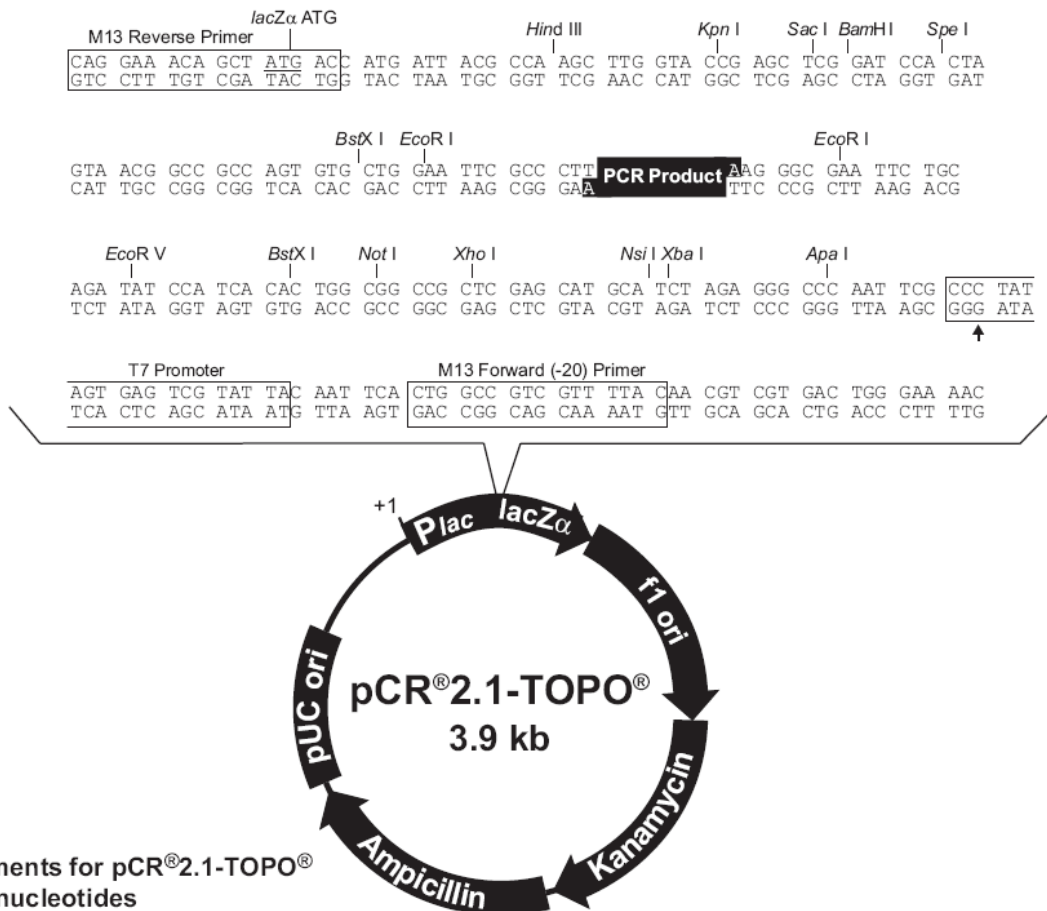


Annexe X : carte du plasmide utilisé pour le clonage. Source : Invitrogen, notice TOPO TA Cloning® (136).

Map of pCR®2.1-TOPO®

pCR®2.1-TOPO® Map

The map below shows the features of pCR®2.1-TOPO® and the sequence surrounding the TOPO® Cloning site. Restriction sites are labeled to indicate the actual cleavage site. The arrow indicates the start of transcription for T7 polymerase. The complete sequence of pCR®2.1-TOPO® is available for downloading from our Web site (www.invitrogen.com) or by contacting Technical Service (page 24).



Comments for pCR®2.1-TOPO®
3931 nucleotides

- LacZα fragment: bases 1-547
- M13 reverse priming site: bases 205-221
- Multiple cloning site: bases 234-357
- T7 promoter/priming site: bases 364-383
- M13 Forward (-20) priming site: bases 391-406
- f1 origin: bases 548-985
- Kanamycin resistance ORF: bases 1319-2113
- Ampicillin resistance ORF: bases 2131-2991
- pUC origin: bases 3136-3809

Annexe XI : exemple de résultat brut du séquençage (et de l'alignement) d'un des fragments amplifiés. Source : Basic Local Alignment Search Tool fourni par le National Center for Biotechnology Information (résultats envoyés à l'Institut Pasteur de la Guyane).

(...)

Database: All GenBank+EMBL+DDBJ+PDB sequences (but no EST, STS, GSS, environmental samples or phase 0, 1 or 2 HTGS sequences)
5,435,149 sequences; 20,979,113,222 total letters

Distribution of 100 Blast Hits on the Query Sequence

Sequences producing significant alignments:							
Accession	Description	Max score	Total score	Query coverage	E value	Max ident	Links
DQ016721.1	Uncultured Veillonella sp. clone 3.4 16S ribosomal RNA gene, partial sequence	<u>1629</u>	1629	95%	0.0	97%	
AY995768.1	Veillonella atypica strain ATCC 17744 16S ribosomal RNA gene, partial sequence	<u>1626</u>	1626	95%	0.0	96%	
AF439641.1	Veillonella atypica 16S ribosomal RNA gene, partial sequence	<u>1624</u>	1624	95%	0.0	96%	
AM697393.1	Uncultured bacterium partial 16S rRNA gene, isolate BF0001D008	<u>1607</u>	1607	95%	0.0	96%	

Alignments

[gb|DQ016721.1|](#) Uncultured Veillonella sp. clone 3.4 16S ribosomal RNA gene, partial sequence

Length=1556

Score = 1629 bits (882), Expect = 0.0

Identities = 922/950 (97%), Gaps = 4/950 (0%)

Strand=Plus/Minus

Query 46 TGACGGGCGGTGTGTACAAGGCCCGGGAACGTATTCACCGCAGTATGCTGACCTGCGATT 105

|||||
Sbjct 1439 TGACGGGCGGTGTGTACAAGGCCCGGGAACGTATTCACCGCAGTATGCTGACCTGCGATT 1380

Query 106 ACTAGCGATTCCGACTTCACGTAGGCGAGTTGCAGCCTACGATCCGAACTGAGAGAGTGT 165

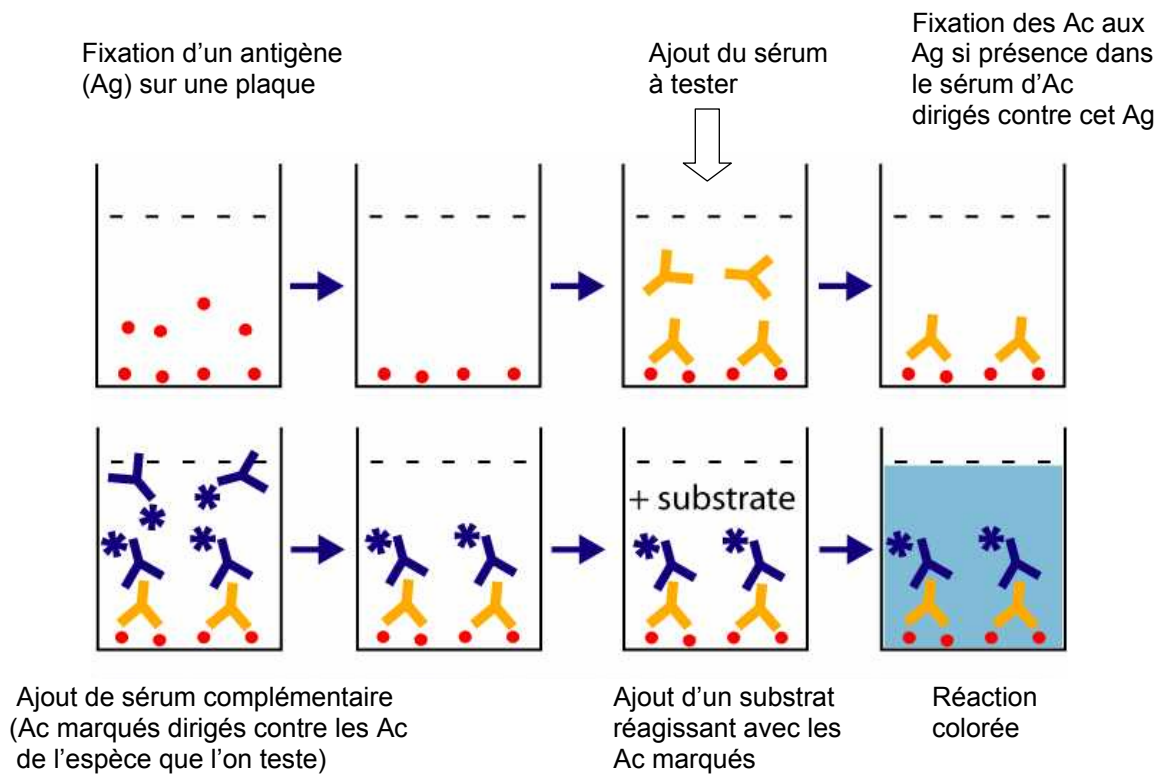
|||||
Sbjct 1379 ACTAGCGATTCCGACTTCACGTAGGCGAGTTGCAGCCTACGATCCGAACTGAGAGAGTGT 1320

Query 166 TTCTCGGGTTTGCTCCACCTCGCGGTTTCGCTTCCGTCTATTAACCTCCCATTTGACTACG 225

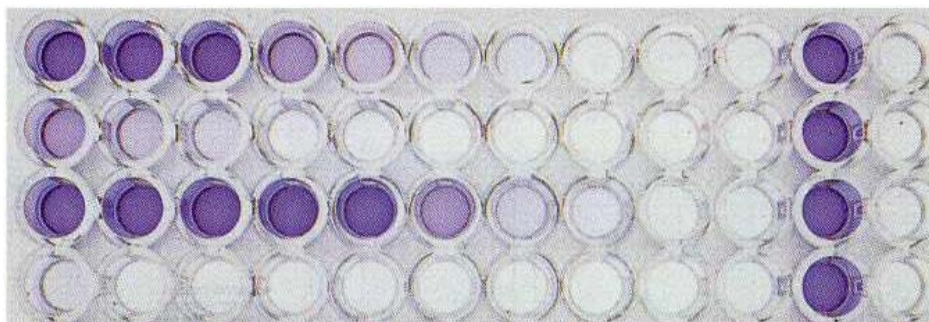
|||||
Sbjct 1319 TTCTCGGGTTTGCTCCACCTCGCGGTTTCGCTTCCGTCTATTAACCTCCCATTTGACTACG 1260

(...)

Annexe XII : principe de la technique ELISA. D'après l'University of Arizona, et le "Department of Veterinary Science and Microbiology" (303).



Plaque obtenue :



sérums testés, à comparer aux témoins

 ↑
 ↑

 témoins positifs, négatifs

Enfin, observation de la plaque au spectrophotomètre, à une longueur d'onde donnée (exemple de feuille de résultat en annexe 15).

Annexe XIII : mode opératoire suivi pour l'utilisation du kit CHEKIT Q-Fever pour la détection d'anticorps dirigés contre *C. burnetii*. Source : IDEXX Laboratories, notice du kit pour la détection d'anticorps dirigés contre *C. burnetii* (128).

- **1.** Diluer les témoins négatifs et positifs ainsi que les échantillons de sérum/plasma au 1/400 avec la solution de lavage CHEKIT (elle-même diluée au 1/10 avec de l'eau distillée).
- **2.** Distribuer 100 µL des témoins et des échantillons dilués dans des cupules respectives de la microplaque. 2 témoins positifs et 2 témoins négatifs au moins sont distribués par plaque.
- **3.** Agiter brièvement la microplaque pour homogénéiser les échantillons.
- **4.** Couvrir la microplaque d'un film transparent et incuber pendant 60 min (+/- 5 min) en chambre humide à 37°C (+/- 2°C).
- **5.** Laver 3 fois chaque puits avec de la solution de lavage CHEKIT. Retourner et tapoter la plaque après chaque lavage pour éliminer l'eau résiduelle. Eviter la dessiccation des puits de la microplaque entre les lavages et préalablement à la distribution du prochain réactif.
- **6.** Distribuer 100 µL de conjugué CHEKIT-Q-Fever-anti-IgG-Ruminant, non dilué, dans chaque cupule.
- **7.** Couvrir la microplaque d'un film transparent et incuber pendant 60 min (+/- 5 min) en chambre humide à 37°C (+/- 2°C).
- **8.** Répéter l'étape 5.
- **9.** Distribuer dans chaque cupule 100 µL de solution de substrat CHEKIT-TMB.
- **10.** Incuber à température ambiante (entre 18°C et 25°C) durant 15 à 20 min.
- **11.** Arrêt des réactions colorimétriques : ajouter dans chaque cupule 100 µL de solution d'arrêt CHEKIT-TMB. La distribution de la solution d'arrêt devrait se faire dans le même ordre et à la même vitesse que la distribution du substrat CHEKIT-TMB. L'ajout de la solution d'arrêt CHEKIT dans les cupules conduit à un changement de couleur du substrat de bleu à jaune.
- **12.** Les résultats des réactions colorimétriques sont lus sur un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 450 nm.

Annexe XIV : exemple de feuille de résultat ELISA.

