



33^{èmes} Journées du Gericco 29 mars 2013

Fièvre Q & Animaux d'Élevage



Raphaël Guatteo, François Beaudeau

UMR 1300 Oniris-INRA BioEpAR

Biologie, Epidémiologie et Analyse de Risque
en Santé Animale





Pourquoi maîtriser l'infection des ruminants par *Coxiella burnetii* ?

Zoonose de répartition mondiale

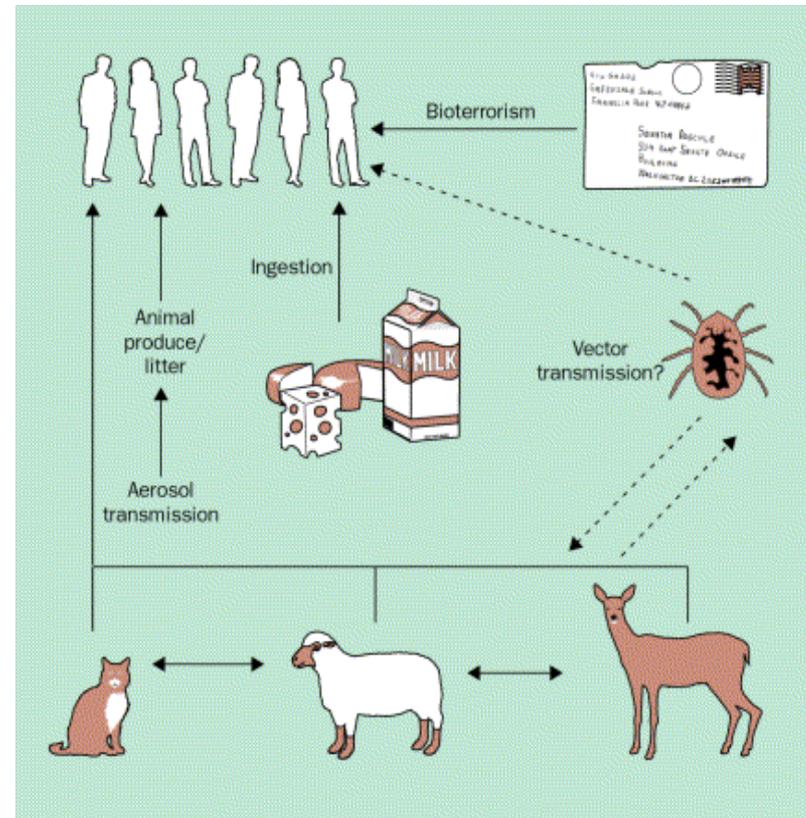
Mammifères

Oiseaux

Arthropodes

Ruminants

Source d'infection pour l'homme



Inhalation +++, Lait ?



Réglementation française depuis juin 2007

La définition de la **pasteurisation** du lait de la Fédération internationale de laiterie [Staal 1986], reprise par le Codex alimentarius [Anonyme 2003c], **fait référence à *C. burnetii*** (plus strict que *M.bovis* historiquement)

Note de Service DGAL/SDHA/N.97/N°8019 modifiée juin 2007

Fabricants de fromages au lait cru

Lait des animaux ayant avorté ne doit pas être utilisé

Le lait provenant des autres animaux peut être utilisé sans pasteurisation, sauf pour les éleveurs commercialisant le lait cru en l'état

