

Fièvre Q : étude de séroprévalence chez des professionnels d'élevage de petits ruminants dans le sud-est de la France

EN RÉSUMÉ

AUTEURS :

N. Garcia-Bonnet¹, E. Rigaud¹, E. Rousset², J.L. Champion³, M. Marois³, T. Rico⁴, F. Blot⁵, V. Barrière⁶, Y. Cosset¹, G. Abadia-Benoist⁷.

¹ Échelon national de santé sécurité au travail, Caisse centrale de la Mutualité sociale agricole (MSA), Bagnolet ; ² Unité pathologie des petits ruminants, Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail, Sophia Antipolis ; ³ Groupe-ment de défense sanitaire, Digne-les-Bains ; ⁴ Service de santé sécurité au travail, MSA, Draguignan ; ⁵ Service de santé sécurité au travail, MSA, Avignon ; ⁶ Service de santé sécurité au travail, MSA, Gap ; ⁷ INRS, antérieurement Caisse centrale de la MSA, Bagnolet.

Une étude de séroprévalence de la fièvre Q chez des professionnels d'élevage de petits ruminants a été menée en 2010 dans les suites d'investigations vétérinaires réalisées dans ces élevages entre 2006 et 2009 dans deux départements du sud-est. Une séroprévalence élevée a été observée chez ces professionnels exposés. Le curage des locaux et les soins aux animaux étaient significativement associés à la séropositivité des sujets. Il n'a pas été observé de concordance entre le statut sérologique des sujets et la typologie d'infection des élevages liée au niveau d'excrétion, établie par une étude vétérinaire précédente. Dans un contexte endémique de fièvre Q, la sérologie ne peut être retenue comme un bon indicateur d'exposition pour ces professionnels d'élevage dont l'exposition est régulière et ancienne.

MOTS CLÉS

Fièvre Q /
zoonose /
immunisation

Remerciements à D. Raoult du Centre national de référence des *Rickettsia*, *Coxiella* et *Bartonella*, Marseille pour la réalisation des analyses et la relecture de cet article, au Cabinet Sépia santé pour l'aide apportée à l'analyse statistique.

Remerciements aux enquêteurs : Dr V. Barrière, Dr B. Blanchet, Dr M.A. Duphloux, Mme A. Legoff, Dr M.F. Moraldi, Dr P. Ségura, Dr N. Villecroze.

La fièvre Q est une zoonose bactérienne qui circule de façon ubiquitaire, sauf en Nouvelle Zélande. Elle est due à *Coxiella burnetii* dont le réservoir principal est constitué par les ruminants. La bactérie se transmet par voie aérienne et sa forme sporulée peut être aéroportée à distance, selon les caractéristiques géoclimatiques locales. Chez l'homme, l'infection est le plus souvent inapparente (60 % des cas). Les formes symptomatiques sont variées, allant du syndrome pseudogrippal à des signes pulmonaires ou hépatiques. La gravité de l'infection est dominée par le risque de complications de grossesse chez les femmes enceintes et de développement d'une forme

chronique (endocardite) chez les sujets à risque.

Afin de mieux apprécier le niveau de risque professionnel de transmission de *C. burnetii*, une étude transversale descriptive de séroprévalence a été menée. Les objectifs étaient :

- d'estimer la séroprévalence de la fièvre Q chez des professionnels exposés dans deux départements du sud-est de la France,
- d'analyser les facteurs d'exposition (professionnels, environnementaux) associés à la fièvre Q au sein et au contact des élevages,
- d'objectiver une relation entre la typologie des élevages et le niveau de séroprévalence des professionnels des élevages correspondants.

Fièvre Q : étude de séroprévalence chez des professionnels d'élevage de petits ruminants dans le sud-est de la France

ÉPIDÉMIOLOGIE

En Europe, une augmentation de l'incidence de la maladie et du nombre d'épidémies est observée. Aux Pays-Bas, entre 2007 et 2009, une épizootie de grande ampleur en élevage caprin a déclenché une alerte de santé publique en contaminant la population environnante autour des élevages atteints (population générale essentiellement). Une véritable épidémie humaine a été alors observée avec plus de 4 000 cas humains de fièvre Q rapportés au total sur cette période, avec des pics annuels saisonniers. L'incidence de la maladie au sein de la population générale a été favorisée par la conjonction de plusieurs facteurs zootechniques, climatologiques et socio-géographiques. En revanche, aucun groupe à risque professionnel particulier n'a été affecté [1]. En Allemagne, où les données de surveillance sont disponibles, l'incidence moyenne annuelle de la fièvre Q est passée de 0,8 par million d'habitants entre 1979 et 1989 à 1,4 par million d'habitants entre 1990 et 1999 [2].

En France, la circulation de la fièvre Q est également active et ubiquitaire, avec une expression endémo-épidémique localisée dans les régions à forte activité d'élevage de petits ruminants. Cela dit, les données épidémiologiques relatives à la fièvre Q animale ou humaine restent parcellaires. En effet, bien que la fièvre Q animale soit répertoriée par l'Office international des épizooties (OIE), elle ne bénéficie pas de système de surveillance réglementaire et les atteintes des élevages sont peu signalées. Les seules données disponibles sont issues d'enquêtes épidémiologiques ponctuelles. Sur le plan humain, la fièvre Q ne figure pas parmi les

maladies à déclaration obligatoire mais une recherche renforcée est réalisée depuis 1985 par le Centre national de référence (CNR) des *Rickettsia*, *Coxiella* et *Bartonella* à Marseille. Ainsi, les données de santé publique rapportent qu'entre 2000 et 2009, 2 454 cas de fièvre Q aigüe ont été diagnostiqués ou confirmés par le CNR sur l'ensemble du territoire, soit une moyenne de 245 nouveaux cas par an. Les cas se distribuent essentiellement dans la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur où l'incidence de la maladie est plus forte, étant estimée à 16 cas pour 1 million d'habitants. Concernant l'endocardite due à *C. burnetii*, son incidence est estimée par le CNR à 1 cas pour un million d'habitants dans la population générale française [3].