Plaque/Test/Prélèvements: marion.wsp-...
Date: 07/17/2007
Temps: 17:41:45

Page1

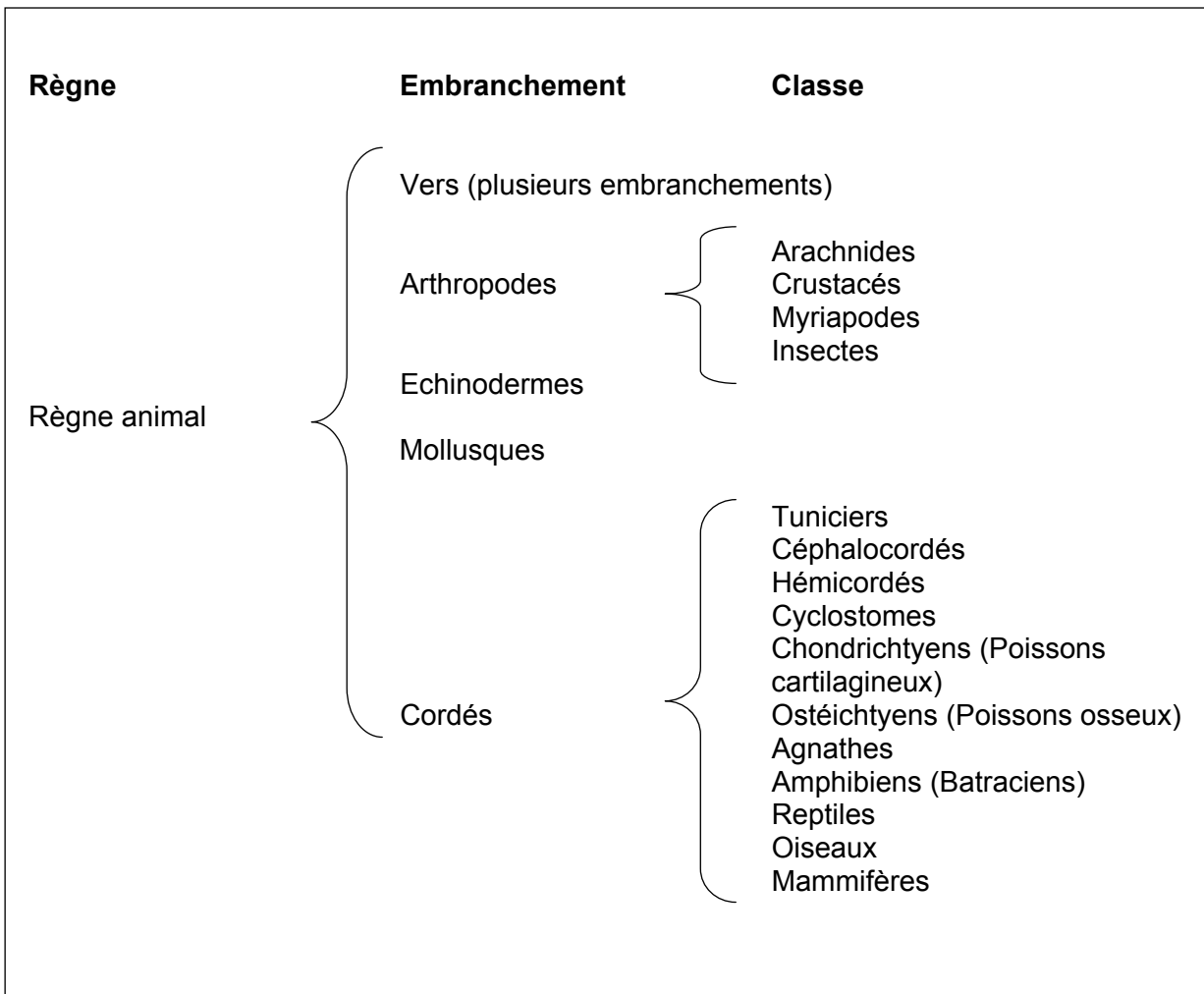
Paramètres de mesure

SUNRISE
Mode de mesure: Absorbance
Longueur d'onde de mesure: 450 nm
Mode de lecture: Normal
Unité: OD
Date: 7/17/2007, Temps: 5:41:24 PM

Données brutes

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1.148	0.109	0.131	0.16	0.366	1.1	0.172	0.161	0.073	0.139	0.14	0.078
B	0.176	0.12	0.163	0.413	0.111	0.122	0.155	0.101	0.07	0.09	0.126	0.093
C	0.125	0.085	0.114	0.16	0.088	0.105	0.128	0.189	0.25	0.15	0.143	0.254
D	0.103	0.14	0.235	0.322	0.137	0.19	0.108	0.127	0.117	0.16	0.163	0.332
E	0.082	0.096	0.094	0.129	0.141	0.121	0.088	0.088	0.091	0.172	0.107	0.335
F	0.229	0.101	0.18	0.099	0.161	0.2	0.11	0.125	0.165	0.148	0.126	0.067
G	0.161	0.14	0.125	0.127	0.146	0.102	0.152	0.089	0.129	0.119	0.092	0.066
H	0.174	0.111	0.093	0.143	0.091	0.084	0.098	0.08	0.107	0.144	0.355	0.065

Annexe XV : classification simplifiée du règne animal. D'après Wikipedia (86).



Annexe XVIa : protocole de récolte d'échantillons issus de la chasse à destination du chasseur réalisant les prélèvements.

Protocole de récolte d'échantillons fièvre Q Exemplaire à destination du chasseur réalisant les prélèvements

Marche à suivre lors de l'éviscération de chaque animal tué :

Récupérer à l'aide de la seringue fournie du sang de l'animal (soit du sang présent au fond de l'abdomen ou du thorax à l'ouverture de la carcasse, soit directement au niveau du cœur après ouverture de celui-ci) et le mettre dans l'un des petits tubes à bouchon rouge. Changer de seringue pour chaque animal. Plus le délai entre la mort de l'animal et son éviscération est court, plus la récolte de sang sera facile. Si le délai est trop long et que la récolte avec la seringue est impossible, récupérer directement du sang dans l'un des tubes ou flacons à bouchon transparent.

Récupérer un morceau de foie, de rein, et s'il s'agit d'une femelle un morceau d'utérus, et les mettre chacun dans un petit flacon (un flacon pour chaque prélèvement). Remarque : dans la mesure du possible essayer de récupérer un échantillon de foie, de rein et de sang pour chaque animal.

Noter sur chaque flacon et tube : le **numéro de l'animal pour la session de chasse** (premier animal tué de la session = n°1, deuxième animal tué de la session = n°2, etc.), l'**espèce de l'animal** (cabiaï, pécarî, etc.), son **sexe** (mâle = ♂, femelle = ♀) et le **type de prélèvement** (F = foie, R = rein, U = utérus, S = sang). Quand il y a plusieurs flacons et/ou tube pour un même animal, vous pouvez indiquer l'ensemble des informations sur l'un des flacons, et uniquement rappeler le numéro de l'animal sur les autres flacons et tubes.

Au retour de la chasse confier tous les flacons et tubes à l'infirmier en lui indiquant la zone de chasse. Lui confier également les seringues utilisées pour qu'il les jette avec les déchets médicaux.

Si l'infirmier n'est pas là, conserver les prélèvements au réfrigérateur et les lui confier dès que possible.

Matériel fourni :

- 40 tubes à bouchon rouge ;
- 98 flacons à bouchon transparent ;
- 20 seringues 2 mL sans aiguilles (la taille de ces seringues étant peu adaptée, nous vous ferons parvenir dans peu de temps des seringues de contenance plus grande) ;
- Un crayon à papier ;
- Ce protocole en double exemplaire (un exemplaire à conserver et un exemplaire sous pochette plastique transparente à emmener lors de la chasse).

Merci beaucoup pour votre participation, nous vous ferons parvenir les résultats de l'étude dès que celle-ci sera terminée.

Annexe XVlb : protocole de récolte d'échantillons issus de la chasse à destination de l'infirmier chargé du stockage et de l'acheminement des prélèvements.

**Protocole de récolte d'échantillon pour l'étude fièvre Q
Exemplaire à destination de l'infirmier chargé du stockage et de
l'acheminement des prélèvements**

Marche à suivre à la réception des prélèvements provenant de la chasse :

Jeter les seringues utilisées avec les déchets médicaux.

Stocker les flacons et tubes à + 4°C (réfrigérateur ordinaire). Remarque : si des flacons et tubes provenant d'une chasse précédente sont déjà présents dans le frigo (pas encore été livrés à Pasteur), indiquer la date de réception sur les nouveaux flacons et tubes pour éviter toute confusion.

Remplir la feuille récapitulative ci-jointe (une ligne par animal).

Le jour où la navette effectue le trajet CEFÉ-Kourou, mettre les tubes dans la glacière, ajouter deux blocs réfrigérants et confier la glacière et le tableau récapitulatif associé (rangé dans une pochette plastique transparente) au chauffeur de la navette pour qu'il le dépose sur son trajet à l'Institut Pasteur (Institut Pasteur de la Guyane, 23 avenue Pasteur, CAYENNE). Veiller à ce que les tubes de sang ne soient pas directement au contact des blocs réfrigérants.

Expliquer au chauffeur de la navette la marche à suivre à l'arrivée à l'Institut Pasteur : se présenter à l'accueil et leur demander de contacter le service d'épidémiologie pour que quelqu'un du service vienne chercher les prélèvements. Si personne du service n'est disponible à ce moment là, laisser les glacières à l'accueil.

Lors du retour de la navette :

Récupérer la nouvelle glacière vide et les blocs réfrigérants associés (que l'on a confiés à la navette en échange de la glacière pleine).

Récupérer éventuellement de nouveaux tubes, seringues ou flacons à confier au chasseur.

Conserver les blocs réfrigérants au congélateur.

Matériel fournit :

- 2 petites glacières vertes ;
- 4 blocs réfrigérants ;
- 6 tableaux récapitulatifs sous pochette transparente, correspondant chacun à une période de chasse ;
- Ce protocole en double exemplaire.

**Merci beaucoup pour votre participation, nous vous ferons parvenir les résultats de
l'étude dès que celle-ci sera terminée.**

Annexe XVII : protocole de récolte d'échantillons d'origine avifaunique, à destination de la DSV, pour demande d'autorisation.

**Protocole d'étude de la séroprévalence de l'avifaune
vis-à-vis de *Coxiella burnetii*
Projet « Fièvre Q »**

Justification de l'étude

Les premiers résultats positifs de sérologie fièvre Q en Guyane ont été rapportés chez l'homme dès 1953. Depuis, l'incidence de la maladie reste élevée et plusieurs patients présentent chaque année des formes graves. Une étude conduite en 2001 par l'Institut Pasteur de la Guyane a permis de mettre en évidence certains facteurs de risque de survenue de fièvre Q, laissant suspecter l'intervention d'un réservoir animal sauvage dans le maintien et la transmission de la maladie. Les investigations menées à l'époque sur différentes espèces animales n'avaient permis ni d'identifier un réservoir sauvage ni d'écarter avec certitude un réservoir domestique.

De nombreuses publications mettent en évidence le rôle des oiseaux sauvages dans la circulation de cet agent infectieux. Ainsi au Japon, 19% de 863 oiseaux sauvages testés étaient séropositifs à *C. burnetii* (1), avec une séroprévalence de 37% pour l'espèce *Corvus corone*. En Iran, 8% de l'effectif testé (152 oiseaux) montrait une séropositivité (2), en Inde il s'agissait de 27% des mainates testés (sur 69) et de 23% des perroquets testés (sur 56) (3), et aux Etats-Unis de 20% (sur 583) d'un pool de 33 espèces d'oiseaux sauvages différentes (4).

Aucune étude avec un outil de dépistage sensible n'ayant été réalisée en Guyane, il nous semble fondamental d'inclure l'avifaune dans notre projet de recherche du réservoir animal de la fièvre Q.

Objectifs généraux

Il s'agit de réaliser une enquête transversale unique de séroprévalence *Coxiella burnetii* sur l'avifaune non protégée résidant au camp du tigre.

Objectifs spécifiques

Déterminer la séroprévalence de *C. burnetii* au sein de l'avifaune non protégée présente sur le site du camp du Tigre afin d'évaluer le rôle des oiseaux dans la circulation de l'agent pathogène responsable de cette maladie.

Constituer une banque de sérums et de prélèvements disponible à l'Institut Pasteur de la Guyane pour étudier le rôle de l'avifaune dans différentes zoonoses ou maladies vectorielles telles que la dengue et la maladie de West Nile.

Population cible

L'ensemble de l'avifaune non protégée présente sur le site de la montagne du Tigre est visé par l'étude.

Population étudiée : échantillonnage

Il s'agit d'un échantillonnage empirique, le tirage au sort des animaux étant impossible. Les animaux sont capturés par filets. 10 à 15 filets sont posés sur le site. Les oiseaux qui se prennent dans le filet sont identifiés, relâchés s'il s'agit d'espèces protégées ou de trop petite taille et dans le cas contraire conservés dans un sac en tissu perméable numéroté. L'opération est réalisée par Olivier TOSTAIN, ornithologue du cabinet Ecobios (B.P. 44, 97321 Cayenne Cedex), assisté d'au moins un représentant de l'Institut Pasteur de la Guyane.

Taille de l'échantillon : l'étude de la bibliographie nous suggère une prévalence attendue de 20%, ce qui implique une taille d'échantillon de 62 animaux pour une précision relative de 50%.

Prélèvements

Des prises de sang sur tube sec sont réalisées sur l'animal vivant, à l'Institut Pasteur de la Guyane, puis l'animal est euthanasié et des prélèvements de foie, rein, cœur, poumon et oviducte pour les femelles sont effectués. Après centrifugation du sang et séparation, les prélèvements sont étiquetés et congelés en attente d'analyse.

Analyses de laboratoire

Pour l'étude de la fièvre Q les prélèvements subissent un test PCR ou de fixation du complément.

Pour l'étude des autres maladies les prélèvements font l'objet d'un test approprié.

Traitement des données

Les données seront traitées avec des outils statistiques d'épidémiologie descriptive.

Coût

Le coût de l'opération est supporté par l'Institut Pasteur de la Guyane.

Bibliographie :

1. To, H., Sakai, R., Shirota, K., *et al.* Coxiellosis in domestic and wild birds from Japan. *Journal of Wildlife Diseases*, 1998, **34(2)**, 310-316.
2. Bashiribod, H. The presence of Q-fever antibodies in Teheran's pigeons (*Columba domestica*). *Geogr Med Suppl*, 1989, **5**, 211-212.
3. Yadav, M.P., Sethi, M.S. A study on the reservoir status of Q-fever in avifauna, wild mammals and poikilotherms in Uttar Pradesh (India). *Int J Zoonoses*, 1980, **7(2)**, 85-9.
4. Riemann, H.P., Ruppner, R., Willeberg, P., *et al.* Serologic profile of exotic deer at Point Reyes National Seashore. *J Am Vet Med Assoc*, 1979, **175(9)**, 911-913.

Annexe XVIII : extrait des arrêtés préfectoraux relatifs à l'organisation des prophylaxies des animaux de rente sur le département de la Guyane à partir de l'année 2005. Source : document de la Direction des Services Vétérinaires 973.

Arrêté préfectoral du 23 août 2005 n°DSV/SA 0500393 :

[...]

Article 2 : Les opérations de prophylaxie collectives relatives au dépistage par des tests de diagnostic de la brucellose bovine, ovine et caprine et de la tuberculose sont réalisées par les agents de la direction des services vétérinaires de la Guyane.

Article 3 : La fréquence des opérations visées à l'article 2 est la suivante :

Tuberculose bovine : 10% des cheptels tous les ans à raison de :

- 10% des bovins pour les cheptels de plus de 50 animaux ;
- 30 à 50% des bovins pour les cheptels de moins de 50 animaux selon le risque épidémiologique de contact avec des animaux de la faune sauvage considérée.

Brucellose bovine : tous les deux ans sur 50% des reproducteurs soit, en moyenne, 25% des reproducteurs tous les ans.

Brucellose ovine et caprine :

- Pour les troupeaux d'au moins 100 animaux, les reproducteurs sont testés tous les deux ans sur un nombre égal à 20% de l'effectif du cheptel ;
- Pour les troupeaux de moins de 100 animaux, les reproducteurs sont testés tous les deux ans sur un nombre égal à 50% de l'effectif du cheptel ;
- Pour les producteurs de lait cru, la prophylaxie de la tuberculose et de la brucellose est annuelle sur l'ensemble des reproducteurs, dans le cadre de l'attribution de la patente sanitaire prévue par l'arrêté du 3 août 1984 sus-visé.