Saisine Anses 2010-SA-0043,

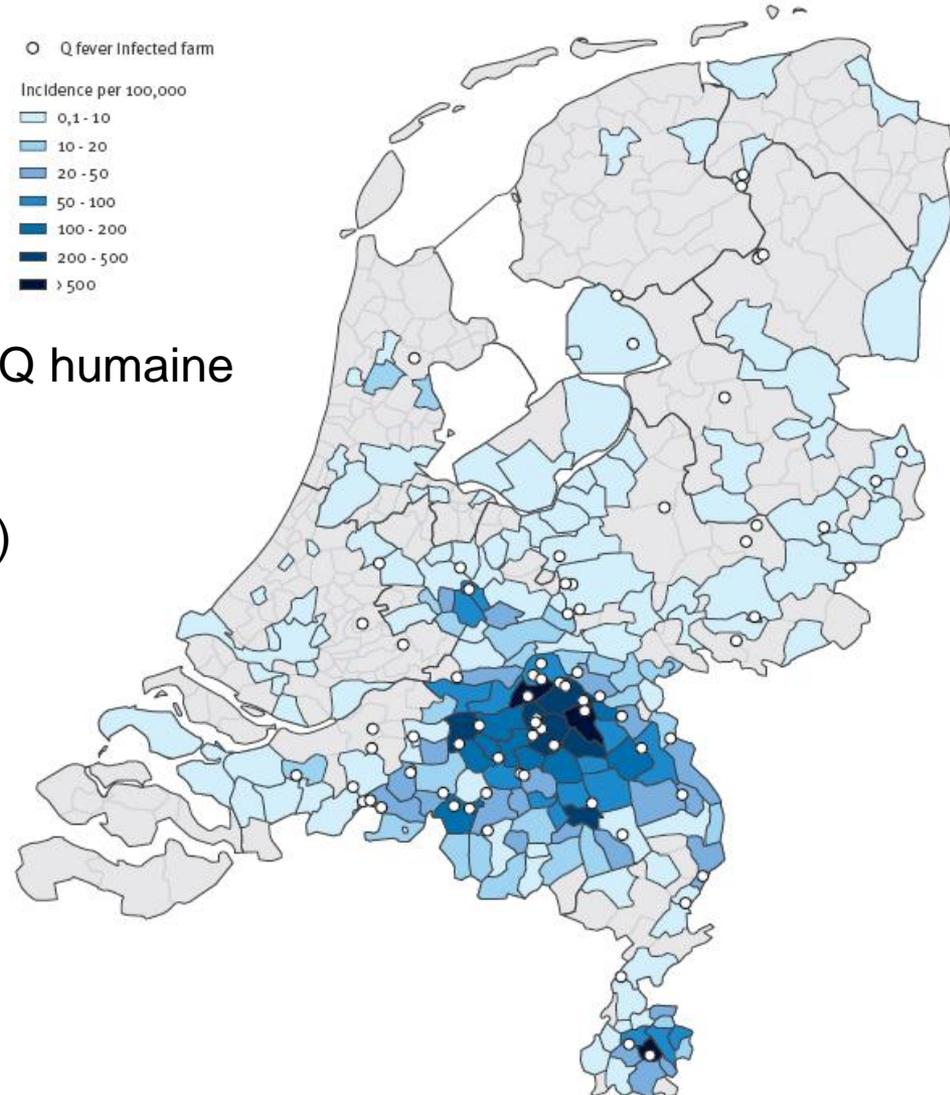
le **risque de maladie lié à l'ingestion de lait cru** et de produits dérivés issus de ruminants infectés par *C. burnetii* peut être considéré comme « **nul à quasi nul** » (soit 0 à 1 sur une échelle de 10 niveaux) pour la population générale et « **minime** » (soit 2 sur une échelle de 10 niveaux) pour la population présentant des facteurs aggravants



Hot topic : Epidémie Récente Pays-Bas

FIGURE 2

Incidence of human Q fever by municipality (n=2,357) and locations of Q fever infected dairy goat and dairy sheep farms, the Netherlands, 2009



Fin 2009

- 2357 nouveaux cas de Fièvre Q humaine
- 60% de cas asymptomatiques
- 20% de cas nécessitant une hospitalisation (pneumonie ++)
- >15 M€

→Caprins +++

Mesures drastiques:

Détection via Lait Tank

Abattage femelles gestantes



En France ?

Brasparts (29)
2002 (env mars)
Élevage de
chèvres

Nordheim (67) en 2005 (juil-sept)
Élevage de **chèvres**

Chamonix
en 2002
(juin-oct)
Brebis

Banon (04) en 1987 (juin-sept.)
40 cas dans une institution hospitalière
Consommation de **produits laitiers non pasteurisés** et/ou contact avec des **chèvres**

Cholet
2009
Serum veau foetal

Florac
2008
Ovins

Montoisson (26)
2001 (oct - déc)
chèvres

Briançon (05) en 1996 (mars-juin)
29 cas habitant le village
Abattoir situé à proximité d'un hélicoptère en période d'abattage massif d'**agneaux** pour Paques

Hyperendémie autour « Etang de Berre » (13)
Chaque année depuis 1990 (mai-juin)
Incidence 5,4 fois plus élevée qu'à Marseille
Agnelage de printemps dans les plaines de la Crau