Par ailleurs, la fièvre Q est une maladie professionnelle indemnifiable au régime général (tableau n° 53B) et au régime agricole (tableau n° 49B). Alors qu'on dénombre environ 350 000 professionnels potentiellement exposés, travaillant en élevage de ruminants, les statistiques nationales des registres de maladies professionnelles du régime agricole ne rapportent au total que 80 cas de fièvre Q entre 2002 et 2011 (dont deux-tiers concernent des professionnels de la filière élevage de ruminants). Néanmoins, ces données manquent d'exhaustivité en raison d'une sous-déclaration probable et d'un sous-diagnostic fréquent de la fièvre Q en contexte professionnel. Alors que la maladie ne s'exprime que de façon sporadique chez les professionnels d'élevage, elle se manifeste le plus souvent dans la population générale sous forme d'épidémies de plus ou moins grande ampleur, à partir d'une même source infectante (élevages, abattoirs, épandages...). La plupart de ces épidémies humaines a été

répertoriée dans le quart sud-est, dans les Hautes-Alpes (Briançon, 1996 : 29 cas), la Drôme (Montoisson, 2000 : 10 cas), en Haute-Savoie (Chamonix, 2002 : 126 cas) et plus récemment en Lozère (Florac, 2007 : 18 cas) [4 à 7]. À proximité également, en Suisse, une importante épidémie (415 cas) a été rapportée en Valais (Val de Bagnes, 1983) provoquée par près de 900 moutons provenant de 12 troupeaux redescendant des alpages [8].

En milieu professionnel exposé, des investigations ont été menées localement dans les départements des Alpes-de-Haute-Provence et des Hautes-Alpes. Un suivi médical individuel a été réalisé par la Mutualité sociale agricole (MSA) entre décembre 2003 et mai 2004 auprès de 515 professionnels d'élevages de ruminants (ovins et bovins principalement). Le dépistage d'anticorps de phase II était positif pour 282 (54,8 %) des sérums testés par le CNR. Douze (2,3 %) sujets avaient une infection aigüe et 10 (1,9 %) sujets étaient atteints de fièvre Q chronique (dont 1 sujet avec un titre d'IgG \geq 1 600 contre les antigènes de phase I). Bien que dans cette région la fièvre Q soit connue pour être endémique en élevage de petits ruminants, très peu de cas de maladie est recensé chez les professionnels exposés.

Chez l'animal, plusieurs enquêtes sérologiques ont été réalisées mais l'absence de standardisation des tests utilisés rend les comparaisons difficiles. Par ailleurs, peu d'études se sont intéressées jusqu'alors à l'excrétion de *C. burnetii* par les animaux infectés en élevage asymptomatique. Les connaissances disponibles proviennent essentiellement d'investigations réalisées à l'occasion d'épisodes d'avortements animaux dus à la fièvre Q [9]. Cependant, en raison d'une augmentation des avortements

dans des troupeaux caprins laitiers observée par les Groupements de Défense Sanitaire dans des départements du sud-est, et d'un manque de données sur l'excrétion bactérienne par les troupeaux, une étude sérologique et d'excrétion a été effectuée dans des élevages caprins laitiers sans antécédent clinique de fièvre Q en 2006 (14 troupeaux) et 2008 (28 troupeaux dont 5 communs avec l'étude de 2006). Une excrétion importante et une séroprévalence élevée ont été mises en évidence dans ces troupeaux asymptomatiques : 88 % des élevages sondés en 2006 et 2008 avaient au moins un animal séropositif et 43 % des élevages (6/14 en 2006 et 12/28 en 2008) avaient plus de 30 % d'animaux séropositifs. Une typologie en fonction des niveaux de circulation de l'infection intra-élevage, corrélés aux niveaux d'excrétion des élevages, a également été construite selon l'âge et la sérologie des animaux : le type 1 correspond à l'absence de circulation de l'infection au sein de l'élevage (élevages séronégatifs ou avec 5 % d'animaux séropositifs, majoritairement âgés) ; dans le type 2, il n'est pas retrouvé de preuve significative de circulation active de l'infection mais la présence de critères évoquant une phase d'arrivée de l'infection (pourcentage d'animaux séropositifs de l'ordre de 5 %, majoritairement jeunes) ; le type 3 correspond à une circulation basse de l'infection, voire à une évolution vers le type 1 (plus de 10 % d'animaux moyennement séropositifs, répartis dans toutes les classes d'âge, à l'exception de celle des jeunes animaux) ; dans le type 4, une circulation importante de l'infection est mise en évidence (élevages avec plus de 40 % d'animaux infectés et fortement séropositifs) [10]. Cet outil de classification des élevages par typologie a été conçu

pour indiquer un niveau d'exposition pour les professionnels d'élevage et aider à l'évaluation du risque de transmission à l'homme. Sa pertinence dépend de la confirmation de l'hypothèse d'une relation entre le statut sanitaire de ces troupeaux et le statut sérologique, voire clinique, des professionnels concernés. D'autre part, une répartition géographique très proche des cas humains et des élevages caprins infectés avait été mise en évidence dans une étude réalisée en Indre-et-Loire, ce qui établissait un lien étroit entre le risque de transmission pour l'homme exposé et l'infection d'un élevage [11].

MÉTHODE

POPULATION ÉTUDIÉE

L'étude a été menée dans deux départements du sud-est (nommés par la suite « département 1 » et « département 2 »), auprès de professionnels d'élevages caprins laitiers investigués sur le plan vétérinaire entre 2006 et 2009 (soit 37 élevages, lesquels représentaient 30 % des élevages caprins laitiers de plus de 25 têtes dans les deux départements d'étude) et auprès de professionnels travaillant dans un élevage de ruminants voisins, situé dans un rayon maximal de 2 km.

Les sujets inclus étaient des professionnels affiliés au régime agricole (MSA), âgés d'au moins 14 ans, travaillant sur l'exploitation et volontaires (signature du formulaire de consentement éclairé). Les participants sans questionnaire ou sans prélèvement sanguin ont été exclus de l'analyse.

QUESTIONNAIRES

Le recueil des données a été effectué au cours d'une visite de surveillance médicale spéciale de mé-

decine du travail, au moyen d'un questionnaire qui renseignait :

- les caractéristiques sociodémographiques : département de l'activité professionnelle, sexe, âge ;
- l'activité professionnelle : poste de travail, ancienneté professionnelle, tâches exposantes, port de protection individuelle et application des mesures générales d'hygiène ;
- des facteurs d'exposition extra-professionnelle : proximité des lieux d'habitation et de travail, consommation des produits d'élevages locaux, contact avec des viscères de gibier, détention d'animaux de compagnie, piqûre de tique...;
- les antécédents médicaux relatifs aux symptômes de fièvre Q, les facteurs de risque de complication (grossesse, valvulopathie, immunodépression), la symptomatologie passée et récente compatibles avec une fièvre Q, l'existence d'un traitement médical pour fièvre Q, le résultat sérologique de l'enquête.

Un questionnaire était également renseigné pour chacun des élevages. Il portait sur les caractéristiques et la conduite de l'élevage, les modalités de gestion des mises bas et du fumier, ainsi que sur l'état sanitaire du troupeau.