Arrêté préfectoral du 8 janvier 2007 n°DSV/SA0700010 :

Portant modification de l'arrêté préfectoral D0500393 du 23 août 2005 concernant l'organisation des prophylaxies collectives des animaux de rente sur le département de la Guyane à partir de l'année 2007.

[...]

Article 1 : L'article 3 de l'arrêté DSV/D0500393 est modifié comme suit :

Le passage :

« Tuberculose bovine : 10% des cheptels tous les ans à raison de :

- 10% des bovins pour les cheptels de plus de 50 animaux ;
- 30 à 50% des bovins pour les cheptels de moins de 50 animaux selon le risque épidémiologique de contact avec des animaux de la faune sauvage considérée. »

est **supprimé**.

Annexe XIXa : protocole de récolte d'échantillons à destination des vétérinaires de Cayenne et ses environs.

<p style="text-align: center;">Protocole de récolte d'échantillons fièvre Q Exemplaire à destination du vétérinaire réalisant les prélèvements</p>
--

Période d'étude : du 22 mai au 23 juillet maximum.

Marche à suivre pour la réalisation des prélèvements :

Pour les animaux qui ont à subir une analyse sanguine : réaliser un prélèvement supplémentaire d'au moins 2 mL (**sang** veineux) sur tube sec (fourni).

Pour les animaux qui subissent une ovario-hystérectomie : prélever des échantillons d'**utérus** (un pour chaque corne et si possible un pour le corps), à mettre dans l'un des tubes FALCON fourni (les 3 échantillons dans le même flacon), sans fixateur.

Pour les animaux qui subissent une autopsie : récupérer un échantillon de **foie** (2 à 3 échantillons prélevés dans des zones différentes), de **rein** (si possible un échantillon de médula et de corticale), d'**utérus** pour les femelles (selon les mêmes modalités que pour l'alinéa précédent) et si la mort est suffisamment récente, récupérer un tube de **sang**. Mettre chaque prélèvement d'organe dans un tube différent.

Noter sur chaque tube : la **date**, le **numéro de l'animal dans la journée** et le **type de prélèvement** (F = foie, R = rein, U = utérus).

Remplir pour chaque animal un formulaire « Fiche de prélèvement pour enquête fièvre Q ». Ne pas remplir les champs inconnus. Pour le champ adresse, il s'agit de la commune et du quartier s'ils sont connus.

Conserver les tubes secs à +4°C, et les tubes FALCON au congélateur, ou à +4°C si pas de congélateur, jusqu'à ce que quelqu'un de l'Institut Pasteur vienne les chercher (environ une fois par semaine).

Matériel fourni :

- 15 tubes secs (dans un premier temps) ;
- 50 tubes FALCON ;
- Ce protocole en double exemplaire ;
- 30 formulaires : « Fiche de prélèvement pour enquête fièvre Q ».

Remarque : dans l'idéal il nous faudrait une trentaine d'échantillons sanguins de chiens, de même que pour les chats. De plus si l'occasion se présente, les NAC et la faune sauvage nous intéressent également.

Merci pour votre participation, nous vous tiendrons informés des résultats de l'étude dès que les analyses seront effectuées.

Annexe XIXb : fiche de prélèvement distribuée aux vétérinaires praticiens concernés.

Fiche de prélèvement pour enquête fièvre Q

Entourer les mentions appropriées.

Date du prélèvement :

N° de l'animal dans la journée :

Espèce :	Chien	Chat	Autre (préciser.....)	
Sexe :	Mâle	Femelle		
Age :				
Race :				
Adresse :				
Habitat à proximité de la forêt ?	Oui	Non		
Promenades régulières en forêt ?	Oui	Non		
Autres animaux domestiques dans le foyer ?	Oui	Non		
Si oui préciser :				
Type(s) de prélèvement(s) effectué(s) :	foie (=F)	rein (=R)	utérus (=U)	sang

Ne pas remplir (à remplir par Pasteur) :

Code Pasteur :

Date de réception :

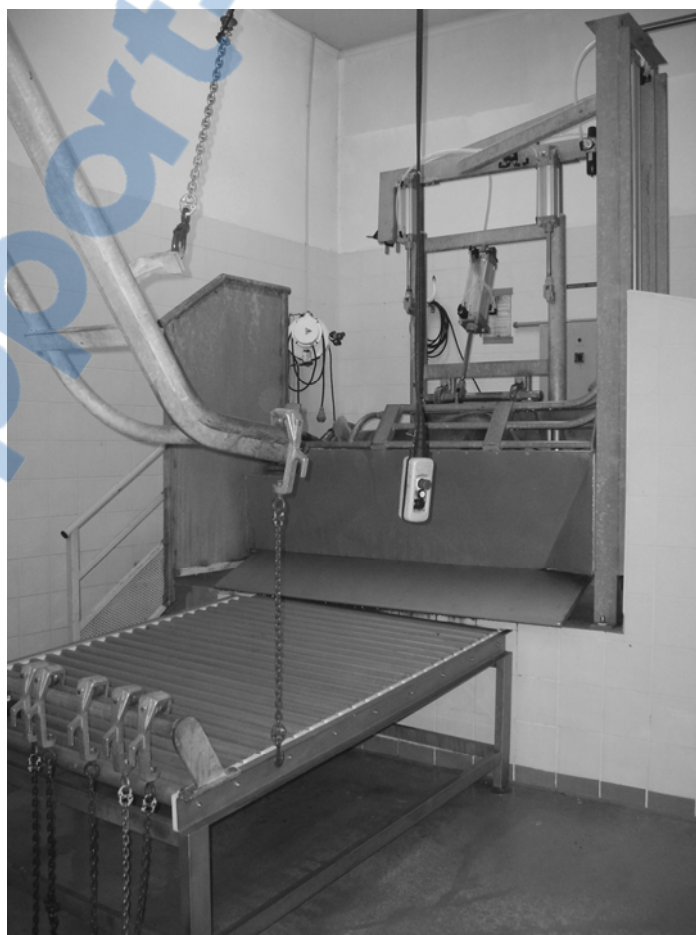
Lieu de stockage :

Date et résultat analyse :

Annexe XXa : illustration de la réalisation des prélèvements. Prise de sang à la SPA de Kourou. Source : photographie personnelle.



Annexe XXb : illustration de la réalisation des prélèvements. Abattoir de Cayenne, station de narcose par électrocution, juste avant saignée et prélèvement. Source : photographie personnelle.



Annexe XXI : caractéristiques des carnivores domestiques prélevés.

Date du prélèvement	Sexe	Age	Race	Adresse	Vie près de la forêt ?	Sorties en forêt ?	Autres animaux dans le domicile ?	Type de prélèvement	Code Pasteur	Sérologie <i>C. burnetii</i>
CHIENS										
23/05	F	2 ans	NP	Cité Rebard, Cayenne centre	Non	NP	NP	U	CN-01-A	
25/05	M	Adulte	Berger belge	Site militaire de Rochambeau, Cayenne	Oui	Oui	NP	S	CN-02-A	-
25/05	M	Adulte	Berger belge						CN-03-A	-
25/05	M	4 ans	Berger belge						CN-04-A	-
25/05	M	4 ans	Berger belge						CN-05-A	-
25/05	M	6 ans	Berger allemand						CN-06-A	-
25/05	M	5 ans	Berger belge						CN-07-A	-
25/05	M	5 ans	Berger belge						CN-08-A	-
25/05	M	5 ans	Berger belge						CN-09-A	-
25/05	M	6 ans	Berger belge						CN-10-A	-
31/05	F	1 an	American Staffordshire Terrier						Lotissement « Les Jasmins », Cayenne	Non
26/05	M	5 ans	Cocker	Lotissement « Les Ibis », Cayenne	Oui	Non	Non	S	CN-12-B	-
31/05	M	Adulte	Berger belge	Gendarmerie, Cayenne	NP	NP	Chien	R, Rate, F	CN-14-A	
01/06	F	Adulte	Beauceron	NP	NP	NP	NP	U	CN-15-A	
24/05	F	5 ans	NP	RN Kourou (face au dégrad Saramaca), Cayenne	Oui	Oui	Chevaux, poules, oie, chien, chat	U, S	CN-16-C	+
25/05	F	10 ans	Croisé berger	Lotissement Bourda, Cayenne	Non	Non	Chien	S	CN-17-C	-
05/06	F	5 ans	Fila	Rue Charlens, Cayenne	Non	Non	Oui	S	CN-18-C	-
06/06	F	3 ans	Berger belge	Cogneau la Mirande, Matoury	Non	Non	Volailles, chiens	S	CN-19-C	+
06/06	F	4 ans	Croisé fila	Cogneau la Mirande, Matoury	Non	Non	Volailles, chiens	S	CN-20-C	+/-
06/06	F	2 ans	Rhodesian ridgeback	Cogneau la Mirande, Matoury	Non	Non	Volailles, chiens	S	CN-21-C	+/-
06/06	F	5 ans	Croisée	Cogneau la Mirande, Matoury	Non	Non	Volailles, chiens	S	CN-22-C	+
05/06	F	1 an	NP	NP	Oui	Oui	Chien	S	CN-23-B	-
05/06	F	2 ans	Beauceron	PK 19 La Carapa, Macouria	Oui	Oui	Oui, NP	S, U	CN-24-B	+/-
07/06	M	3 ans	American Staffordshire Terrier	Route de Montabo, Cayenne	Oui	Non	4 chiens	S	CN-25-C	+/-
11/06	M	1 an	Croisé	Route de Montabo, Cayenne	Non	Non	Chat	S	CN-26-C	+/-
14/06	M	1 an	Rottweiler	Lotissement Nord, Roura	Oui	Non	Chiens	S	CN-27-C	-
14/06	F	1 an	Fila	Soula 2, Matoury	Oui	Non	1 chien	S	CN-28-C	-
25/06	M	Adulte	Croisé	SPA de Kourou : proviennent de toute la Guyane	NP	NP	NP Au chenil : chiens et chats à proximité	S	CN-30-D	+
	F	Adulte							CN-31-D	-
	F	Adulte							CN-32-D	-
	F	Adulte							CN-33-D	-
	M	Adulte							CN-34-D	-
	F	Adulte							CN-35-D	-
F	Adulte	CN-36-D	-							

	F	Adulte	Croisé	SPA de Kourou : proviennent de toute la Guyane	NP	NP	NP Au chenil : chiens et chats à proximité	S	CN-37-D	-
	F	Adulte							CN-38-D	+
	F	Agé							CN-39-D	-
	M	1 an							CN-40-D	-
	F	Adulte							CN-41-D	+
	F	Adulte							CN-42-D	-
	F	Agé							CN-43-D	+/-
	M	Adulte							CN-44-D	-
	M	Adulte							CN-45-D	-
	F	Adulte							CN-46-D	-
	F	Adulte							CN-47-D	-
	F	Adulte							CN-48-D	-
	F	Adulte							CN-49-D	+/-
	F	Adulte							CN-50-D	-
	F	Adulte							CN-51-D	-
18/06	NP	NP	Croisé	NP	NP	NP	NP	S	CN-53-B	+
18/06	NP	NP	Croisé	NP	NP	NP	NP	S	CN-54-C	+
15/06	M	Adulte	American Staffordshire Terrier	Chemin de la levée, Matoury	Oui	Oui	Non	S	CN-55-C	-
02/07	M	Jeune	Croisé	PK 10 route de Rémire-Montjoly, Rémire-Montjoly	Oui	Non	Chien	S	CN-56-B	-
30/06	F	Jeune	Griffon	Matoury	Oui	Oui	Chat, poules, chèvre	S	CN-57-B	-
05/07	F	Agé	Croisé	Centre-ville, Cayenne	Non	Non	NP	S	CN-58-A	-
09/07	F	Adulte	NP	NP	NP	NP	NP	S, U	CN-59-A	-
09/07	F	NP	NP	NP	NP	NP	NP	U	CN-60-A	-
05/07	M	4 ans	Croisé	Rémire-Montjoly	Non	Non	Non	S	CN-61-B	-
05/07	M	3 ans	American Staffordshire Terrier	Rémire-Montjoly	Oui	Oui	Chat, chien	S	CN-62-	-
12/07	M	2 ans	Croisé	Bourg de Saül et Cayenne	Oui	Oui	Non	S	CN-63-B	-
12/07	M	1 an	Beauceron	PK 36.5 RN2, Cayenne	Oui	Non	Chien	S	CN-64-B	+/-
12/07	M	4 ans	Shi-Tzu	Cayenne	Non	Non	Chien	S	CN-65-B	-
06/07	NP	7 ans	Croisé	Centre, Matoury	Non	Non	Chat	S	CN-66-C	-
07/07	NP	10 ans	Croisé	Cogneau Lamirande, Matoury	Oui	Non	Oui, NP	S	CN-67-C	-
10/07	NP	10 ans	Beauceron	Centre, Matoury	Non	Non	Chien	S	CN-68-C	-
11/07	F	NP	NP	NP	NP	NP	NP	S, U	CN-69-A	-
23/07	NP	NP	NP	Cayenne	NP	NP	NP	S	CN-70-B	-
CHATS										
23/05	F	NP	NP	Avenue Gustave Charley, Cayenne	Non	NP	NP	U	CT-01-A	
08/06	F	1 an	Européenne	La Chaumière, Cayenne	Oui	Oui	Oui	U	CT-02-C	
05/06	F	NP	NP	NP	NP	NP	NP	U	CT-02-C	

Légende :

NP : non précisé

Type de prélèvement :

S : sang

U : utérus

R : rein

F : foie

Code Pasteur, origine des prélèvements :

A : Clinique vétérinaire du stade de Baduel (Dr Claude VANESSCHE, 913 route de Baduel 97300 Cayenne).

B : Clinique vétérinaire de Montjoly (Dr Dominique FRENAY, Dr Isabelle LECHAT et Dr Gwenaël QUENETTE, PK 7.2 Route de Montjoly 97354 Rémire-Montjoly).

C : Cabinet vétérinaire de la Mirande (Dr Marie-Josée MAITRE, 18 Lot Cogneau Lamirande 97351 Matoury).

D : SPA de Kourou (PK 2 Avenue de Pariacabo, BP 318, 97379 KOUROU Cedex).

Compléments d'anamnèse :

CN-02-A à CN-10-A : chiens militaires, contacts avec la montagne aux serpents, en Guyane depuis 4 mois (nés en métropole).

CN-14-A : animal né en métropole et arrivé il y a 2 ans en Guyane.