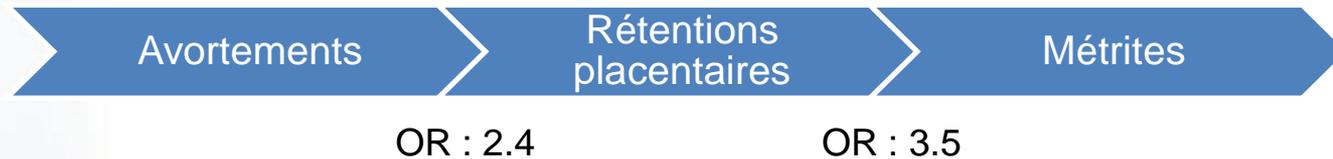
Enjeu de Santé Publique
&
Enjeu Médiatique



Coxiella burnetii, enjeu de santé animale

Fièvre Q chez les ruminants

- **Asymptomatique** le plus souvent
- **Troubles de la reproduction avérés** : **avortements** en fin de gestation
- Troubles de la reproduction suspectés fortement: **métrites, infertilité**



- **Mammites ? (vs simple excrétion)**
- **Différentes études rapportent séroprévalence plus forte dans des troupeaux avec problèmes de reproduction**
- **Troubles respiratoires (génisses notamment) ?**

Nombreux porteurs sains excréteurs



Coxiella burnetii, enjeu de santé animale

Circulation « fréquente » en élevage de bovins : a minima

Guatteo et al., 2010

	Animal	Troupeaux	Intra-trp
Bovins	20% [4-80]	37% [4-100]	25% [4-40]
Ovins & Caprins	15% [2-90]	25% [0-100]	40% [5-80]

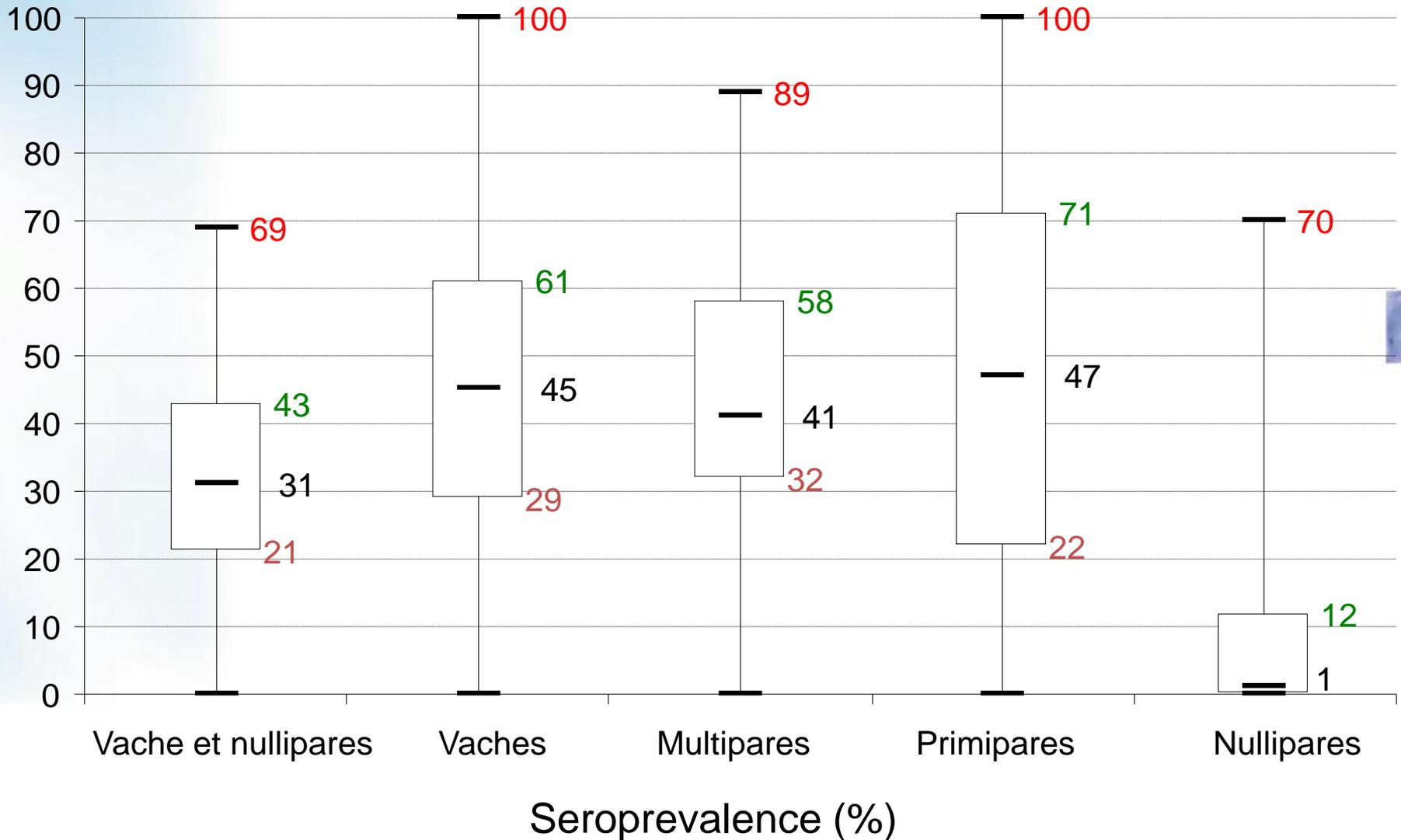
Mesure très imparfaite vis-à-vis risque sanitaire