ANALYSES SÉROLOGIQUES

Un prélèvement sanguin de 1 ml sur tube sec anonymisé a été réalisé par une infirmière auprès de chaque participant (même jour de prélèvement pour les sujets inclus des élevages voisins). Les prélèvements ont été transportés après chaque journée de vacation (température ambiante) ou de façon hebdomadaire (conservation à +4 °C) vers un laboratoire d'analyse unique, le CNR des *Rickettsia*, *Coxiella*, *Bartonella* (Marseille). Les sérums ont été analysés par la

Fièvre Q : étude de séroprévalence chez des professionnels d'élevage de petits ruminants dans le sud-est de la France

méthode de référence d'immunofluorescence indirecte qui permet la détection et la quantification des anticorps IgG, IgM et IgA dirigés contre les deux phases de *C. burnetii*. Les antigènes de phases I et II utilisés proviennent de la souche de référence *Nine Mile* cultivée sur souris et sur cellules HEL (fibroblastes d'embryon humain).

Le dépistage de la fièvre Q a été effectué avec des antigènes de phase II. En cas de positivité, les sérums ont été testés pour la présence d'IgG et d'IgM (et d'IgA) contre les antigènes de phases I et II. Les résultats ont été interprétés d'après les seuils retenus par le CNR [12] :

- résultat négatif : Ig totales négatives ;
- infection récente ou faux positif : IgM \geq 50 et IgG < 200 pour les anticorps anti-phase II. ;
- fièvre Q aiguë : IgM \geq 50 et IgG \geq 200 pour les anticorps anti-phase II ;
- fièvre Q chronique : IgG \geq 800 pour les anticorps anti-phase I ;
- cicatrice sérologique : Ig totaux \geq 50 et IgM < 50 (quel que soit le taux en IgG anti-phase II).

Les sujets présentant un profil sérologique de fièvre Q aiguë ou chronique ou une cicatrice sérologique ont été classés parmi les sujets séropositifs.

ANALYSE STATISTIQUE

Une analyse descriptive de la population étudiée et des élevages a été réalisée. L'ensemble des variables des questionnaires a été décrit et croisé avec les résultats sérologiques des sujets de l'étude. Une analyse des relations entre le statut sanitaire des troupeaux et la réaction sérologique des sujets a également été réalisée à partir des

données sérologiques et d'excrétion disponibles, obtenues lors des investigations animales en 2008 et 2009 auprès de 23 élevages.

Les analyses comparatives univariées ont été effectuées à l'aide du test du Chi2 ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives, et du test de Student pour les variables quantitatives. Des analyses univariées de type GEE (*Generalized Estimating Equations*) ont également été effectuées pour tenir compte du fait que plusieurs individus travaillent dans un même élevage et prendre en compte l'effet grappe.

Des modèles logistiques de type GEE ont été utilisés ensuite pour expliquer le statut sérologique des sujets. Pour les variables à plus de deux modalités (tâches exposantes notamment), une des modalités est prise en référence pour estimer l'influence des autres modalités par rapport à celle-ci.

L'inclusion dans le modèle de variables dont le degré de signification du test statistique (« *p value* ») était inférieur à 0,20 n'a pas été possible, le modèle ne convergeant pas. Les modèles étaient convergents après inclusion des seules variables dont la *p value* était inférieure à 0,10 en analyse univariée.

Lorsque la typologie de l'élevage, le statut sérologique ou le statut excrétoire de l'élevage ont été inclus (de manière « forcée », car les *p values* étaient très supérieures à 0,10), les modèles ne fonctionnaient pas.

Une procédure descendante a ensuite été réalisée, en éliminant une à une les variables les moins significatives jusqu'à ce que le modèle ne contienne plus que des variables significatives au seuil de 5 %.

RÉSULTATS

DESCRIPTION DE L'ÉCHANTILLON

L'enquête s'est déroulée entre le 28 avril 2010 et le 7 septembre 2010 dans 59 élevages dont 30 avaient participé à des investigations sérologiques et d'excrétion entre 2006 et 2009.

Au total, 133 sujets ont été interrogés dont 7 ont été exclus de l'analyse (6 sujets sans questionnaire ou sans prélèvement et 1 sujet âgé de moins de 14 ans). Le taux de participation des sujets par élevage a été en moyenne de 82,9 %. Le nombre de participants par élevage variait de 1 à 8 (médiane : 2). Parmi les 126 sujets retenus pour l'étude, 71 étaient répartis dans le département 1 et 55 dans le département 2. Il y avait 69 hommes et 57 femmes, âgés en moyenne de 43,8 ans (médiane : 45,5 ans ; min/max : [16,0-76,0]). Les sujets travaillaient dans des élevages caprins exclusifs (51), ovins exclusifs (27), mixtes (ovins, caprins, bovins) (48). L'ancienneté dans l'élevage était en moyenne de 16,6 ans et la médiane de 12,0 ans (min/max : [1,0 - 50,0]).

SÉROPRÉVALENCE GLOBALE DE LA FIÈVRE Q

Cinquante sujets étaient séropositifs pour la fièvre Q, soit une séroprévalence de 39,7 % (50/126) : 46 sujets (36,5 %) avaient une cicatrice sérologique, 2 sujets (1,6 %) un profil sérologique de fièvre Q aiguë et 2 sujets (1,6 %) un profil sérologique de fièvre Q chronique (titre sérologique des anticorps anti-phase I \geq 1 600 pour un sujet et \geq 3 200 pour l'autre).

L'âge des sujets séropositifs variait de 21 ans à 62 ans (médiane : 49,5 ans). La répartition selon le sexe était de 33 hommes et 17 femmes. L'analyse

des symptômes antérieurs déclarés par les sujets enquêtés rapportait une aspécificité des signes, avec en particulier une moindre fréquence des troubles déclarés chez les sujets séropositifs par rapport aux sujets séronégatifs.

Les cas de fièvre Q aiguë ou chronique concernaient des hommes uniquement. Aucun ne présentait de prédisposition ou de facteur de risque de complication (valvulopathie, prothèse valvulaire, immunodépression). Les sujets ayant une infection active récente étaient âgés de 26 ans et travaillaient depuis deux ans dans un élevage caprins exclusif composé de 64 chèvres. Ils déclaraient des douleurs musculaires et articulaires le mois précédant l'enquête. Les deux cas de fièvre Q chronique concernaient des hommes de 48 et 53 ans avec une ancienneté dans l'élevage de plus de 15 ans. Il s'agissait de cas de fièvre Q chronique diagnostiqués antérieurement.