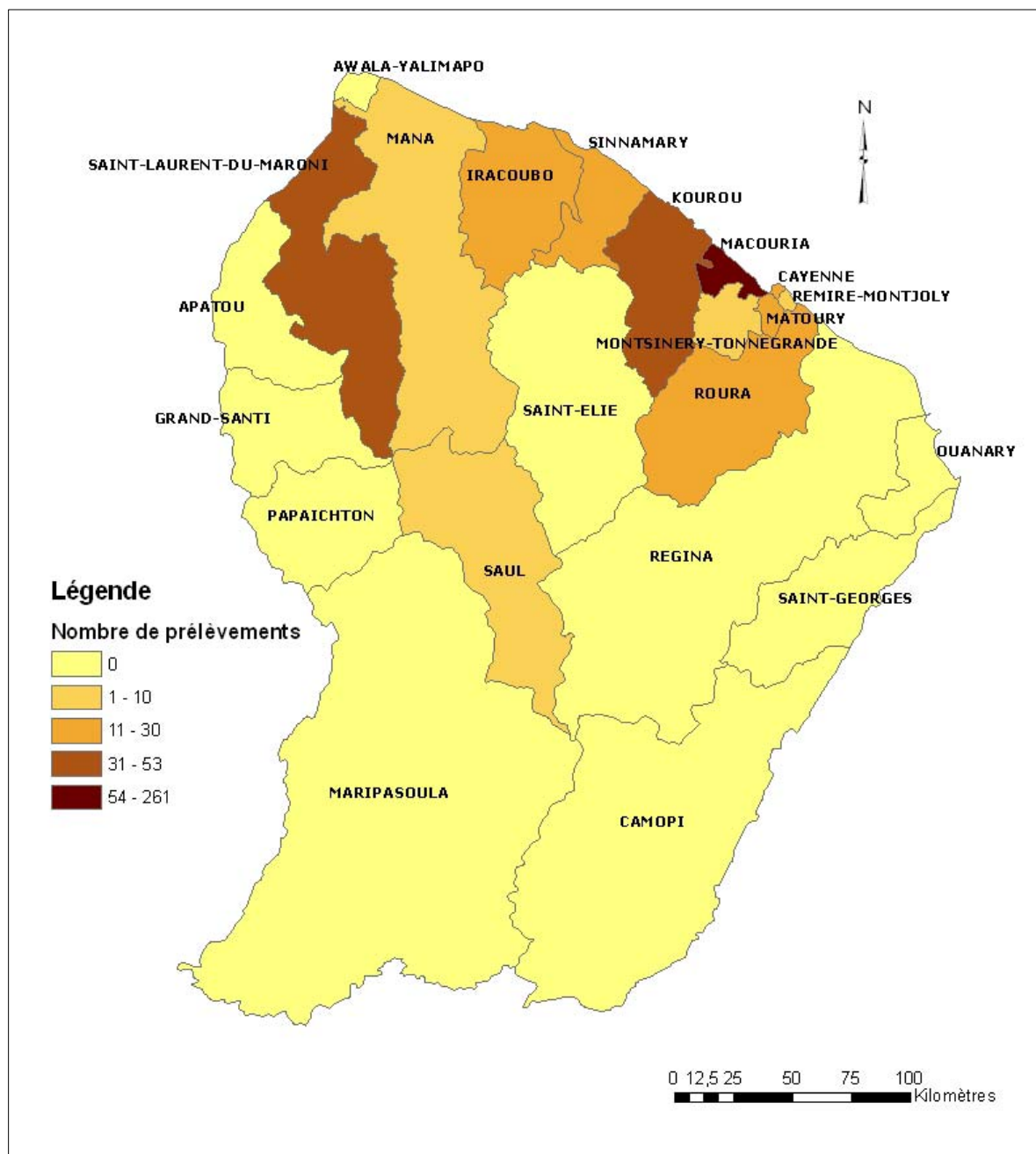
CN-20-C : animal élevé en forêt jusqu'à l'âge de 2 mois.

CN-25-C : suspicion d'ehrlichiose (hyperthermie).

CN-28-C : suspicion d'ehrlichiose (hyperthermie, anémie, infestation par des tiques).

CN-67-C : chien errant qui a été recueilli.

Annexe XXII : provenance géographique des prélèvements sur le département, toutes espèces animales confondues.



Bibliographie

1. ACADEMIE GUYANE. (Page consultée le 17 octobre 2007). Imagier d'animaux, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.ac-guyane.fr/article-impression294.html>.
2. ACKLAND, J.R., WORSWICK, D.A., MARMION, B.P. Vaccine prophylaxis of Q fever. A follow-up study of the efficacy of Q-Vax (CSL) 1985-1990. *Med. J. Aust.*, 1994, **160**, 704-708.
3. ADESIYUN, A.A., JAGUN, A.G., TEKDEK, L.B. *Coxiella burnetii* antibodies in some Nigerian dairy cows and their suckling calves. *Int. J. Zoonoses*, 1984, **11(2)**, 155-160.
4. ADESIYUN, A.A., JAGUN, A.G., KWAGA, J.K., *et al.* Shedding of *Coxiella burnetii* in milk by Nigerian dairy and dual purposes cows. *Int. J. Zoonoses*, 1985, **12(1)**, 1-5.
5. ADESIYUN, A.A., CAZABON, E.P. Seroprevalences of brucellosis, Q-fever and toxoplasmosis in slaughter livestock in Trinidad. *Rev. Elev. Med. Vet. Pays Trop.*, 1996, **49(1)**, 28-30.
6. AFZAL, M., SAKKIR, M. Survey of antibodies against various infectious disease agents in racing camels in Abu Dhabi, United Arab Emirate. *Rev. Sci. Tech.*, 1994, **13(3)**, 787-792.
7. AGENCE NATIONALE DU MEDICAMENT VETERINAIRE. Page consultée le 26 octobre 2007. Annexe I étiquetage du médicament, [en ligne]. Adresse URL : http://www.anmv.afssa.fr/AMM/communiqu%C3%A9_presse_cammv/Coxevac%20annexe%20site%20web02062005.pdf.
8. AGUIRRE ERRASTI, C., MONTEJO BARANDA, M., HERANDEZ ALMARAZ, J.L., *et al.* An outbreak of Q fever in the Basque country. *Can. Med. Assoc. J.*, 1984, **131**, 48-49.
9. AKPORIAYE, E.T., ROWATT, J.D., ARAGON, A.A., *et al.* Lysosomal response of a murine macrophage-like cell line persistently infected with *Coxiella burnetii*. *Infect. Immun.*, 1983, **40(3)**, 1155-1162.
10. ALANA ECOLOGY. (Page consultée le 11 octobre 2007). Wildlife field equipment, [en ligne]. Adresse URL : http://www.alanaecology.com/acatalog/Large_Folding_Aluminium.htm.
11. AMANO, K.I., WILLIAMS, J.C. Chemical and immunological characterization of lipopolysaccharides from phase I and phase II *Coxiella burnetii*. *J. Bacteriol.*, 1984, **160**, 994-1002.
12. ANONYME. Fièvre Q en Europe. *Euro Surveill.*, 1997, **2(2)**, 13-14.
13. ANONYME. Comment on Q fever transmitted by blood transfusion - United States. *Can. Dis. Weekly Rep.*, 1977, **3**, 210 (Editorial).
14. ANONYME. Experimental Q fever in man. *Br. Med. J.*, 1992, **1**, 1000 (Editorial).
15. ARRICAU-BOUVERY, N., SOURIAU, A., BODIER, C., *et al.* Effect of vaccination with phase I and phase II *Coxiella burnetii* vaccines in pregnant goats. *Vaccine*, 2005, **23(35)**, 4392-4402.
16. ARRICAU BOUVERY, N., SOURIAU, A., LECHOPIER, P., *et al.* Experimental *Coxiella burnetii* infection in pregnant goats: excretion routes. *Vet. Res.*, 2003, **34(4)**, 423-433.
17. ARRICAU-BOUVERY, N., SOURIAU, A., RODOLAKIS, A. Excrétion de *Coxiella burnetii* dans le lait : suivi d'un troupeau bovin. In : Rencontre des microbiologistes de l'INRA, Dourdan, France, 2001.
18. ATZOPIEN, E., BAUMGÄRTNER, W., ARTELT, A., *et al.* Valvular endocarditis occurs as a part of a disseminated *Coxiella burnetii* infection in immunocompromised BALB/cJ (H-2d) mice infected with the Nine Mile isolate of *C. burnetii*. *J. Infect. Dis.*, 1994, **170**, 223-226.
19. AYRES, J.G., FLINT, N., SMITH, E.G., *et al.* Post-infection fatigue syndrome following Q fever. *QJM*, 1998, **91(2)**, 105-123.
20. BABUDIERI, B. Q fever : a zoonosis. *Adv. Vet. Sci.*, 1959, **5**, 81.
21. BALDELLI, R., CIMMINO, C., PASQUINELLI, M. Dog-transmitted zoonoses : a serological survey in the province of Bologna. *Ann. Ist. Super Sanita*, 1992, **28(4)**, 493-496.
22. BASHIRIBOD, H. The presence of Q-fever antibodies in Teheran's pigeons (*Columba domestica*). *Geogr. Med. Suppl.*, 1989, **5**, 211-212.
23. BAZELY, P., CATTEAU, C. Etat de santé, offre de soins dans les Départements d'Outre-mer : Guadeloupe, Guyane, Martinique, Réunion. *Série Etudes, document de travail, Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques*, 2001, **14**.
24. BECHT, H., HESS, E. Zur Epizootologie, Diagnostik und Bekämpfung des Q-fiebers beim Rind. *Schweiz. Arch. Tiercheilkd.*, 1964, **106(7)**, 389-399.
25. BEHYMER, D., RIEMANN, H.P. *Coxiella burnetii* infection (Q fever). *J. Am. Vet. Assoc.*, 1989, **194(6)**, 164-167.

26. BELL, J.F., LACKMAN, D.B., MEIS, A., *et al.* Recurrent reaction at site of Q fever vaccination in a sensitized person. *Mil Med*, 1964, **7**, 591-595.
27. BENSON, W.W., BROCK, D.W., MATHER, J. Serologic analysis of a penitentiary group using raw milk from a Q fever infected herd. *Public Health Rep.*, 1963, **78(8)**, 707-710.
28. BERGER, E. Contribution à l'étude des avortements d'origine infectieuse non brucellique chez les bovins. Th. : Med. vet. : Alfort : 1999, n°46.
29. BERRI, M., LAROUCAU, K., RODOLAKIS, A. 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.*, 2000, **72(3-4)**, 285-293.
30. BERRI, M., SOURIAU, A., CROSBY, M., *et al.* Shedding of *Coxiella burnetii* in ewes in two pregnancies following an episode of *Coxiella burnetii* abortion in a sheep flock. *Vet. Microbiol.*, 2002, **85(1)**, 55-60.
31. BINNINGER, C.E., BEECHAM, J.J., THOMAS, L.A., *et al.* A serologic survey for selected infectious diseases of black bears in Idaho. *J. Wild. Dis.*, 1980, **16(3)**, 423-430.
32. BLACKSELL, S.D., BRYANT, N.J., PARIS, D.H., *et al.* Scrub typhus serologic testing with the indirect immunofluorescence method as a diagnostic gold standard: a lack of consensus leads to a lot of confusion. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, **44(3)**, 391-401.
33. BONI, M., DAVOUST, B., TISSOT-DUPONT, H., *et al.* Survey of seroprevalence of Q fever in dogs in the southeast of France, French Guyana, Martinique, Senegal and the Ivory Coast. *Vet. Microbiol.*, 1998, **64**, 1-5.
34. BONIN, C., SAINT-PREUX, K., VIONNET FUASSET, P. L'Ilet-la-Mère : un site potentiel pour l'installation d'oiseaux marins sur le littoral guyanais ? Rapport de stage, module Forêt Tropicale Humide, Ecole Nationale du Génie Rural des Eaux et des Forêts (non publié), 2001.
35. BONNE, R. Contribution à l'étude épidémiologique de la fièvre Q. Th. : Med. vet. : Toulouse : 1979.
36. BOSSONS FUTE. Pages consultées le 26 octobre 2007. Site de l'association Bossons FUTE (Fichier Unifié des situations de Travail et des Expositions professionnelles), [en ligne]. Adresse URL : <http://www.bossons-fute.com/Site/index.php?type=>.
37. BRETON, J. La fièvre Q. *Com. agr. Canada*, 1986, **4(2)**, 44-47.
38. BROSCHE, R., SIXL, W., BUCHRIESER, C., *et al.* Serological investigations in Q-fever and listeriosis of wild-living small mammals on the Cape Verde Islands. *Geogr. Med. Suppl.*, 1988, **1**, 65-70.
39. BROUQUI, P., DUMLER, J.S., RAOULT, D. Immunohistologic demonstration of *Coxiella burnetii* in the valves of patients with Q fever endocarditis. *Am. J. Med.*, 1994, **97(5)**, 451-458.
40. BROUQUI, P., RAOULT, D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2001, **14(1)**, 177-207.
41. BRU, J.P., STAHL, J.P., GAILLAT, J., *et al.* Enquête épidémiologique de la fièvre Q dans une commune rurale. *Lyon Med.*, 1983, **249**, 459-461.
42. BUHARIWALLA, F., CANN, B., MARRIE, T.J. A dog related outbreak of Q fever. *Clin. Infect. Dis.*, 1996, **23**, 753-755.
43. BURNET, F.M., FREEMAN, M. Experimental studies on the virus of Q fever. *Med. J. Aust.*, 1937, **2**, 299-302.
44. CNRS. (Page consultée le 26 octobre 2007). Ornithose-psittacose, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.cnrs.fr/infoslabos/reglementation/docs-PDF/ornithose.pdf>.
45. CABASSI, C.S., TADDEI, S., DONOFRIO, G., *et al.* Association between *Coxiella burnetii* seropositivity and abortion in dairy cattle of Northern Italy. *New Microbiol.*, 2006, **29(3)**, 211-214.
46. CAIRNS, K., BREWER, M., LAPPIN, M. Prevalence of *Coxiella burnetii* DNA in vaginal and uterine samples from healthy cats of north-central Colorado. *J. Feline Med. Surg.*, 2006, **9(3)**, 196-201.
47. CANDEE, A.J., MASSUNG, R.F., PATTERSON, N.E., *et al.* Got Q ? Not just for farms anymore. In : 21st meeting of the American Society for Rickettsiology, Colorado Springs, Etats-Unis, 8-11 septembre 2007.
48. CAPO, C., ZUGUN, F., STEIN, A., *et al.* Upregulation of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1β in Q fever endocarditis. *Infect. Immun.*, 1996, **64(5)**, 1638-1642.
49. CAPO, C., ZAFFRAN, Y., ZUGUN, F., *et al.* Production of interleukin-10 and transforming growth factor beta by peripheral blood mononuclear cells in Q fever endocarditis. *Infect. Immun.*, 1996, **64(10)**, 4143-4147.
50. CAPOT, P. Contribution à l'épidémiologie de la fièvre Q en Guyane. Th. : Med. vet. : Lyon : 2002, n°75.
51. CAPUANO, F., LANDOLFI, M.C., MONETTI, D.M. Influence of three types of farm management on the seroprevalence of Q fever as assessed by an indirect immunofluorescence assay. *Vet. Rec.*, 2001, **149(22)**, 669-671.