Identification sources de matières virulentes ?



Prévalence intra-troupeau (n=93 troupeaux infectés)

Min : 0 Q1 Median Q3 Max





Fièvre Q ... Au final

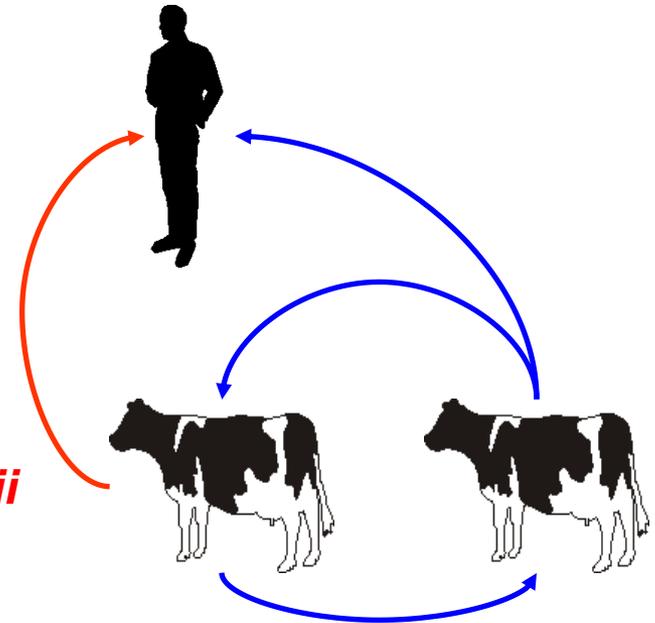
Enjeux de Santé Animale
Enjeux de Santé Publique
Enjeux pour la filière laitière



Réduction de l'excrétion de *Coxiella burnetii*



Limiter la transmission intra(inter) troupeau
Limiter le risque zoonotique
Satisfaction industrie laitière





Modalités de l'excrétion de *Coxiella burnetii* par les vaches laitières



Guatteo et al., 2007



Modalités de l'excrétion bactérienne

- Identifier les profils d'excrétion (PCR temps réel)

Lait (L), Mucus Vaginal (MV), Fèces (F)

- Quantifier leur importance relative
- Décrire d'éventuelles associations
- Décrire les variations de **charge** bactérienne
- **5 troupeaux** (au moins 1 PCR positive)
- **Absence mesure de maîtrise** médicale