STATUT SÉROLOGIQUE DES SUJETS SELON LES CARACTÉRISTIQUES SOCIOPROFESSIONNELLES

La proportion de sujets séropositifs était significativement plus élevée chez les hommes (47,8 %) que chez les femmes (29,8 %), ainsi que chez les sujets ayant pratiqué, au cours de l'année écoulée, des soins aux animaux autres que vétérinaires (tonte, parage, nettoyage...) (tableau I). C'était également le cas chez les sujets portant des gants lors des mises bas.

En revanche, il n'a pas été mis en évidence d'association significative entre le statut sérologique et l'âge des sujets, l'espèce animale de l'élevage, le lieu de résidence (lien entre séropositivité et résidence sur le lieu de l'exploitation à la limite de la significativité), la consumma-

tion de lait cru ou de produits au lait cru des élevages locaux, l'exposition à d'autres animaux réservoirs que ceux de l'élevage (piqûre de tique, manipulation de viscères ou découpe de gibier, possession d'animaux de compagnie). La séroprévalence de la fièvre Q était plus élevée dans le département 2 (47,3 %) que dans le département 1 (33,8 %) mais cette différence n'était pas significative (tableau I).

En considérant les tâches effectuées au cours du dernier mois et de l'année précédente, le curage/nettoyage des bâtiments et les soins vétérinaires pratiqués régulièrement étaient également associés au statut sérologique des sujets avec une proportion plus élevée de sujets séropositifs chez les sujets effectuant ces tâches par rapport à ceux ne les ayant pas réalisées. Pour la manipulation du fumier l'association était à la limite de la significativité.

STATUT SÉROLOGIQUE DES SUJETS SELON LA TYPOLOGIE DES ÉLEVAGES

L'étude du lien entre le statut sanitaire des troupeaux (typologie basée sur les données des sérologies, d'excrétion post mise bas et d'âge des animaux) et le statut sérologique des sujets a été réalisée à partir des données qui étaient disponibles pour 23 élevages caprins et 62 sujets travaillant dans ces élevages. Aucune association significative n'a été mise en évidence entre le statut sérologique des professionnels et la typologie définie de l'élevage ou le niveau d'excrétion du troupeau. L'hypothèse selon laquelle le type 4 d'élevage représentait le niveau d'exposition le plus élevé pour l'homme n'a pas été confirmée : une proportion plus importante de professionnels séronégatifs a

été retrouvée lorsque la typologie de l'élevage traduisait une circulation importante de l'infection, mais cette différence n'était cependant pas significative.

Aucune association significative n'a été mise en évidence entre la proportion d'animaux séropositifs ou excréteurs et le statut sérologique des professionnels. Cependant, le statut excréteur de l'élevage a tendance à être un peu supérieur chez les sujets séronégatifs que chez les sujets séropositifs (tableau II).

STATUT SÉROLOGIQUE DES SUJETS TRAVAILLANT DANS DES ÉLEVAGES SITUÉS DANS UN MÊME PÉRIMÈTRE

Parmi les élevages n'incluant qu'un seul professionnel (soit 22), il y avait 10 élevages dont le sujet était séropositif et 12 dont le sujet était séronégatif. Quant aux élevages qui comptaient plusieurs professionnels (inclusion de 2 à 8 sujets pour 37 élevages), 6 élevages ne comportaient que des sujets séropositifs, 12 uniquement des sujets séronégatifs et 19 les deux.

De plus, il n'a pas été mis en évidence de lien entre les statuts sérologiques des sujets travaillant dans des élevages situés à moins de 2 km l'un de l'autre (le constat d'au moins un sujet séropositif dans un élevage ne s'associait pas au constat d'au moins un sujet séropositif dans un élevage voisin situé à moins de 2 km) (tableau III).

ANALYSE MULTIVARIÉE

Parmi toutes les variables décrivant les sujets et les élevages, seize variables avaient une p value $< 0,10$ en analyse univariée et ont été incluses dans la modélisation multivariée (tableau IV).

À l'issue de cette modélisation, seules cinq d'entre elles étaient

Fièvre Q : étude de séroprévalence chez des professionnels d'élevage de petits ruminants dans le sud-est de la France

Tableau I

RELATIONS ENTRE LES RÉSULTATS SÉROLOGIQUES ET LES CARACTÉRISTIQUES SOCIODÉMOGRAPHIQUES ET PROFESSIONNELLES DES SUJETS POUR LES TÂCHES EFFECTUÉES AU COURS DES 12 DERNIERS MOIS

| | | Séronégatifs | | Séropositifs | | TOTAL | | p |
|-------------------------------------|----------------------------|----------------|--------|----------------|--------|----------------|--------|------|
| | | n | (%) | n | (%) | n | (%) | |
| Sexe | Hommes | 36 | (52,1) | 33 | (47,8) | 69 | (54,8) | 0,03 |
| | Femmes | 40 | (70,2) | 17 | (29,8) | 57 | (45,2) | |
| Âge | Moyenne (ans) | 43,3 | | 44,6 | | 43,8 | | ns |
| | Médiane (ans) | 44,0 | | 49,5 | | 45,5 | | |
| | Étendue | 16,0 ; 76,0 | | 21,0 ; 62,0 | | 16,0 ; 76,0 | | |
| Département | 1 | 47 | (66,2) | 24 | (33,8) | 71 | (56,3) | ns |
| | 2 | 29 | (52,7) | 26 | (47,3) | 55 | (43,7) | |
| Espèces élevées | Caprins exclusif | 33 | (64,7) | 18 | (35,3) | 51 | (40,5) | ns |
| | Ovins exclusif | 16 | (59,3) | 11 | (40,7) | 27 | (21,4) | |
| | Mixte | 27 | (56,3) | 21 | (43,7) | 48 | (38,1) | |
| Tâches* | Mise en pâturage | 57 | (59,3) | 39 | (40,6) | 96 | (76,2) | ns |
| | Curage, nettoyage | 47 | (57,3) | 35 | (42,7) | 82 | (65,1) | |
| | Manipulation de fumier | 47 | (55,3) | | (44,7) | | (67,5) | |
| | Épandage du fumier | 24 | (54,5) | 38 | (45,5) | 85 | (34,9) | |
| | Aide à la mise bas | 61 | (58,7) | 20 | (41,3) | 44 | (82,5) | |
| | Manipulation de placenta | 57 | (57,6) | 43 | (42,4) | 104 | (78,6) | |
| | Soins vétérinaires | | (56,4) | 42 | (43,6) | 99 | (80,2) | |
| | Autres soins | 57 | (53,2) | 44 | (46,8) | 101 | (62,7) | |
| | Traite | | (54,7) | 37 | (45,3) | 79 | (59,5) | |
| | Prélèvements de lait | 42 | (56,9) | 34 | (43,1) | 75 | (51,6) | |
| | Manipulation de dépouilles | 41 | (67,1) | 28 | (42,9) | 65 | (72,2) | |
| | 37 | | 39 | | 91 | | | |
| | 52 | | | | | | | |
| Habitat | Sur l'exploitation | 58 | (57,4) | 43 | (42,6) | 101 | (80,2) | 0,05 |
| | < 2 km d'une exploitation | 60 | (61,9) | 37 | (38,1) | 97 | (77,0) | |
| | Basse cour, pigeonnier | 55 | (61,1) | 35 | (38,9) | 90 | (71,4) | |
| Consommation à base de lait cru | | 62 | (63,3) | 36 | (36,7) | 98 | (77,8) | ns |
| Piqûre récente de tique | | 12 | (54,5) | 10 | (45,5) | 22 | (17,5) | ns |
| Contact avec des viscères de gibier | | 11 | (50,0) | 11 | (50,0) | 22 | (17,5) | ns |
| Possession d'animaux de compagnie | | 74 | (60,7) | 48 | (39,3) | 122 | (96,8) | ns |