52. CARRIERI, M.P., TISSOT-DUPONT, H., REY, D., *et al.* Investigation of a slaughterhouse-related outbreak of Q fever in the French Alps. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2002, **21(1)**, 17-21.
53. CATZEFLIS, F. Piégeages standardisés de petits mammifères terrestre au Pic Matecho. Rapport de mission, Institut des sciences de l'évolution (non publié), 2001.
54. CEKANI, M., PAPA, A., MAJLINDA, K., *et al.* Report of a serological study of *Coxiella burnetii* in domestic animals in Albania. *Vet J*, 2007, article en presse.
55. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. (Page consultée le 10 octobre 2007). Q Fever: Information and Guidance for Clinicians, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.bt.cdc.gov/agent/qfever/clinicians/index.asp>.
56. CENTRAL INTELLIGENCE AGENCY. (Page consultée le 6 juin 2007). Rapport 2006, [en ligne]. Adresse URL : <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook>.
57. CENTRE NATIONAL DE REFERENCE DES RICKETTSIES. (Page consultée le 24 août 2007). Fièvre Q, [en ligne], mise à jour 22 mars 2006. Adresse URL : http://fr48.timone.univ-mrs.fr/Fiches/Fievre_Q.html.
58. CETINKAYA, B., KALENDER, H., ERTAS, H.B., *et al.* Seroprevalence of coxiellosis in cattle, sheep and people in the east of Turkey. *Vet. Rec.*, 2000, **146(5)**, 131-136.
59. CHE, D. Les facteurs de risque de survenue des légionelloses sporadiques communautaires en France. Rapport, Institut de Veille Sanitaire, 2007.
60. CHOMEL, B., CARNICIU, M., KASTEN, R., *et al.* Antibody prevalence of eight ruminant infectious diseases in California mule and black-tailed deer (*Odocoileus hemionus*). *J. Wild. Dis.*, 1994, **30(1)**, 51-59.
61. CLARK, W.H., LENNETTE, E.H., ROMER, M.S. Q fever studies in California. XI. An epidemiologic summary of 350 cases occurring in northern California in 1948-1949. *Am. J. Hyg.*, 1951, **54**, 319-330.
62. COCHE, B. La fièvre Q bovine en France. Aspects pratiques et importance de la sérologie. *Point Vet.*, 1981, **12(56)**, 95-100.
63. COLLINS, M.D., LAWSON, P.A., WILLEMS, A., *et al.* The phylogeny of the genus *Clostridium* : proposal of five new genera and eleven new species combination. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 1994, **44**, 812-826.
64. COX, H. A filter-passing infectious agent isolated from ticks. III. Description of organism and cultivation experiments. *Public Health Rep.*, 1938, **53**, 2270-2276.
65. DAVIS, G.E., COX, H.R. A filter-passing infectious agent isolated from ticks. I. Isolation from *Dermacentor andersoni*, reactions in animals, and filtration experiments. *Public Health Rep.*, 1938, **54**, 2219-2225.
66. DEFORGE, J.R., CONE, L.A. The serologic prevalence of Q fever (*Coxiella burnetii*) complement-fixing antibodies in the Peninsular bighorn sheep of Southern California. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2006, **75(2)**, 315-317.
67. DELCUEILLERIE, F.I. Données récentes sur la fièvre Q : son incidence sur les avortements bovins en Loire-Atlantique. Th. : Med. vet. : Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes : 1984.
68. DELLACASAGRANDE, J., CAPO, C., RAOULT, D., *et al.* IFN-gamma-mediated control of *Coxiella burnetii* survival in monocytes : the role of cell apoptosis and TNF. *J. Immunol.*, 1999, **162**, 2259-2265.
69. DERRICK, E. "Q" fever, new fever entity : clinical features, diagnosis and laboratory investigation. *Med. J. Aust.*, 1937, **2**, 281-299.
70. DERRICK, E. Studies in the epidemiology of Q fever : the isolation of three strains of *Rickettsia burnetii* from the Bandicoot *Isodon torosus*. *Aust. J. Exp. Bio. Med. Sci.*, 1940, **18**, 99-102.
71. DERRICK, E. Epidemiology of Q Fever : review. *Med. J. Aust.*, 1953, **1**, 245-253.
72. DERRICK, E. The course of infection with *Coxiella burnetii*. *Med. J. Aust.*, 1973, **1**, 1051-1057.
73. DING C., CANTOR, C.R. Quantitative analysis of nucleic acids - the last few years of progress. *J. Biochem. Mol. Biol.*, 2004, **37(1)**, 1-10.
74. DIRECTION DE LA SANTE ET DU DEVELOPPEMENT SOCIAL DE LA GUYANE. Projet de loi quinquennale en santé publique, région Guyane, 2003.
75. DIRECTION DES SERVICES VETERINAIRES DE LA GUYANE. Fièvre Q. Note du directeur FOUQUET, E., datée du 18 juin 1997.
76. DOHERTY, R. Australia's contribution to tropical health : past and present. *Med. J. Aust.*, 1993, **158**, 552-557.
77. DOLCE, P., BELANGER, M.J., TUMANOWICZ, K., *et al.* *Coxiella burnetii* seroprevalence of shepherds and their flocks in the lower Saint-Lawrence River region of Quebec, Canada. *Can. J. Infect. Dis.*, 2003, **14(2)**, 97-102.
78. DORDAIN-BOUESNARD, C. Revue bibliographique et contribution à l'étude épidémiologique de la fièvre Q en région Rhône-Alpes. Th. : Med. vet. : Lyon : 2001, n°20.

79. DRANCOURT, M.D., RAOULT, D., XERIDAT, B., *et al.* Q fever meningoencephalitis in five patients. *Eur. J. Epidemiol.*, 1991, **7**, 134-138.
80. DUFOUR, B. Fièvre Q. Maquette DGFAR - MAG, communication interne, ministère de l'agriculture et de la pêche, 2005.
81. DUPUIS, G., PETITE, J., PETER, O., *et al.* An important outbreak of human Q fever in a Swiss alpine valley. *Int. J. Epidemiol.*, 1987, **16**, 282-287.
82. DURAND, M., STROHL, A. L'infection bovine par l'agent de la fièvre Q en 1977. *Rev. Med. Vet.*, 1978, **129(3)**, 491-500.
83. DURAND, M.P., DURAND, J.L. Fièvre Q. Epidémiologie et prophylaxie humaine et animale. *Bull. Mens. Soc. Vet. Prat. de France*, 1993, **77(5)**, 269-297.
84. DURAND, M.P. L'excrétion lactée et placentaire de *Coxiella burnetii*, agent de la fièvre Q chez la vache. Importance et prévention. *Bull. Acad. Natl. Med.*, 1993, **177(6)**, 935-945.
85. EJERCITO, C.L., CAI, L., HTWE, K.K., *et al.* Serological evidence of *Coxiella burnetii* infection in wild animals in Japan. *J. Wildl. Dis.*, 1993, **29(3)**, 481-484.
86. ENCARTA. (Page consultée le 1^{er} août 2007). "animal, règne" Encyclopédie Microsoft® Encarta® en ligne 2007, © 1997-2007 Microsoft Corporation, [en ligne]. Adresse URL : http://fr.encarta.msn.com/encyclopedia_761558664/animal_r%C3%A8gne.html.
87. EUZEBY, J.P. (Page consultée le 15 octobre 2007). J.P. EUZEBY : Dictionnaire de Bactériologie Vétérinaire, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/cc/coxiella.html>.
88. EVANS, R. Public health and important zoonoses in feline populations. In : AUGUSTE, J. Consultations in feline internal medicine. Philadelphia : WB Saunders Company, 1997, 611-629.
89. FEDOROV, E. Q fever in the Ukraine. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.*, 1983, **7**, 109-112.
90. FENOLLAR, F., FOURNIER, P.E., CARRIERI, P., *et al.* Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clin. Infect. Dis.*, 2001, **33(3)**, 312-316.
91. FENOLLAR, F., FOURNIER, P.E., RAOULT, D. Molecular detection of *Coxiella burnetii* in the sera of patients with Q fever endocarditis or vascular infection. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, **42(11)**, 4919-4924.
92. FERRIS, D., BRANDLY, C. Comparative Q fever investigations. *Am. J. Public Health*, 1964, **54(8)**, 1282-1288.
93. FISHBEIN, D.B., RAOULT, D. A cluster of *Coxiella burnetii* infections associated with exposure to vaccinated goats and their unpasteurized dairy products. *Am. J. Trop. Me. Hyg.*, 1992, **47**, 35-40.
94. FONTAINE, M., GIAUFFRET, A., RUSSO, P., *et al.* Importance des troupeaux ovins dans l'épidémiologie de la fièvre Q. *Med. Mal. Infect.*, 1975, **5**, 445-449.
95. FOURNIER, P.E., CASALTA, J.P., PIQUET, P., *et al.* *Coxiella burnetii* infection of aneurysms or vascular grafts : report of seven cases and review. *Clin. Infect. Dis.*, 1998, **26**, 116-121.
96. FOURNIER, P.E., MARRIE, T.J., RAOULT, D. Diagnosis of Q fever. *J. Clin. Microbiol.*, 1998, **36**, 1823-1834.
97. FOURNIER, P.E., RAOULT, D. Comparison of PCR and serology assays for early diagnosis of acute Q fever. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, **41(11)**, 5094-5098.
98. FRANÇOIS, A., PFAFF, F., HOMMEL, D., *et al.* Fièvre Q en Guyane : une épidémiologie particulière. *B. Epid. Heb.*, 1997, **35**, 159.
99. FRETZ, R., SCHAEREN, W., TANNER, M., *et al.* Screening of various foodstuffs for occurrence of *Coxiella burnetii* in Switzerland. *Int. J. Food Microbiol.*, 2007, **116(3)**, 414-418.
100. GAJDOSOVA, E., KOVACOVA, E., TOMAN, R., *et al.* Immunogenicity of *Coxiella burnetii* whole cells and their outer membrane components. *Acta Virol*, 1994, **38(6)**, 339-344.
101. GARDON, J., HERAUD, J.M., LAVENTURE, S., *et al.* Suburban transmission of Q fever in French Guiana : evidence of a wild reservoir. *J. Infect. Dis.*, 2001, **184**, 278-284.
102. GAUMONT, R., TRAP, D. Les avortements non brucelliques des bovins. *Bull. GTV*, 1980, **2B175**, 89-91.
103. GIROUD, P., CAPPONI, M. La fièvre Q ou maladie de Derrick et Burnet. Paris : Editions Médicales Flammarion, 1966.
104. GOYON, M. Dépistage des infections à *Coxiella burnetii* (fièvre Q) dans le département de la Sarthe. *Bull. Mens. Soc. Vét. Prat. Fr.*, 1981, **65(4)**, 297-318.
105. GRANGIER, C. Etude rétrospective de la fièvre Q en Guyane de 1950 à 2006. Rapport de Master à l'Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (non publié), 2006.

106. GREENSLADE, E., BEASLEY, R., JENNINGS, L., *et al.* Has *Coxiella burnetii* Q fever been introduced into New Zealand ? *Emerg. Infect. Dis.*, 2003, **9**, 138-140.
107. GROSS, P., PORTNOY, B., SCHROEDER, R. Q fever in Los Angeles County. Serological survey of human and bovine populations. *Calif. Med.*, 1971, **114(2)**, 12-15.
108. GUERRAULT, P., GODU, J. Etude sérologique de la fièvre Q caprine. *Bull. GTV*, 1981, **3**, 57-62.
109. GUIGNARD, H. Contribution à l'étude épidémiologique de la fièvre Q à partir d'une étude menée sur les petits ruminants dans la région Midi-Pyrénées. Th. : Med. vet. : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse : 1981.
110. GUILLOT, G. Tuberculose en Guyane française. Power Point présenté lors de l'audition publique sur la vaccination des enfants par le BCG organisée par la SFSP, 2006.
111. GUMMOW, B., POERSTAMPER, N., HERR, S. The incidence of *Coxiella burnetii* antibodies in cattle in the Transvaal. *Onderstepoort J. Vet. Res.*, 1987, **54(4)**, 569-571.
112. HACALA, S. Hygiénisation des composts, étude sur la contamination en salmonelles et listérioses. In : Colloque "Le compostage à la ferme des effluents d'élevage", Paris, 1998.
113. HACKSTADT, T. The role of lipopolysaccharides in the virulence of *Coxiella burnetii*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1990, **590**, 27-32.
114. HARMAN, J. Q fever in Great Britain ; clinical account of eight cases. *Lancet*, 1949, **2(23)**, 1028-1030.
115. HATCHETTE, T., CAMPBELL, N., WHITNEY, H., *et al.* Seroprevalence of *Coxiella burnetii* in selected populations of domestic ruminants in Newfoundland. *Can. Vet. J.*, 2002, **43**, 363-364.
116. HAWKER, J.I., AYRES, J.G., BLAIR, I., *et al.* A large outbreak of Q fever in the West Midlands : windborne spread into a metropolitan area ? *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1990, **590**, 504-513.
117. HELLENBRAND, W., BREUER, T., PETERSON, L. Changing epidemiology of Q fever in Germany, 1947-1999. *Emerg. Infect. Dis.*, 2001, **7(5)**, 789-796.
118. HENDRIX, L.R., SAMUEL, J.E., MALLAVIA, L.P. Differentiation of *Coxiella burnetii* isolates by analysis of restriction-endonuclease-digested DNA separated by SDS-PAGE. *J. Gen. Microbiol.*, 1991, **137**, 269-276.
119. HIGGINS, D., MARRIE, T.J. Seroepidemiology of Q fever among cats in New Brunswick and Prince Edward Island. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1990, **590**, 271-274.
120. HOOVER, T.A., VODKIN, M.H., WILLIAMS, J.C. A *Coxiella burnetii* repeated DNA element resembling a bacterial insertion sequence. *J. Bacteriol.*, 1992, **174**, 5540-5548.
121. HOUWERS, D.J., RICHARDUS, J.H. Infections with *Coxiella burnetii* in man and animals in the Netherlands. *Zentralbl. Bakteriolog. Mikrobiol. Hyg.*, 1987, **267(1)**, 30-36.
122. HOWE, D., MALLAVIA, L.P. *Coxiella burnetii* exhibits morphological change and delays phagolysosomal fusion after internalization by J774A.1 cells. *Infect. Immun.*, 2000, **68**, 3815-3821.
123. HOWE, D., MELNICKAKOVA, J., BARAK, I., *et al.* Maturation of the *Coxiella burnetii* parasitophorous vacuole requires bacterial protein synthesis but not replication. *Cell Microbiol.*, 2003, **5**, 469-480.
124. HTWE, K.K., AMANO, K., SUGIYAMA, Y., *et al.* Seroepidemiology of *Coxiella burnetii* in domestic and companion animals in Japan. *Vet. Rec.*, 1992, **131(21)**, 490.
125. HUBALEK, Z., JURICOVA, Z., SVOBODOVA, S., *et al.* A serologic survey for some bacterial and viral zoonoses in game animals in the Czech Republic. *J. Wildl. Dis.*, 1993, **29(4)**, 604-607.
126. HUEBNER, R., JELLISON, N., BECK, M., *et al.* Presence of *Coxiella burnetii* in the milk. *Public Health Rep.*, 1948, **63**, 214-222.
127. HUMMEL, P. Incidence in Tanzania of CF antibody to *Coxiella burnetii* in sera from man, cattle, sheep, goats and game. *Vet. Rec.*, 1976, **98(25)**, 501-505.
128. IDEXX Laboratories. Notice du Kit pour la détection d'anticorps dirigés contre Fièvre-Q (*Coxiella burnetii*). Version 06-40669-00, 11-14.
129. INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE. Surveillance épidémiologique du paludisme en Guyane. Rapport, Institut de Veille Sanitaire, 2006.
130. INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE. Surveillance de la dengue. Point épidémiologique périodique. Guyane n°6 (non publié), 2007.
131. INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE, CIRE ANTILLES GUYANE. Situation épidémiologique des maladies à déclaration obligatoire dans les départements français d'Amérique au 31 décembre 2005. *Bulletin d'Alerte et de Surveillance Antilles Guyane*, 2007, **5**, 14-15.
132. INSTITUT FRANÇAIS DE RECHERCHE POUR L'EXPLOITATION DE LA MER. (Page consultée le 19 octobre 2007). Centres de ressources biologiques, glossaire, [en ligne]. Adresse URL : www.ifremer.fr/crb/glossaire.doc.