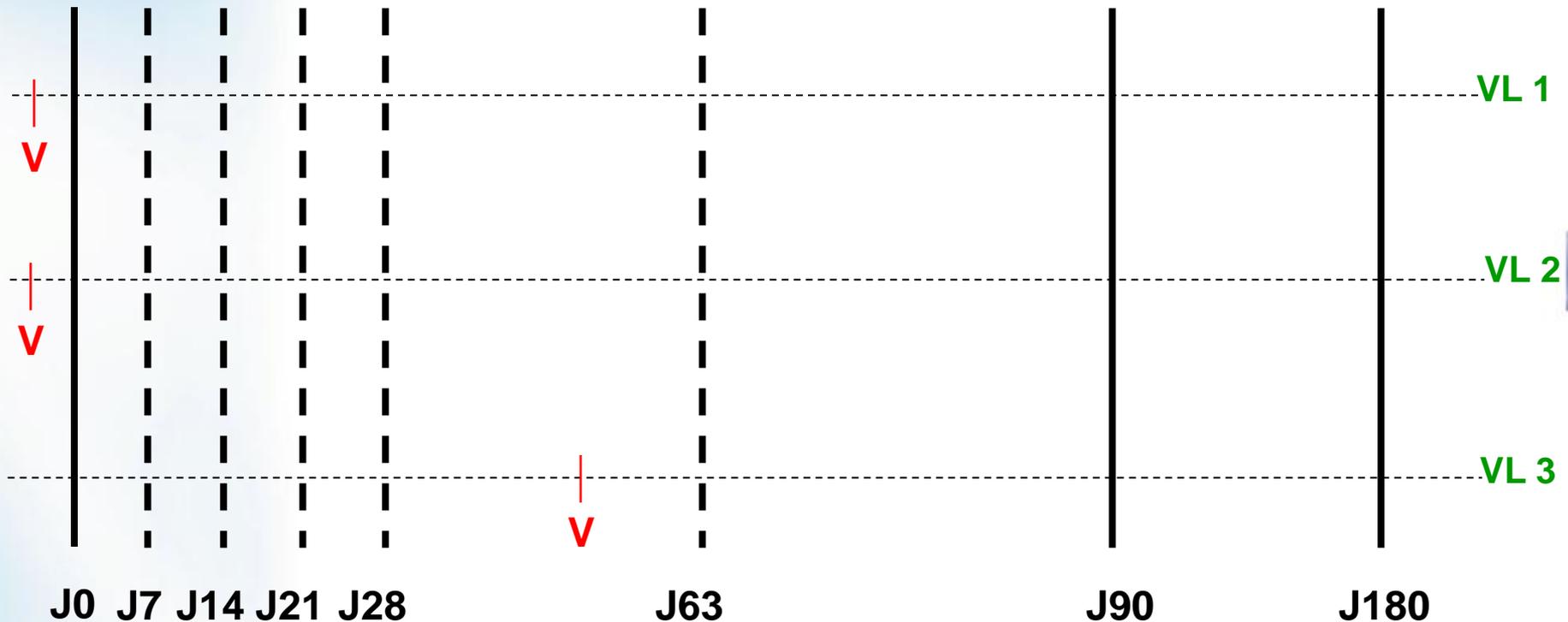
...en conditions d'élevage

dans le cadre d'un suivi longitudinal



Modalités de l'excrétion bactérienne

Matériels et méthodes

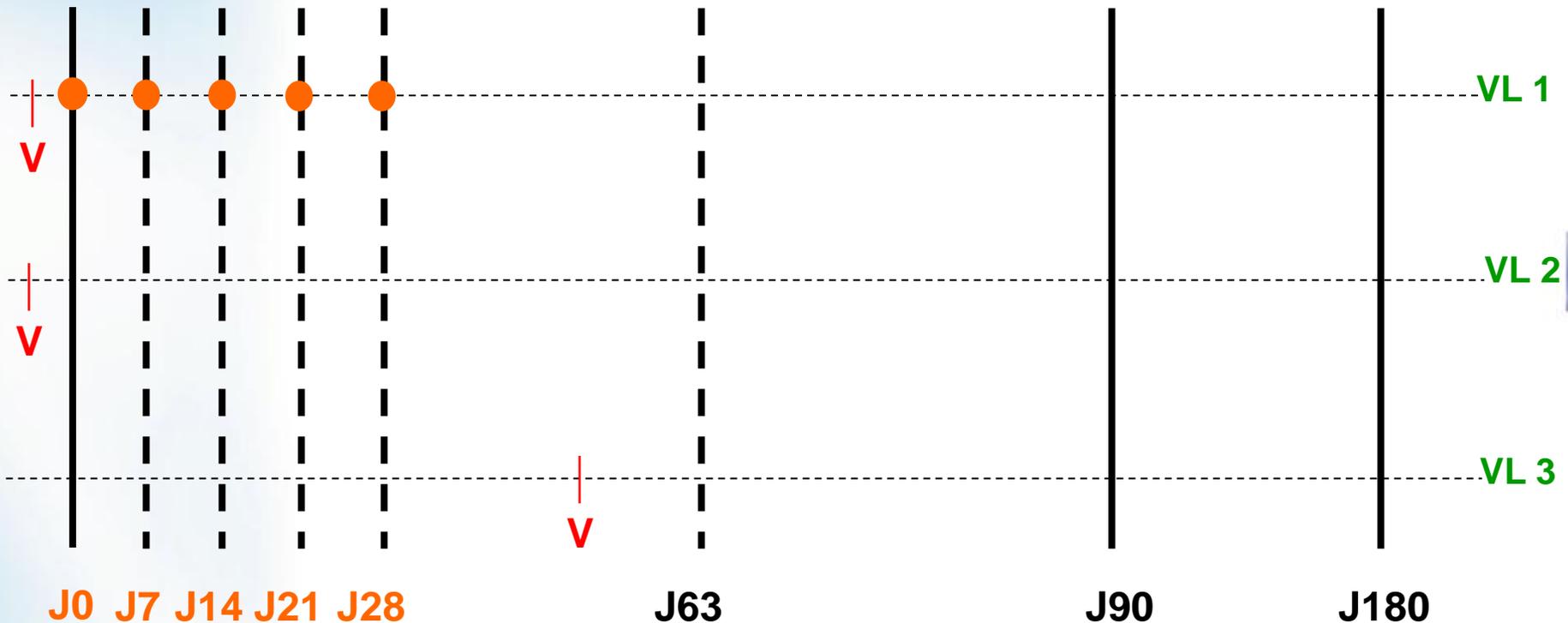