* Tâches réalisées au cours des 12 derniers mois

↓ Tableau II

➤ RELATIONS ENTRE LE STATUT SÉROLOGIQUE DES SUJETS ET LE STATUT SANITAIRE DES ÉLEVAGES

| | | Séronégatifs | | Séropositifs | | TOTAL | | P |
|---------------------------------|------------|--------------|----------|--------------|----------|----------|----------|----|
| | | (n=37) | | (n = 25) | | (n=62) | | |
| Typologie de l'élevage caprins* | 1 | 3 | (50,0 %) | 3 | (50,0 %) | 6 | (9,7 %) | ns |
| | 2 | 4 | (80,0 %) | 1 | (20,0 %) | 5 | (8,1 %) | |
| | 3 | 8 | (44,4 %) | 10 | (55,6 %) | 18 | (29,0 %) | |
| | 4 | 22 | (66,7 %) | 11 | (33,3 %) | 33 | (53,2 %) | |
| | 1, 2, 3 | 15 | (51,7 %) | 14 | (48,3 %) | 29 | (46,8 %) | ns |
| 4 | 22 | (66,7 %) | 11 | (33,3 %) | 33 | (53,2 %) | | |
| Sérologie de l'élevage | Moyenne | 38,6 % | | 34,4 % | | ns | | |
| | Écart-type | 30,4 % | | 29,5 % | | | | |
| | Étendue | de 0 à 98 % | | de 0 à 98 % | | | | |
| Excrétion de l'élevage | Moyenne | 41,7 % | | 34,4 % | | ns | | |
| | Écart-type | 35,5 % | | 42,4 % | | | | |
| | Étendue | de 0 à 100 % | | de 0 à 100 % | | | | |

* Type 1 : élevages séronégatifs ou avec moins de 5 % d'animaux séropositifs, plutôt âgés.

Type 2 : élevages avec environ 5 % d'animaux séropositifs, plutôt jeunes.

Type 3 : élevages avec environ 10 % d'animaux moyennement séropositifs, répartis dans toutes les classes d'âge à l'exception des jeunes.

Type 4 : élevages avec plus de 40 % d'animaux infectés et avec un titre sérologique élevé [10].

↓ Tableau III

➤ RELATIONS ENTRE LES RÉSULTATS SÉROLOGIQUES DES SUJETS DES ÉLEVAGES INVESTIGUÉS ET DE PROXIMITÉ

| Statut sérologique des sujets des élevages voisins | Élevage investigué avec au moins 1 sujet séropositif | | Élevage investigué où tous les sujets sont séronégatifs | | TOTAL | |
|--|--|---------|---|---------|-------|---------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Séropositifs | 10 | (34,5) | 2 | (20,0) | 12 | (30,8) |
| Séronégatifs | 19 | (65,5) | 8 | (80,0) | 27 | (69,2) |
| Total | 29 | (100,0) | 10 | (100,0) | 39 | (100,0) |

Lecture : deux catégories d'élevages ont été définies à partir des résultats sérologiques des sujets travaillant dans les élevages investigués (n = 79 au total) : élevage comportant au moins 1 sujet séropositif (car tous les professionnels d'un même élevage n'ont pas le même statut sérologique) et élevage comportant uniquement des sujets séronégatifs. Les sujets des élevages voisins correspondants à ces derniers (n = 39 au total) ont été classés en fonction de leur résultat sérologique dans l'une de ces catégories, selon qu'ils travaillaient à proximité de l'un ou l'autre de ce type d'élevage. Ainsi, parmi les 39 sujets d'élevages voisins inclus, 10 étaient séropositifs et travaillaient à proximité d'un élevage dans lequel au moins un sujet était séropositif et 8 étaient séronégatifs et à proximité d'un élevage où tous les sujets étaient séronégatifs.

Fièvre Q : étude de séroprévalence chez des professionnels d'élevage de petits ruminants dans le sud-est de la France

↓ Tableau IV

> LISTE DES VARIABLES RETENUES DANS L'ANALYSE MULTIVARIÉE (P < 0,10)