133. INSTITUT LOUIS MALARDE. Page consultée le 12 octobre 2007. PCR, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.ilm.pf/PCR-texte.html>.
134. INSTITUT NATIONAL DE LA STATISTIQUE ET DES ETUDES ECONOMIQUES DE LA GUYANE. (Page consultée le 6 juin 2007). Portail Insee, [en ligne]. Adresse URL : http://www.insee.fr/fr/insee_regions/guyane/home/home_page.asp.
135. INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE ET DE SECURITE POUR LA PREVENTION DES ACCIDENTS DU TRAVAIL ET DES MALADIES PROFESSIONNELLES. Le formaldéhyde. *Point des connaissances*, 2007, **ED 5032**.
136. INVITROGEN. TOPO TA Cloning®, Five-minute cloning of Taq polymerase-amplified PCR products Handbook. Notice, version U, 2006.
137. IWOKRAMA. Page consultée le 11 octobre 2007. Iwokrama mammals, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.iwokrama.org/mammals/frame.html>.
138. JASPERS, U., THIELE, D., KRAUSS, H. Monoclonal antibody based competitive ELISA for the detection of specific antibodies against *Coxiella burnetii* in sera from different animal species. *Zentralbl. Bakteriol.*, 1994, **281**, 61-66.
139. JEANNEL D, NOIREAU F, CHAUD, P. Emergence de la maladie de Chagas en Guyane française. Evaluation en 2005 et perspectives. Rapport, Institut de Veille Sanitaire, 2005.
140. JOSHI, M.V., PADBIDRI, V.S., RODRIGUES, F.M., *et al.* Prevalence of *Coxiella burnetii* infection among humans and domestic animals of Rajasthan State, India. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.*, 1979, **23(1)**, 67-73.
141. JOUBERT, L., FONTAINE, M., BARTOLI, M., *et al.* La fièvre Q, zoonose d'actualité de type professionnel, rural et militaire. *Rev. Méd. Vét.*, 1976, **127(3)**, 361-381.
142. KAMENOV, G., MITOV, D., DIMITROV, D., *et al.* An outbreak of psittacosis in a closed community. *Rev. int. serv. santé forces armées*, 1997, **70 (10-12)**, 254-257.
143. KASTLI, P. Die Milchhygienische Bedeutung des Q-Fiebers. *Milchwissenschaft*, 1965, **91**, 11-12.
144. KASTLI, P. Q-Fieber und Milchhygiene. *Milchwissenschaft*, 1965, **91**, 257.
145. KAZAR, J., KOVACOVA, E. 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.*, 1983, **27(5)**, 418-128.
146. KAZAR, J. Q fever. In : Proceedings of Vth International Symposium on Rickettsiae and Rickettsial diseases, Strara Lesna, Slovak Republic, 1-6 september 1996, 353-362.
147. KELLY, P.J., MATTHEWMAN, L.A., MASON, P.R., *et al.* 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.*, 1993, **83(1)**, 21-25.
148. KINDMARK, C.O., NYSTROM-ROSANDER, C., FRIMAN, G., *et al.* The first human case of domestic Q fever in Sweden. *Acta Med. Scand.*, 1985, **218**, 429-432.
149. KISHIMOTO, R.A., ROZMIAVEK, H., LARSON, E.W. Experimental Q fever infection in congenital athymic nude mice. *Infect. Immunol.*, 1978, **22**, 69-71.
150. KOCIANOVA, E., LISAK, V., KOPCOK, M. *Coxiella burnetii* and *Chlamydia psittaci* infection in dogs. *Vet. Med. (Praha)*, 1992, **37(3)**, 177-183.
151. KOMIYA, T., SADAMASU, K., KANG, M.I., *et al.* Seroprevalence of *Coxiella burnetii* infections among cats in different living environments. *J. Vet. Med. Sci.*, 2003, **65(9)**, 1047-1048.
152. KOSATSKY, T. Household outbreak of Q fever pneumonia related to a parturient cat. *Lancet*, 1984, **2**, 1447-1449.
153. KRUMBIEGEL, E.R., WISNIEWSKI, H.J. Q fever in the Molwaukee area. Consumption of infected raw milk by human volunteers. *Arch. Environ. Health*, 1970, **21(1)**, 63-65.
154. KRUSZEWSKA, D., TYLEWSKA-WIERZBANOWSKA, S. Isolation of *Coxiella burnetii* from bull semen. *Res. Vet. Sci.*, 1997, **62(3)**, 299-300.
155. LA SCOLA, B., LEPIDI, H., RAOULT, D. Pathologic changes during acute Q fever : influence of the route of infection and inoculum size in infected guinea pigs. *Infect. Immun.*, 1997, **65(6)**, 2443-2447.
156. LA SCOLA, B., LEPIDI, H., MAURIN, M., *et al.* A guinea pig model for Q fever endocarditis. *J. Infect. Dis.*, 1998, **178**, 278-281.
157. LA SCOLA, B., LEPIDI, H., RAOULT, D. Survival of *Coxiella burnetii* within free-living amoeba *Acanthamoeba castellanii*. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2001, **7**, 75-79.
158. LANG, G.H. Serosurvey on the occurrence of *Coxiella burnetii* in Ontario cattle. *Can. J. Public Health*, 1988, **79(2)**, 135.

159. LANGE, S., KLAUS, G. Seroepidemiological studies on the detection of Q fever in sheep in middle Thuringia. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.*, 1992, **105(10)**, 333-335.
160. LANGLEY, J.M., MARRIE, T.J., COVERT, A., *et al.* Poker player's pneumonia : an urban outbreak of Q fever following exposure to a parturient cat. *N. Engl. J. Med.*, 1988, **319**, 354-356.
161. LAPOINTE, J.M., GULLAND, F.M., HAINES, D.M., *et al.* Placentitis due to *Coxiella burnetii* in a Pacific harbor seal (*Phoca vitulina richardsi*). *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1999, **11**, 541-543.
162. LAUGHLIN, T.D., WANG, J., WILLIAMS, J., *et al.* Q fever : from deer to dog to man. *Lancet*, 1991, **337**, 676-677.
163. LEONE, M., HONSTETTRE, A., LEPIDI, H., *et al.* Effect of sex on *Coxiella burnetii* infection : protective role of 17beta-estradiol. *J. Infect. Dis.*, 2004, **189(2)**, 339-345.
164. LERCHE, M. Lehrbuch der tierärztlichen Milchüberwachung. Berlin und Hamburg, Verlag Paul Parey, 1965.
165. LEVY, P., RAOULT, D., RAZONGLES, J.J. Q-fever and autoimmunity. *Eur. J. Epidemiol.*, 1989, **5**, 447-453.
166. LILLIE, R.D., PERRIN, T.L. Histopathology of pneumonitis due to "Q" fever virus. *Public Health Rep.*, 1941, **56**, 149-152.
167. LISAK, V., VOSTA, J., REHACEK, J. Incidence of *Coxiella burnetii* and *Chlamydia psittaci* in cattle in southern Bohemia. *Vet. Med. (Praha)*, 1989, **34(7)**, 403-410.
168. LITERAK, I. Occurrence of *Coxiella burnetii* antibodies in cattle, sheep and small terrestrial mammals in the western region of Bohemia. *Vet. Med. (Praha)*, 1995, **40(3)**, 77-80.
169. LORTHIOS, P. Hygiénisation de fumiers d'ovins lors du compostage. *In* : Colloque "Le compostage à la ferme des effluents d'élevage", Paris, 1998.
170. LOUKAIDES, F., HADJICHRISTODOULOU, C., SOTERIADES, E.S., *et al.* Active surveillance of Q fever in human and animal population of Cyprus. *BMC Infect. Dis.*, 2006, **6(48)**, .
171. LUMIO, J., PENTTINEN, K., PETTERSON, T. Q fever in Finland : clinical, immunological and epidemiological findings. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1981, **13**, 17-21.
172. LUOTO, L., HUEBNER, R.J. Q fever studies in Southern California : IX. Isolation of Q fever organisms from parturient placentas of naturally infected dairy cows. *Public Health Rep.*, 1950, **65**, 541-544.
173. MADARIAGA, M.G., REZAI, K., TRENHOLME, G.M., *et al.* Q fever : a biological weapon in your backyard. *Lancet Infect. Dis.*, 2003, **3**, 709-721.
174. MADIC, J., HUBER, D., LUGOVIC, B. Serologic survey for selected viral and rickettsial agents of brown bears (*Ursus arctos*) in Croatia. *J. Wild. Dis.*, 1993, **29(4)**, 572-576.
175. MAGISSON-RICCI, F. Etude expérimentale de la transmission par aérosols de l'agent de la fièvre Q (*Coxiella burnetii*) sur modèle murin. Th. : Med. vet. : Lyon : 2003, n°107. 153 p.
176. MALLAVIA, L. Genetic of rickettsiae. *Eur. J. Epidemiol.*, 1991, **7**, 213-221.
177. MALLAVIA, L.P., SAMUEL, J.E., FRAZIER, M.E. The genetics of *Coxiella burnetii* : etiologic agent of Q fever and chronic endocarditis. *In* : WILLIAMS, J.C., THOMPSON, H.A. Q fever : the biology of *Coxiella burnetii*. Boca Raton : CRC Press, 1991, 259-284.
178. MALTEZOU, H.C., RAOULT, D. Q fever in children. *Lancet Infect. Dis.*, 2002, **2**, 686-691.
179. MALTEZOU, H.C., CONSTANTOPOULOU, I., KALLERGI, C., *et al.* Q fever in children in Greece. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2004, **70(5)**, 540-544.
180. MARLY, J., VALLET, A., PARDON, P. Evolution et maîtrise des contamination des lisiers de bovins par les salmonelles. *In* : 2èmes rencontres recherches ruminants, Paris, 1995.
181. MARMION, B.P., STOKER, M.G.P. Q fever in Great Britain : epidemiology of an outbreak. *Lancet*, 1950, **2(22)**, 611-616.
182. MARMION, B.P., WATSON, W.A. Q fever and ovine abortion. *J. Comp. Pathol.*, 1961, **71**, 360-369.
183. MARRIE, T.J., VAN BUREN, J., FRASER, J., *et al.* Seroepidemiology of Q fever among domestic animals in Nova Scotia. *Am. J. Public Health*, 1985, **75(7)**, 763-766.
184. MARRIE, T.J., SCHLECH, W.F. 3RD, WILLIAMS, J.C., *et al.* Q fever pneumonia associated with exposure to wild rabbits. *Lancet*, 1986, **1(8478)**, 427-429.
185. MARRIE, T.J. Q fever, 1979-1987 - Nova Scotia. *Can. Dis. Weekly Clin. Pract.*, 1988, **14**, 69-70.
186. MARRIE, T.J., DURANT, H., WILLIAMS, J.C., *et al.* Exposure to parturient cats is a risk factor for acquisition of Q fever in Maritime Canada. *J. Infect. Dis.*, 1988, **158**, 101-108.