| | | Séronégatifs | | Séropositifs | | p |
|--|----------------------------------|--------------|--------|--------------|--------|-------|
| | | n | % | n | % | |
| Sexe | Homme | 36 | (52,2) | 33 | (47,8) | 0,03 |
| | Femme | 40 | (70,2) | 17 | (29,8) | |
| Habitat sur le lieu d'exploitation | Oui | 58 | (57,4) | 43 | (42,6) | 0,05 |
| | Non | 18 | (72,0) | 7 | (28,0) | |
| Nombre d'élevages à proximité | Moyenne | 2,5 | | 1,8 | | 0,02 |
| | Écart-type | 1,3 | | 1,2 | | |
| Conduite de l'élevage caprin en système intensif | Oui | 2 | (28,6) | 5 | (71,4) | 0,03 |
| | Non | 58 | (63,0) | 34 | (37,0) | |
| Conduite de l'élevage bovin en sédentaire | Oui | 2 | (25,0) | 6 | (75,0) | 0,04 |
| | Non | 25 | (62,5) | 15 | (37,5) | |
| Renouvellement de l'élevage dans la dernière année : nombre d'élèves | Moyenne | 67,3 | | 125,0 | | 0,04 |
| | Écart-type | 180,9 | | 319,7 | | |
| Mode de reproduction | Naturelle | 68 | (63,0) | 40 | (37,0) | 0,002 |
| | Insémination | 4 | (40,0) | 8 | (60,0) | |
| Mises bas dans le bâtiment | Oui | 73 | (63,5) | 42 | (36,5) | 0,008 |
| | Non | 3 | (27,3) | 8 | (72,7) | |
| Incinération des produits de mises bas | Oui | 4 | (80,0) | 1 | (20,0) | 0,09 |
| | Non | 72 | (59,5) | 49 | (40,5) | |
| Curage du bâtiment | Jamais | 29 | (65,9) | 15 | (34,1) | 0,66 |
| | 12 derniers mois | 33 | (67,3) | 16 | (32,7) | |
| | 12 derniers mois et dernier mois | 14 | (42,4) | 19 | (57,6) | |
| Manipulation du fumier | Jamais | 29 | (70,7) | 12 | (29,3) | 0,43 |
| | 12 derniers mois | 25 | (58,1) | 18 | (41,9) | |
| | 12 derniers mois et dernier mois | 22 | (52,4) | 20 | (47,6) | |
| Aide à la mise bas | Jamais | 15 | (68,2) | 7 | (31,8) | 0,81 |
| | 12 derniers mois | 43 | (64,2) | 24 | (35,8) | |
| | 12 derniers mois et dernier mois | 18 | (48,6) | 19 | (51,4) | |
| Port de gants lors des mises bas | Oui | 22 | (46,8) | 25 | (53,2) | 0,04 |
| | Non | 39 | (68,4) | 18 | (31,6) | |
| Soins vétérinaires | Jamais | 19 | (76,0) | 6 | (24,0) | 0,60 |
| | 12 derniers mois | 27 | (67,5) | 13 | (32,5) | |
| | 12 derniers mois et dernier mois | 30 | (49,2) | 31 | (50,8) | |
| Autres soins | Jamais | 34 | (72,3) | 13 | (27,7) | 0,14 |
| | 12 derniers mois | 19 | (59,4) | 13 | (40,6) | |
| | 12 derniers mois et dernier mois | 23 | (48,9) | 24 | (51,1) | |
| Traite | Jamais | 35 | (68,6) | 16 | (31,4) | 0,08 |
| | 12 derniers mois | 2 | (28,6) | 5 | (71,4) | |
| | 12 derniers mois et dernier mois | 39 | (57,4) | 29 | (42,6) | |

associées à la séropositivité : la pratique de l'élevage sédentaire de bovins ($p = 0,0004$), un nombre plus élevé d'élèves introduits lors du renouvellement de l'élevage dans la dernière année ($p = 0,0005$), la réalisation de soins courants autres que vétérinaires si ces tâches sont pratiquées de manière habituelle, c'est-à-dire lors des 12 derniers et du dernier mois ($p = 0,04$), la pratique des mises bas en dehors de bâtiment (proportion de sujets séropositifs moins élevée lorsque les mises bas se font dans le bâtiment ; $p = 0,0019$), le port de gants lors des mises bas ($p = 0,02$). Concernant ce dernier point, le port de gants révèle un comportement de prévention vis-à-vis d'une tâche à risque bien identifiée par le professionnel.

DISCUSSION

La séroprévalence de la fièvre Q chez les professionnels exposés estimée dans cette étude est élevée (39,7 %) et confirme la situation endémique de la fièvre Q dans les élevages de petits ruminants du sud-est de la France.

Des études de séroprévalence ont été menées en population générale et en milieu professionnel dans de nombreux pays. Les résultats varient considérablement, mais les différences observées doivent être interprétées avec précaution car celles-ci peuvent être liées aux méthodes sérologiques utilisées : type de test (fixation du complément, ELISA – *enzyme-linked immunosorbent assay* –, immunofluorescence indirecte...), nature de l'antigène utilisé, seuil de positivité retenu. Les études ne sont pas comparables entre elles non plus si le contexte épidémiologique diffère (investigations en cas d'épidémies humaines ou d'avortements chez

les animaux, screening non orienté) ou si la taille d'échantillon est différente.

En France, des enquêtes séro-épidémiologiques ont rapporté une séroprévalence en population générale variant de 5 à 8 % à Marseille [13, 14] et une prévalence plus élevée en zone rurale, notamment dans les zones agricoles où l'élevage ovin et caprin est prédominant : 4 % en Côte-d'Or, 8 % en Charente et 30 % dans un village des Alpes [15 à 17]. Des prévalences encore bien supérieures ont été relevées pour les professions à risque : 33 % pour les éleveurs de bovins et d'ovins et 30 % pour les employés à la sous-traitance des produits d'origine animale, en lainerie ou en abattoir en Charente, 36 % en Côte-d'Or pour les éleveurs présentant des conditions particulières d'exposition (avortement bovin ou membre de l'entourage séropositif pour la fièvre Q), 37 % chez des professionnels d'élevages caprins et 25 % chez des vétérinaires situés dans le centre de la France [18].

En Europe, les études conduites auprès d'éleveurs entre 1970 et 2010 montrent une séroprévalence variant de 3 % (Danemark) à plus de 70 % (Italie, Pays-Bas) [19, 20]. D'autres groupes professionnels exposés, comme les vétérinaires, ont été étudiés, chez lesquels une séroprévalence variant de 11 % en Espagne à 84 % aux Pays-Bas a été rapportée.

L'étude présente retrouve une séroprévalence moins élevée dans le département 1, alors que la circulation de *C. burnetii* était considérée comme plus importante d'après les données d'investigations vétérinaires en 2009 (sérologies et niveau d'excrétion de la bactérie) par rapport au département 2. Parallèlement, le statut sérologique des professionnels des élevages caprins vis-à-vis de la fièvre Q n'était pas

associé à la typologie d'infection des élevages. L'hypothèse du lien entre la séropositivité des sujets exposés et la typologie d'élevage correspondant au niveau d'exposition le plus élevé (profil d'élevage de type 4) n'a pas été confirmée.

Cependant, une des limites de l'étude est liée au décalage dans le temps des prélèvements animaux (2008-2009) et humains (2010). L'étude vétérinaire avait montré, en effet, que l'évolution d'un profil d'infection d'un élevage à l'autre pouvait être rapide (un troupeau avec 5 % d'animaux positifs (type 2) pouvait passer vers un type 4 en deux ans) mais que le profil de type 4 pouvait persister pendant plusieurs années.

Il semble donc que pour les professionnels d'élevage, dont l'exposition à *C. burnetii* est régulière et ancienne, la sérologie ne peut être retenue comme un bon marqueur biologique d'exposition. Par conséquent, face au constat d'une séro-négativité chez certains professionnels d'élevage exposés depuis longue date en zone endémique et notamment dans des élevages où la circulation de *C. burnetii* est considérée comme importante (typologie de l'élevage dite à risque élevé) et restant asymptomatiques, se pose alors l'hypothèse d'une disparition de l'immunité humorale et du maintien d'une immunoprotection *via* une immunité cellulaire spécifique. Cette hypothèse est renforcée par l'absence de corrélation observée dans cette étude entre l'âge ou l'ancienneté professionnelle avec le statut sérologique. Les 2 cas de fièvre Q aiguë sont survenus dans le département 2 chez des sujets récents dans leur poste et la filière (ancienneté de 2 ans). Sachant que l'élevage caprin est d'introduction assez récente dans ce département (nouveaux installés, élevage biologique), ces

Fièvre Q : étude de séroprévalence chez des professionnels d'élevage de petits ruminants dans le sud-est de la France

élevages pourraient être considérés comme plus naïfs vis-à-vis de la fièvre Q et plus à risque d'infection pour les éleveurs du fait d'une exposition à des quantités massives de *Coxiella* lors des nombreux avortements qui caractérisent ces élevages en cas d'infection.

En analyse univariée, des facteurs professionnels ont été associés significativement à la séropositivité vis-à-vis de la fièvre Q, comme cela avait été retrouvé dans d'autres études : il s'agit du sexe, du curage du bâtiment, de la manipulation du fumier, des soins vétérinaires et des soins courants auprès des animaux. En revanche, l'aide à la mise bas ou la manipulation de placenta et d'avortons ne sont pas relevées comme facteurs de risque de séropositivité. Ils restent néanmoins connus comme les principales tâches exposantes au risque de fièvre Q active.

Il existe une prédominance masculine parmi les sujets séropositifs vis-à-vis de la fièvre Q, comme dans les études séro-épidémiologiques sur la fièvre Q en général, mais de façon moindre. Les cas de fièvre Q maladie n'ont touché que des hommes. Les postes en élevage restent majoritairement masculins, surtout quand ils comprennent des contraintes physiques comme les mises bas, les manipulations d'animaux ou les tâches de curage ou nettoyage des bâtiments. Les femmes se chargent en général des tâches de gestion administrative ou encore celles liées à la traite, qui sont moins exposantes à la transmission de *C. burnetii*.

Parmi les tâches exposantes, les soins vétérinaires (gestes invasifs, traitement des mammites...) et les soins courants (tonte, parage...) nécessitent une contention de l'animal responsable le plus souvent d'une mise en suspension de

poussières, pouvant être contaminées. L'exposition est dans ce cas majorée par le contact étroit avec l'animal, avec un inoculum respiratoire de poussière contaminée plus important. De même, une séroprévalence élevée est retrouvée chez les vétérinaires dans les différentes études. Elle a été de 7 % pour les pareurs dans une étude menée au Danemark (vs 2 % pour les inséminateurs et 3 % pour les éleveurs). L'influence de la manipulation du fumier, contaminé par les déjections animales, ou encore la quantité de fumier réalisée dans une exploitation, a été retrouvée comme facteur de risque dans plusieurs études [16].

En analyse multivariée, parmi les tâches exposantes, l'association entre la réalisation des soins courants aux animaux, le curage et la séropositivité a été confirmée. Par contre, le contact avec le fumier n'y apparaissait plus comme facteur de risque de transmission de *Coxiella*. Une étude de survie de la bactérie dans le fumier de caprins a montré en effet un temps de réduction décimale court, ce qui pourrait en partie expliquer ce résultat [21]. Ces observations rejoignent celles de l'étude récente menée aux Pays-Bas [20].

Quant aux autres facteurs d'exposition associés à la séropositivité des éleveurs en analyse multivariée :

- la pratique associée d'élevage sédentaire de bovins s'explique difficilement. Une analyse complémentaire incluant un plus grand nombre de professionnels travaillant au contact de bovins est nécessaire pour confirmer ce résultat. Néanmoins, se posent les questions d'une immunogénicité variable selon les souches de *C. burnetii* circulant en élevage bovins et en élevage ovins ou caprins, leurs degrés

de virulence et leurs capacités de résistance environnementales ;

- le nombre d'élèves (agnelles, chevrettes) introduites lors du renouvellement de l'élevage dans la dernière année augmente le risque de séropositivité pour les professionnels exposés. Une des hypothèses serait une excrétion plus importante chez les jeunes animaux (l'infection récente semble associée à une excrétion élevée [9]) ou la redynamisation d'une infection par ces nouveaux animaux lors d'une introduction importante en masse par rapport à la taille de l'élevage ;

- la pratique de mise bas en bâtiment diminue le risque de séropositivité. Le fait qu'elles soient réalisées en milieu fermé apparaît comme un facteur protecteur vis-à-vis de la séropositivité, la dispersion aérienne de *Coxiella* étant par conséquent plus limitée, à l'abri du vent ;

- le port de gants lors des mises bas est associé à la séropositivité vis-à-vis de la fièvre Q. Ce résultat confirme qu'il s'agit d'un moyen de protection inadapté contre la transmission de *C. burnetii* qui est essentiellement respiratoire.

Alors qu'une étude lors de l'épidémie aux Pays-Bas a mis en évidence que le risque d'infection était plus important pour la population générale environnante dans un rayon de 5 km du point source d'infection [20], il n'a pas été observé, dans l'étude actuelle, d'association entre le statut sérologique des éleveurs des élevages caprins et le statut sérologique des éleveurs d'exploitations situées dans un rayon de 2 km. L'analyse spatiale reste néanmoins toujours délicate car le point de source n'est pas unique.

CONCLUSION

Cette étude sur la fièvre Q en milieu exposé rapporte une séroprévalence considérée comme élevée chez des professionnels d'élevage de petits ruminants dans une région endémique. Le risque de séropositivité n'est pas associé à la typologie d'élevage à risque pour l'homme, définie selon des critères biologiques vétérinaires, c'est-à-dire avec un niveau de circulation de *Coxiella* élevé dans le troupeau. Néanmoins, il convient d'émettre des réserves sur le délai entre les 2 études et une observation longitudinale de plusieurs années serait nécessaire pour consolider l'interprétation. Les tâches qui constituent un facteur de risque de séropositivité sont le curage des locaux et les soins aux animaux, mais pas la participation aux mises bas comme il pouvait être attendu.

Outre le fait que cette étude n'a pas mis en évidence de sur-risque d'infection active dans ce contexte d'exposition professionnelle, elle indique que dans un contexte endémo-épidémique de fièvre Q, la sérologie ne peut pas être retenue comme un bon marqueur d'exposition pour les professionnels d'élevage de petits ruminants quand ils sont exposés de façon régulière et de longue date.

Cette étude soulève également la question de la relation entre la nature de l'exposition à *C. burnetii* (quantité d'inoculum infectant et fréquence, type de souches, type d'élevage) et l'expression de l'infection chez l'hôte.