187. MARRIE, T.J. Epidemiology of Q fever. *In* : MARRIE TJ Q fever, vol 1. The disease. Boca Raton : CRC Presse, 1990, 49-70.
188. MARRIE, T.J. Acute Q fever. *In* : MARRIE. T Q fever, vol. 1. The disease. Boca Raon : CRC Press, 1990, 125-160.
189. MARRIE, T.J., POLLAK, P.T. Seroepidemiology of Q fever in Nova Scotia : evidence for age dependent cohorts and geographical distribution. *Eur. J. Epidemiol.*, 1995, **11**, 47-54.
190. MARRIE, T.J. *Coxiella burnetii* (Q fever) pneumonia. *Clin. Infect. Dis.*, 1995, **21**, S253-S264.
191. MARRIE, T.J., STEIN, A., JANIGAN, D., *et al.* Route of infection determines the clinical manifestations of acute Q fever. *J. Infect. Dis.*, 1996, **173**, 484-487.
192. MARRIE, T.J., RAOULT, D. Update on Q fever, including Q fever endocarditis. *Curr. Clin. Top. Infect. Dis.*, 2002, **22**, 97-124.
193. MARTIN, R.J., SCHNURRENBERGER, P.R., FERRIS, D.H., *et al.* Decreasing prevalence of Q fever in Illinois. *Public Health Rep.*, 1982, **97(2)**, 170-174.
194. MARTINI, M., BALDELLI, R., PAULUCCI DE CALBOLI, L. An epidemiological study on Q fever in the Emilia-Romagna Region, Italy. *Zentralbl. Bakteri.*, 1994, **280(3)**, 416-422.
195. MARTINOV, S.P., PANDAROV, S., POPOV, G.V. Seroepizootology of Q fever in Bulgaria during the last five years. *Eur. J. Epidemiol.*, 1989, **5(4)**, 425-427.
196. MARTINOV, S.P., NEIKOV, P., POPOV, G.V. Experimental Q fever in sheep. *Eur. J. Epidemiol.*, 1989, **5(4)** 428-431.
197. MATTHEWMAN, L., KELLY, P., HAYTER, D., *et al.* Exposure of cats in southern Africa to *Coxiella burnetii*, the agent of Q fever. *Eur. J. Epidemiol.*, 1997, **13(4)**, 477-479.
198. MAUGARD-ANTHORE, A. La fièvre Q chez les Bovins, réalité de l'infection humaine. Th. : Med. vet. : Nantes : 1990.
199. MAURIN, M., BENOLIEL, A.M., BONGRAND, P., *et al.* Phagolysosomes of *Coxiella burnetii*-infected cell lines maintain an acidic pH during persistent infection. *Infect. Immun.*, 1992, **60(12)**, 5013-5016.
200. MAURIN, M., BENOLIEL, A.M., BONGRAND, P., *et al.* Phagolysosomal alkalization and the bactericidal effect of antibiotics : the *Coxiella burnetii* paradigm. *J. Infect. Dis.*, 1992, **166(5)**, 1097-1102.
201. MAURIN, M., RAOULT, D. Q fever. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1999, **12(4)**, 518-553.
202. MC CAUL, T.F., WILLIAMS, J.C. Developmental cycle of *Coxiella burnetii* : structure and morphogenesis of vegetative and sporogenic differentiations. *J. Bacteriol.*, 1981, **147(3)**, 1063-1076.
203. MC CAUL, T. The development cycle of *Coxiella burnetii*. *In* : WILLIAMS, J.C., THOMPSON, H.A. Q fever : the biology of *Coxiella burnetii*. Boca Raton : CRC Press, 1991, 223-258.
204. MC CAUL, T.F., BANERJEE-BHATNAGAR, N., WILLIAMS, J.C. Antigenic differences between *Coxiella burnetii* cells revealed by postembedding immunoelectron microscopy and immunoblotting. *Infect. Immun.*, 1991, **59**, 3243-3253.
205. MC CAUL, T.F., DARE, A.J., GANNON, J.P., *et al.* In vivo endogenous spore formation by *Coxiella burnetii* in Q fever endocarditis. *J. Clin. Pathol.*, 1994, **47**, 978-981.
206. MC QUISTON, J.H., CHILDS, J.E. Q fever in humans and animals in the United States. *Vector Borne Zoonotic Dis.*, 2002, **2(3)**, 179-191.
207. MEGE, J.L., MAURIN, M., CAPO, C., *et al.* *Coxiella burnetii* : the 'query' fever bacterium. A model of immune subversion by a strictly intracellular microorganisms. *FEMS Microbiol. Rev.*, 1997, **19**, 209-217.
208. MELNICKAKOVA, J., LUKACOVA, M., HOWE, D., *et al.* Identification of *Coxiella burnetii* RpoS-dependent promoters. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2003, **990**, 591-595.
209. MILLIS N, KUHNLEY, L. Evidence for the existence of Q fever in northwest Texas. *Am. J. Public Health*, 1978, **68(6)**.
210. MOFFAT, M. Zoonotic implications of Q fever and Chlamydial infections in animals and man : part 1-Q fever. *Ir. Vet. J.*, 1990, **43**, 115-117.
211. MOOS, A., VISHWANATH, S., HACKSTADT, T. Experimental Q fever endocarditis in rabbits. *In* : Seventh National Meeting of the American Society for Rickettsiology and Rickettsial Disease, Sante Fe, Etats-Unis, 1988.
212. MORITA, C., KATSUYAMA, J., YANASE, T., *et al.* Seroepidemiological survey of *Coxiella burnetii* in domestic cats in Japan. *Microbiol. Immunol.*, 1994, **38 (12)**, 1001-1003.
213. NAKOUNE, E., DEBAERE, O., KOUMANDA-KOTOGNE, F., *et al.* Serological surveillance of brucellosis and Q fever in cattle in the Central African Republic. *Acta Trop.*, 2004, **92**, 147-151.
214. NORLANDER, L. Q fever epidemiology and pathogenesis. *Microbes Infect.*, 2000, **2**, 417-424.

216. OFFICE INTERNATIONAL DES EPIZOOTIES. Chapitre 2.2.10 : Fièvre Q. Manuel de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres de l'OIE 2005, OIE (non publié), 2005.
215. OFFICE INTERNATIONAL DES EPIZOOTIES. (Page consultée le 19 août 2007). Interfaces WAHID et Handistatus II, [en ligne]. Adresse URL : <http://www.oie.int>.
217. ORFILA, J. Rickettsiales. In : LE MINOR, L., VERON, M. Bactériologie médicale. 2ème édition. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1989, 1069-1071.
218. ORMSBEE, R.A., MARMION, B.P. Prevention of *Coxiella burnetii* infection : vaccines and guidelines for those at risk. In : MARRIE, T.J. Q fever, vol 1. The disease. Boca Raton : CRC Press, 1990, 225-248.
219. PASCAL, M., BIORET, F., YESOU, P., *et al.* L'inventaire des micromammifères de la réserve de faune de l'île de Béniguet (Finistère). *Gibier Faune Sauvage*, 1994, **11**, 65-81.
220. PEACOCK, M.G., PHILIP, R.N., WILLIAMS, J.C., *et al.* Serological evaluation of Q fever in humans : enhanced phase I titres of immunoglobulins G and A are diagnostic for Q fever endocarditis. *Infect. Immun.*, 1983, **41**, 1089-1098.
221. PELLEGRIN, M., DELSOL, G., AUVERGNAT, F.C., *et al.* Granulomatous hepatitis in Q fever. *Hum. Pathol.*, 1980, **11**, 51-57.
222. PENTTILA, I.A., HARRIS, R.J., STORM, P., *et al.* Cytokine dysregulation in the post-Q-fever fatigue syndrome. *QJM*, 1998, **91(8)**, 549-560.
223. PERIN, T. Histopathologic observations in a fatal case of Q fever. *Arch. Pathol.*, 1949, **47**, 361-365.
224. PETER, O., DUPUIS, G., BURGDORFER, W., *et al.* Evaluation of the complement fixation and indirect immunofluorescence tests in the early diagnosis of primary Q fever. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1985, **4**, 394-396.
225. PETER, O., DUPUIS, G., PEACOCK, M.G., *et al.* Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and complement fixation and indirect fluorescent-antibody tests for detection of *Coxiella burnetii* antibody. *J. Clin. Microbiol.*, 1987, **25**, 1063-1067.
226. PETER, O., DUPUIS, G., BEE, E., *et al.* Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of chronic Q fever. *J. Clin. Microbiol.*, 1988, **26**, 1978-1982.
227. PETER, O., FLEPP, M., BESTETTI, G., *et al.* Q fever endocarditis : diagnostic approaches and monitoring of therapeutic effects. *Clin. Invest.*, 1992, **70**, 932-937.
228. PHILIP, C. Comments on the name of the Q fever organism. *Public Health Rep.*, 1948, **63**, 58-59.
229. PLOMMET, M., CAPPONI, M., GESTIN, J., *et al.* Fièvre Q expérimentale des bovins. *Ann. Rech. Vet.*, 1973, **4**, 325-346.
230. PONCELET, J. Les maladies transmises par les tiques chez les ovins. *Bull. Group. Tech. Vet.*, 1993, **5**, 29-35.
231. PONCELET, J. Trois rickettsioses transmises par les tiques. *Bull. Group. Tech. Vet.*, 1994, **3**, 105-109.
232. PORTEN, K., RISSLAND, J., TIGGES, A., *et al.* A super-spreading ewe infects hundreds with Q fever at a farmers' market in Germany. *BMC Infect. Dis.*, 2006, **6**, 147.
233. POWELL, O.W., KENNEDY, K.P., MC IVER, M., *et al.* Tetracycline in the treatment of Q fever. *Aust. Ann. Med.*, 1962, **11**, 184-188.
234. PRATLONG, F., RAVEL, C., DEREURE, J., *et al.* Les leishmanioses en France : synthèse des données recueillies de 2001 à 2003 au Centre National de Référence des Leishmania, 2005.
235. PROMED DIGEST. PRO>ProMED Digest V2007 #353 [courrier électronique]. Destinataire : promed-digest@promedmail.org. 21 juillet 2007. Communication personnelle.
236. PUNDA-POLIC, V., POLJAK, S., BUBIC, A., *et al.* Antibodies to spotted fever group rickettsiae and *Coxiella burnetii* among domestic animals in southern Croatia. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, 1995, **42(4)**, 339-344.
237. RAOULT, D. La fièvre Q : infection à *Coxiella burnetii*. In : Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Maladies Infectieuses. Paris : Elsevier, 1988.
238. RAOULT, D. Treatment of Q fever. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993, **37(9)**, 1733-1735.
239. RAOULT, D., LAURENT, J.C., MUTILLOD, M. Monoclonal antibodies to *Coxiella burnetii* for antigenic detection in cell cultures and in paraffin-embedded tissues. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1994, **101**, 318-320.
240. RAOULT, D., STEIN, A. Q fever during pregnancy, a risk for women, fetuses and obstetricians. *N. Engl. J. Med.*, 1994, **330(5)**, 371.
241. RAOULT, D., HOUPIKIAN, P., TISSOT DUPONT, H., *et al.* Treatment of Q fever endocarditis : comparison of 2 regimens containing doxycycline and ofloxacin or hydroxychloroquine. *Arch. Intern. Med.*, 1999, **159(2)**, 167-173.

242. RAOULT, D., TISSOT-DUPONT, H., FOUCAULT, C., *et al.* Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine*, 2000, **79(2)**, 109-123.
243. RAOULT, D., BROUQUI, P. Fièvre Q. *In* : Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Maladies Infectieuses. Paris : Elsevier, 2002, 24-54.
244. RAOULT, D., FENOLLAR, F., STEIN, A. Q fever during pregnancy: diagnosis treatment, and follow-up. *Arch. Intern. Med.*, 2002, **162(6)**, 701-704.
245. RAOULT, D. Rickettsioses and ehrlichioses. *In* : MADELL, G.L., BENNETT, J.E., DOLIN, R. Principles and practice in infectious diseases. Philadelphia : Elsevier, Churchill Livingstone, 2005, 2284-2287.
246. RAOULT, D., MARRIE, T.J., MEGE, J. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect. Dis.*, 2005, **5**, 219-226.
247. RAROTRA, J.R., YADAV, M.P., SETHI, M.S. Sero-epidemiology of Q-fever in poultry. *Avian Dis.*, 1978, **22(1)**, 167-168.
248. RASKA, K., SYRUCEK, L. Epidemiology of Q fever in Czechoslovakia. *Zentralb. Bakteriол. Parasitol. Infektionskr. Hyg.*, 1965, , 267-284.
249. REPUBLIQUE FRANÇAISE. Bulletin Officiel n°40 du 04 octobre 2007, 2007.
250. REY, S., DENNETIERE, G., ROUSSET, E., *et al.* Epidémie de fièvre Q dans la vallée de Chamonix (Haute-Savoie) - Juin-septembre 2002. Rapport AFSSA, CIRE Rhône-Alpes, CNR Rickettsies, DDASS, DDSV, DGAL, IVS (non publié), 2005.
251. REYNAUD, P., DEFRANCE, V., DELORME, C. Histoire de plume, l'homme et l'oiseau en Guyane. ORSTOM, Musée départemental, Cayenne, 1991.
252. REYNES, J. Dengue in French Guiana. History and present status. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1996, **89(2)**, 98-100.
253. RHODE, C., KELLY, P.J., RAOULT, D. Dairy cows as reservoirs of *Coxiella burnetii* in Zimbabwe. *Cent. Afr. J. Med.*, 1993, **39(10)**, 208-210.
254. RIEMANN, H.P., RUPPANNER, R., WILLEBERG, P., *et al.* Serologic profile of exotic deer at Point Reyes National Seashore. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1979, **175(9)**, 911-913.
255. RODOLAKIS, A. Chlamydirose et fièvre Q : agents d'avortements et zoonoses ? *Point Vét.*, 1994, **26**, 845-850.
256. RODOLAKIS, A. La fièvre Q passe souvent inaperçue. *Sem. Vét.*, 2001, **1012**, 40.
257. RODOLAKIS, A., AUBERT, M., ARRICAU-BOUVERY, N., *et al.* Fièvre Q : rapport sur l'évaluation des risques pour la santé publique et des outils de gestion des risques en élevage de ruminants. Rapport, AFSSA (non publié), 2004.
258. ROLAIN, J.M., BOULOS, A., MALLET, M.N., *et al.* Correlation between ratio of doxycycline to MIC and rapid decline of antibody levels during treatment of Q fever endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2005, **49(7)**, 2673-2676.
259. ROUSSET, E., RUSSO, P., PEPIN, M., *et al.* La fièvre Q, une zoonose encore mystérieuse. *Bull. Group. Tech. Vet.*, 2000, **7**, 59-63.
260. ROUSSET, E., RUSSO, P., PEPIN, M., *et al.* Epidémiologie de la fièvre Q animale. Situation en France. *Méd. Mal. Inf.*, 2001, **31(2)**, 233-246.
261. ROUSSET, E., EON, L., RUSSO, P., *et al.* La fièvre Q : épidémiologie d'une zoonose. *Bull. Group. Tech. Vét.*, 2002, **17**, 9-15.
262. ROUX, V. Phylogenetic analysis and taxonomic relationships among the genus *Rickettsia*. *In* : RAOULT, D., BROUQUI, P. *Rickettsiae* and Rickettsial diseases at the turn of the third millennium. Marseille : Elsevier, 1999, 52-66.
263. RUPPANNER, R., RIEMANN, H.P., FARVER, T.B., *et al.* Prevalence of *Coxiella burnetii* (Q fever) and *Toxoplasma gondii* among dairy goats in California. *Am. J. Vet. Res.*, 1978, **39(5)**, 867-870.
264. RUSSO, P., RODOLAKIS, A., NETTLETON, P. Infection à *Coxiella burnetii* ou fièvre Q. *In* : RODOLAKIS, A., NETTLETON, P. Manuel pratique de diagnostic de laboratoire des avortements infectieux des petits ruminants. Casablanca : l'Espace Vétérinaire, 1997, 103-114.
265. SABATIER, F., DIGNAT-GEORGE, F., MEGE, J.L., *et al.* CD4+ T cell lymphopenia in Q fever endocarditis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1997, **4**, 89-92.
266. SALINAS-MELEDEZ, J.A., AVALOS-RAMIREZ, R., RIOJAS-VALDEZ, V., *et al.* Serologic survey in animals of 'Q' fever in Nuevo Leon. *Rev. Latinoam. Microbiol.*, 2002, **44(2)**, 75-78.
267. SAMUEL, J.E., FRAZIER, M.E., KAHN, M., *et al.* Isolation and characterization of a plasmid from phase I *Coxiella burnetii*. *Infect. Immun.*, 1983, **41**, 448-493.