Compte tenu du manque de données comparatives concernant la séroprévalence en milieu professionnel exposé, à partir de méthodes identiques, notamment en ce qui concerne les tests diagnos-

tiques et les critères de positivité retenus, des études séro-épidémiologiques complémentaires devraient être menées dans d'autres zones endémiques géographiques pour le même type d'élevage, mais également dans d'autres secteurs d'élevage.

La réponse immunitaire chez l'hôte infecté et le mécanisme d'immunoprotection (évolution de l'immunité humorale et à médiation cellulaire spécifique) chez des sujets régulièrement exposés devraient être davantage investigués. Des études sur la réaction immunitaire chez des individus naturellement ou expérimentalement infectés ont suggéré que l'immunité cellulaire et la synthèse d'interféron gamma sont essentielles pour le contrôle de l'infection à *C. burnetii*, tandis que l'immunité humorale est capable d'accélérer le processus.

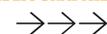
POINTS À RETENIR

- Dans le sud-est de la France, la séroprévalence vis-à-vis de *Coxiella burnetii* est élevée chez les professionnels d'élevage de petits ruminants.
- La sérologie peut être négative chez des professionnels d'élevage exposés intensément et depuis longue date. Elle ne peut être retenue comme un marqueur biologique formel d'exposition en zone endémique.
- L'indication de la sérologie reste limitée au diagnostic de la fièvre Q en présence de signes cliniques, chez les sujets ne présentant pas de facteurs de risque de complications.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | ROEST HI, TILBURG JJ, VAN DER HOEK W, VELLEMA P ET AL. - The Q fever epidemic in The Netherlands: history, onset, response and reflection. *Epidemiol Infect.* 2011 ; 139 (1) : 1-12.
- 2 | HELLENBRAND W, BREUER T, PETERSEN L - Changing epidemiology of Q fever in Germany, 1947-1999. *Emerg Infect Dis.* 2001 ; 7 (5) : 789-96.
- 3 | FRANKEL D, RICHEL H, RENVOISÉ A, RAOULT D - Q fever in France, 1985-2009. *Emerg Infect Dis.* 2011 ; 17 (3) : 350-56.
- 4 | CARRIERE MP, TISSOT-DUPONT H, REY D, BROUSSE P 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.
- 5 | REY S, VIANNEZ-GAIDE AM, SAVIUC P, VAILLANT V ET AL. - Investigation sur des cas groupés de fièvre Q. Montoison (Drôme). Saint-Maurice : INVS ; 2003 : 44 p.
- 6 | REY S, DENNETIERE G, ROUSSET E, AUBERT M ET AL. - Epidémie de fièvre Q dans la vallée de Chamonix (Haute-Savoie). Juin-septembre 2002. Saint-Maurice : InVS ; 2005 : 68 p.
- 7 | GOIRAND L, KING L, COLARDELLE C, DUQUESNE V ET AL. - Investigation de cas groupés de fièvre Q. Florac, 2007. Saint-Maurice : INVS ; 2009 : 72 p.
- 8 | PETER O, DUPUIS G - Suivi sérologique à long terme d'une population atteinte de fièvre Q. *Méd Hyg.* 1994, 52 (2015) : 434-40.
- 9 | DE CREMOUX R, ROUSSET E, TOURATIER A, AUDUSSEAU G ET AL. - *Coxiella burnetii* vaginal shedding and antibody responses in dairy goat herds in a context of clinical Q fever outbreaks. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012 ; 64 (1) : 120-22.
- 10 | DUBUC-FORFAIT C, ROUSSET E, CHAMPION JL, MAROIS M ET AL. - Démarche d'appréciation du risque d'excrétion de *Coxiella burnetii* dans les troupeaux caprins laitiers dans le sud-est de la France. *Epidémiol. Santé Anim.* 2009 ; 55 : 117-36.

SUITE DE LA BIBLIOGRAPHIE



Fièvre Q : étude de séroprévalence chez des professionnels d'élevage de petits ruminants dans le sud-est de la France

- 11 | CHAILLON A, BIND JL, DELAVAL J, HAGUENOER K ET AL. - Aspects épidémiologiques de la fièvre Q humaine en Indre-et-Loire entre 2003 et 2005 et confrontation à la fièvre Q caprine. *Méd Mal Infect.* 2008 ; 38 (4) : 215-24.
- 12 | MILLION M, LEPIDI H, RAOULT D - Fièvre Q : actualités diagnostiques et thérapeutiques. *Méd Mal Infect.* 2009 ; 39 (2) : 82-94.
- 13 | RAOULT D, TOGA B, CHAUDET H, CHICHE-PORTICHE C - *Rickettsial* antibody in southern France: antibodies to *Rickettsia conorii* and *Coxiella burnetii* among urban, suburban and semi-rural blood donors. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1987 ; 81 (1) : 80-81.
- 14 | TISSOT DUPONT H, RAOULT D, BROUQUI P, JANBON F ET AL. - Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med.* 1992 ; 93 (4) : 427-34.
- 15 | CHAVANET P, PECHINOT A, NUSSBAUM C, PORTIER H - Enquête sérologique et épidémiologique sur la fièvre Q. *Méd Mal Infect.* 1983 ; 13 (4) : 207-11.
- 16 | DINDINNAUD G, VAILLANT V, CISSE MF, AGIUS G ET AL. - Enquête séro-épidémiologique de la fièvre Q en Charente. *Méd Mal Infect.* 1990 ; 20 (11) : 546-50.
- 17 | BRU JP, STAHL JP, GAILLAT J, FAVIER A ET AL. - Enquête épidémiologique de la fièvre Q dans une commune rurale. *Lyon Méd.* 1983 ; 249 : 459-61.
- 18 | THIBON M, VILLIERS V, SOUQUE P, DAUTRY-VARSAT A ET AL. - High incidence of *Coxiella burnetii* markers in a rural population in France. *Eur J Epidemiol.* 1996 ; 12 (5) : 509-13.
- 19 | Risk assessment on Q fever. Technical report. ECDC, 2010 (http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1005_TER_Risk_Assessment_Qfever.pdf).
- 20 | SCHIMMER B, LENFERINK A, SCHNEEBERGER P, AANGENEND H ET AL. - Seroprevalence and risk factors for *Coxiella burnetii* (Q Fever) seropositivity in dairy goat farmers' households in The Netherlands, 2009–2010. *PLoS One.* 2012 ; 7 (7) : e42364.
- 21 | ROEST HJ, DINKLA A, VAN ROTTERDAM B, DE BRUIN A ET AL. - Survival of *Coxiella burnetii* in goat manure. Final report. Government of the Netherlands, 2011 (www.rijksoverheid.nl/documenten-en-publicaties/rapporten/2011/07/14/overleving-van-coxiella-burnetii-in-geitenmest-eindrapportage.html).