268. SAVINELLA, E.A., MALLAVIA, L.P. Comparison of *Coxiella burnetii* plasmids to homologous chromosomal sequences present in a plasmidless endocarditis-causing isolate. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1990, **590**, 523-533.
269. SCHAAL, E. Vorkommen von *Coxiella burnetii* in Nahrungsmitteln tierischer Herkunft. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.*, 1977, **90(19)**, 376-379.
270. SCHAAL, E. Udder colonization with *Coxiella burnetii* in cattle Q fever. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.*, 1982, **89(10)**, 411-414.
271. SCOTT, G.H., WILLIAMS, J.C. Susceptibility of *Coxiella burnetii* to chemical disinfectants. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1990, **590**, 291-296.
272. SCRIMGEOUR, E.M., AL-ISMAILY, S.I., ROLAIN, J.M., *et al.* Q Fever in human and livestock populations in Oman. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2003, **990**, 221-225.
273. SESHADRI, R., PAULSEN, I.T., EISEN, J.A., *et al.* Complete genome sequence of the Q-fever pathogen *Coxiella burnetii*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 2003, **100(9)**, 5455-5460.
274. SIEGMAN-IGRA, Y., KAUFMAN, O., KEYSARY, A., *et al.* Q fever endocarditis in Israel and a worldwide review. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1997, **29**, 41-49.
275. SILVER, S., MC LEISH, W. "Doughnut" granulomas in Q fever. *Can. Med. Assoc. J.*, 1984, **130**, 102-104.
276. SIPKA, M. Überleben von *Rickettsia burnetii* in Käse. *Ref. Vet. Bull.*, 1959, **29**, 112.
277. SIXL, W., WISIDAGAMA, E., STUNZNER, D., *et al.* Serological examinations of dogs (*Canis familiaris*) in Colombo/Sri Lanka. *Geogr. Med. Suppl.*, 1988, **1**, 89-92.
278. SOLOLIYA. Page consultée le 1^{er} juillet 2007. Site de Sololiya, programme pédagogique sur l'eau, [en ligne]. Adresse URL : http://www.sololiya.fr/index.php/nou_ka_ale/je_comprends/l_agriculture/1_la_situation_de_l_agriculture_en_guyane#T3 .
279. STALEY, G.P., MYBURGH, J.G., CHAPARRO, F. Serological evidence of Q fever in cattle in Malawi. *Onderstepoort J. Vet. Res.*, 1989, **56(3)**, 205-206.
280. STEIN A, RAOULT, D. Q fever during pregnancy : a public health problem in southern France. *Clin. Infect. Dis.*, 1998, **27(3)**, 592-596.
281. STEIN A, RAOULT, D. Pigeon pneumonia in Provence : a bird-born Q fever outbreak. *Clin. Infect. Dis.*, 1999, **29**, 617-620.
282. STEIN, A., LEPIDI, H., MEGE, J.L., *et al.* Repeated pregnancies in BALB/c mice infected with *Coxiella burnetii* cause disseminated infection, resulting in stillbirth and endocarditis. *J. Infect. Dis.*, 2000, **181(1)**, 188-194.
283. STEMMLER, M., MEYER, H. Rapid and specific detection of *Coxiella burnetii* by LightCycler PCR. In : REISCH, U., WITWER, C., COCKERILL, F. Microbiology and Food Analysis. Berlin : Springer, 2002, 149-154.
284. SUKRIJA, Z., HAMZIC, S., CENGIC, D., *et al.* Human *Coxiella burnetii* infections in regions of Bosnia and Herzegovina, 2002. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2006, **1078**, 124-128.
285. SZAREK, J., ROTKIEWICZ, T., ANUSZ, Z., *et al.* Pathomorphological studies in European bison (*Bison bonasus* Linnaeus, 1758) with seropositive reaction to *Coxiella burnetii*. *Zentrabl. Veterinarmed. B.*, 1994, **41(9)**, 618-624.
286. TACKEBRANDT, E., GOEBEL, B.M. Taxonomic note : a place for DNA-DNA reassociation and 16S rRNA sequence analysis in the present species definition in bacteriology. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, 1994, **44**, 846-849.
287. TELLEZ, A., MARTIN, A., ANDA, P., *et al.* Study of *C. burnetii* human and animal seroprevalence in a rural population in Madrid community. *Eur. J. Epidemiol.*, 1989, **5(4)**, 444-446.
288. THIELE, D., KARO, M., KRAUSS, H. Monoclonal antibody based capture ELISA/ELIFA for detection of *Coxiella burnetii* in clinical specimens. *Eur. J. Epidemiol.*, 1992, **8**, 568-574.
289. THOMAS, D.R., TREWEEK, L., SALMON, R.L., *et al.* The risk of acquiring Q fever on farms : a seroepidemiological study. *Occup. Environ. Med.*, 1995, **52(10)**, 644-647.
290. THOMPSON, H.A., HOOVER, T.A., VODKIN, M.H., *et al.* Do chromosomal deletions in the lipopolysaccharide biosynthetic regions explain all cases of phase variation in *Coxiella burnetii* strains ? An update. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2003, **990**, 664-670.
291. TISSOT-DUPONT, H., RAOULT, D., BROUQUI, P., *et al.* Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med*, 1992, **93(4)**, 427-434.
292. TISSOT-DUPONT, H., RAOULT, D. Epidémiologie de la fièvre Q. *B.E.H.*, 1993, **5**, 17-18.
293. TISSOT-DUPONT, H., THIRION, X., RAOULT, D. Q fever serology : cutoff determination for microimmunofluorescence. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1994, **1(2)**, 189-196.
294. TISSOT-DUPONT, H., TORRES, S., NEZRI, M., ET AL. Hyperendemic focus of Q fever related to sheep and wind. *Am. J. Epidemiol.*, 1999, **150(1)**, 67-74.

295. TISSOT-DUPONT, H. Aspects épidémiologiques de la fièvre Q. Th. : Aix-Marseille : 2003.
296. TO, H., KHIN KHIN, H., YAMASAKI, N., *et al.* Isolation of *Coxiella burnetii* from dairy cattle and ticks, and some characteristics of the isolates in Japan. *Microbiol. Immunol.*, 1995, **39**, 663-671.
297. TO, H., SAKAI, R., SHIROTA, K., *et al.* Coxiellosis in domestic and wild birds from Japan. *J. Wild. Dis.*, 1998, **34(2)**, 310-316.
298. TO, H., HTWE, K.K., KIM, H.J., *et al.* Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in dairy cattle with reproductive disorders. *J. Vet. Med. Sci.*, 1998, **60(7)**, 859-861.
299. TOMA B., DUFOUR, B., SANAA, M., *et al.* Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures, deuxième édition. Maisons-Alfort : AEEMA, 2001.
300. TOURATIER, A., BAURIER, F., BEAUDEAU, F., *et al.* Diagnostic d'un élevage cliniquement atteint de fièvre Q. Rapport, Association pour la certification de la santé animale en élevage (non publié), 2006.
301. TYLEWSKA-WIERZBANOWSKA, S., LEWKOWICZ, H., WESOLOWSKA, M. *Coxiella burnetii* infections (Q fever) in animals and humans in Poznan and Leszno districts detected by serodiagnosis. *Przegl. Epidemiol.*, 1993, **47(4)**, 399-404.
302. UNIVERSITEIT GENT. Page consultée le 12 octobre 2007. Principe of the PCR, [en ligne]. Adresse URL : <http://users.ugent.be/~avierstr/principles/pcr.html>.
303. UNIVERSITY OF ARIZONA. Page consultée le 11 octobre 2007. Veterinary Science and Microbiology, [en ligne]. Adresse URL : <http://microvet.arizona.edu/Courses/MIC419/ToolBox/elisa.html>.
304. VALKOVA, D., KAZAR, J. A new plasmid (QpDV) common to *Coxiella burnetii* isolates associated with acute and chronic Q fever. *FEMS Microbiol. Lett.*, 1995, **125**, 275-280.
305. VODKIN, M.H., WILLIAMS, J.C., STEPHENSON, E.H. Genetic heterogeneity among isolates of *Coxiella burnetii*. *J. Gen. Microbiol.*, 1986, **132**, 455.
306. VODKIN, M.H., WILLIAMS, J.C. Overlapping deletion in two spontaneous phase variants of *Coxiella burnetii*. *J. Gen. Microbiol.*, 1986, **132**, 2587-2594.
307. VOIGT, J.J., DELSOL, G., FABRE, J. Liver and bone marrow granulomas in Q fever. *Gastroenterology*, 1983, **84**, 887-888.
308. WAAG, D., CHULAY, J., MARRIE, T.J., *et al.* Validation of an enzyme immunoassay for serodiagnosis of acute Q fever. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1995, **14**, 421-427.
309. WEBSTER, J.P., LLOYD, G., MACDONALD, D.W. Q fever (*Coxiella burnetii*) reservoir in wild brown rat (*Rattus norvegicus*) populations in the UK. *Parasitology*, 1995, **110**, 31-35.
310. WEISS, E., MOULDER, J.W. Order I Rickettsiales, Gieszczykiewicz 1939. In : KRIEG, N.R., HOLT, J.G. Bergey's manual of systematic bacteriology, vol 1. Baltimore : The Williams & Wilkins Co, 1984, 687-703.
311. WEISS, E., MOULDER, J.W. Genus III. *Coxiella*. In : KRIEG, N.R., HOLT, J.G. Bergey's manual of systematic bacteriology, vol 1. Baltimore : The Williams and Wilkins CO, 1984, 701-704.
312. WELSH, H.H., LENNETTE, E.H., ABINANTI, F.R., *et al.* Q fever in California. IV. Occurrence of *Coxiella burnetii* in the placenta of naturally infected sheep. *Public Health Rep.*, 1951, **66**, 1473-1477.
313. WHITTICK, J. Necropsy findings in a case of Q fever in Britain. *Br. Med. J.*, 1950, **1**, 979-982.
314. WIEBE, M.E., BURTON, P.R., SHANKEL, D.M. Isolation and characterization of two cell types of *Coxiella burnetii* phase I. *J. Bacteriol.*, 1972, **110(1)**, 368-377.
315. WIKIPEDIA. (Page consultée le 18 août 2007). Biodiversité de la Guyane, [en ligne]. Adresse URL : http://fr.wikipedia.org/wiki/Biodiversit%C3%A9_de_la_Guyane.
316. WIKIPEDIA. (Page consultée le 18 août 2007). Guyane, [en ligne]. Adresse URL : [http://fr.wikipedia.org/wiki/Guyane_\(France\)](http://fr.wikipedia.org/wiki/Guyane_(France)).
317. WILLEBERG, P., RUPPANNER, R., BEHYMER, D.E., *et al.* Environmental exposure to *Coxiella burnetii* : a sero-epidemiologic survey among domestic animals. *Am. J. Epidemiol.*, 1980, **111(4)**, 437-443.
318. WILLEMS, H., JÄGER, C., BALJER, G. Physical and genetic map of the obligate intracellular bacterium *Coxiella burnetii*. *J. Bacteriol.*, 1998, **180**, 3816-3822.
319. WITTENBRINK, M.M., GEFALLER, S., FAILING, K., *et al.* The effect of herd and animal factors on the detection of complement-binding antibodies against *Coxiella burnetii* in cattle. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.*, 1994, **107(6)**, 185-191.
320. WOLDEHIWET, Z., RISTIC, M. Coxiellosis (Q fever). In : WOLDEHIWET, Z., RISTIC, M. Rickettsial and Chlamydial diseases of domestic animals. Oxford : Pergamon Press, 1993, 131-151.
321. YADAV, M.P., SETHI, M.S. Sero-epidemiological studies on coxiellosis in animals and man in the state of Uttar Pradesh and Delhi (India). *Int. J. Zoonoses*, 1979, **6(2)**, 67-74.

322. YADAV, M.P., SETHI, M.S. A study on the reservoir status of Q-fever in avifauna, wild mammals and poikilotherms in Uttar Pradesh (India). *Int. J. Zoonoses*, 1980, **7(2)**, 85-89.
323. YOSHIIE, K., ODA, H., NAGANO, N., MATAYOSHI, S. Serological evidence that the Q fever agent (*Coxiella burnetii*) has spread widely among dairy cattle of Japan. *Microbiol. Immunol.*, 1991, **35(7)**, 577-581.
324. ZARNKE, R. Serologic survey for selected microbial pathogens in Alaskan wildlife. *J. Wild. Dis.*, 1983, **19(4)**, 324-329.
325. ZEMAN, D.H., KIRKBRIDE, C.A., LESLIE-STEEN, P., *et al.* Ovine abortion due to *Coxiella burnetii* infection. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 1989, **1(2)**, 178-180.
326. ZONZON, J., PROST, G. La géographie de la Guyane. Cayenne : Editions Servedit, 1997.

Rapport-Gratuit.com

Toulouse, 2007

NOM : DEBIN

Prénom : Marion

TITRE : La fièvre Q en Guyane française : actualités et recherche d'un réservoir animal

RÉSUMÉ : La fièvre Q est une zoonose largement répandue, causée par *Coxiella burnetii*. En Guyane, les premières sérologies positives chez l'homme furent reportées en 1954. Depuis cette date, trois études ont mis en évidence une épidémiologie différente de ce qui est observé dans le reste du monde, et une incidence plus élevée. Début 2007, l'Institut Pasteur de la Guyane a lancé un nouveau programme de recherche impliquant différents thèmes, dont la recherche d'un réservoir animal. Pour la recherche d'un réservoir sauvage, des espèces susceptibles d'être réservoirs ont été identifiées, et des échantillons ont été collectés pour des analyses ultérieures. Concernant le réservoir domestique, une étude de séroprévalence a été conduite parmi des ruminants, porcs, chevaux et chiens. Les résultats ne sont pas en faveur de l'existence d'un réservoir domestique. Différents scénarios peuvent être envisagés, le plus probable impliquant un réservoir sauvage, ou un agent pathogène différent de *C. burnetii*.

MOTS-CLÉS : FIÈVRE Q, *COXIELLA BURNETII*, ÉPIDÉMIOLOGIE, ZOOSE, RÉSERVOIR ANIMAL, ANIMAL DOMESTIQUE, FAUNE SAUVAGE, HOMME, GUYANE

ENGLISH TITLE: Q fever in French Guiana: update and research of an animal reservoir

ABSTRACT: Q fever is a widespread zoonosis caused by *Coxiella burnetii*. The first positive serological results on man were reported in French Guiana in 1954. Since then, three studies have shown that the epidemiology of the disease seems to be different here from what we may observe in mainland France and other areas, and the incidence seems higher. Since the beginning of 2007, the "Institut Pasteur de la Guyane" is conducting a new study in different fields. One of them concerns the research of an animal reservoir. Regarding wild reservoir, we identified species susceptible to be reservoirs, and we collected several samples in order to analyse them afterwards. Concerning domestic reservoir, we conducted a seroprevalence study among ruminants, pigs, horses and dogs. The results are not in favour of a domestic reservoir. Many different scenarios can be imagined, the most likely involving a wild reservoir or another pathogen than *C. burnetii*.

KEYWORDS: Q FEVER, *COXIELLA BURNETII*, EPIDEMIOLOGY, ZOOZOSIS, ANIMAL RESERVOIR, DOMESTIC ANIMAL, WILDLIFE, MAN, FRENCH GUIANA