3 rythmes de prélèvements possibles



Modalités de l'excrétion bactérienne

Matériels et méthodes

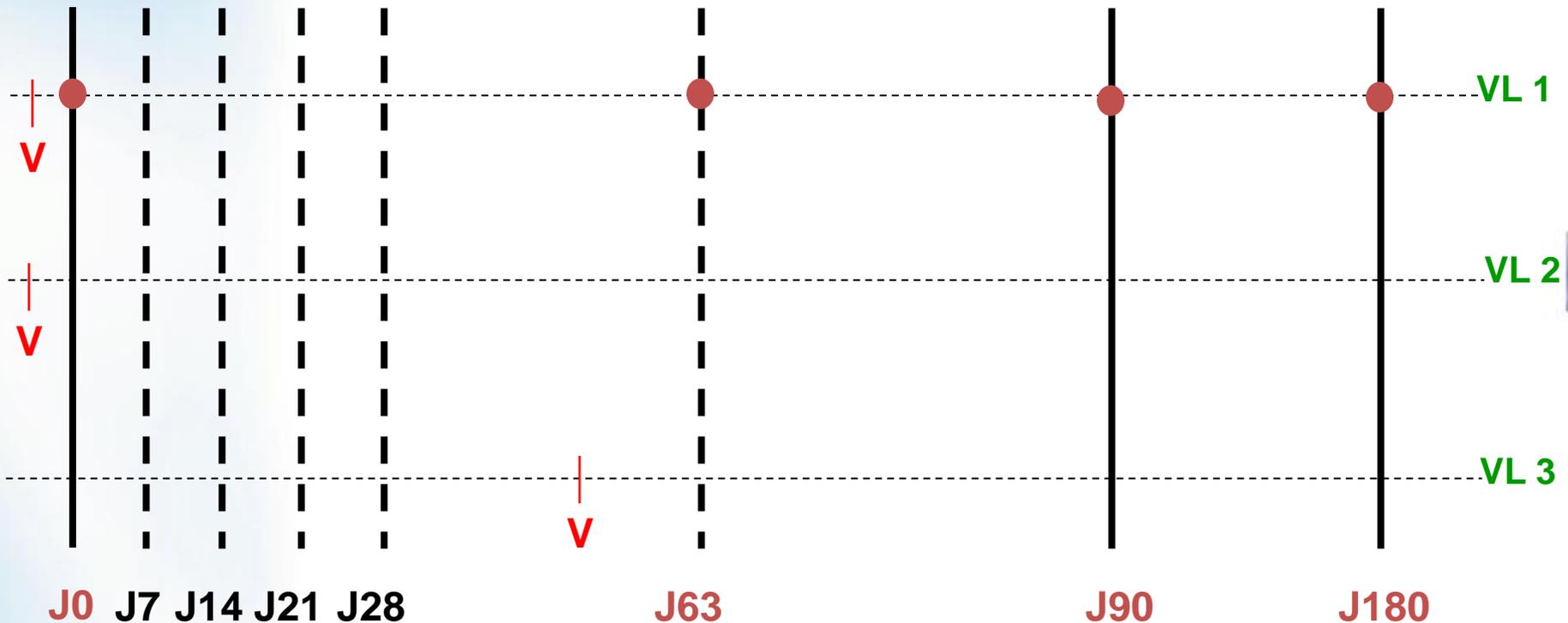


rythme hebdomadaire
cinétique court terme



Modalités de l'excrétion bactérienne

Matériels et méthodes

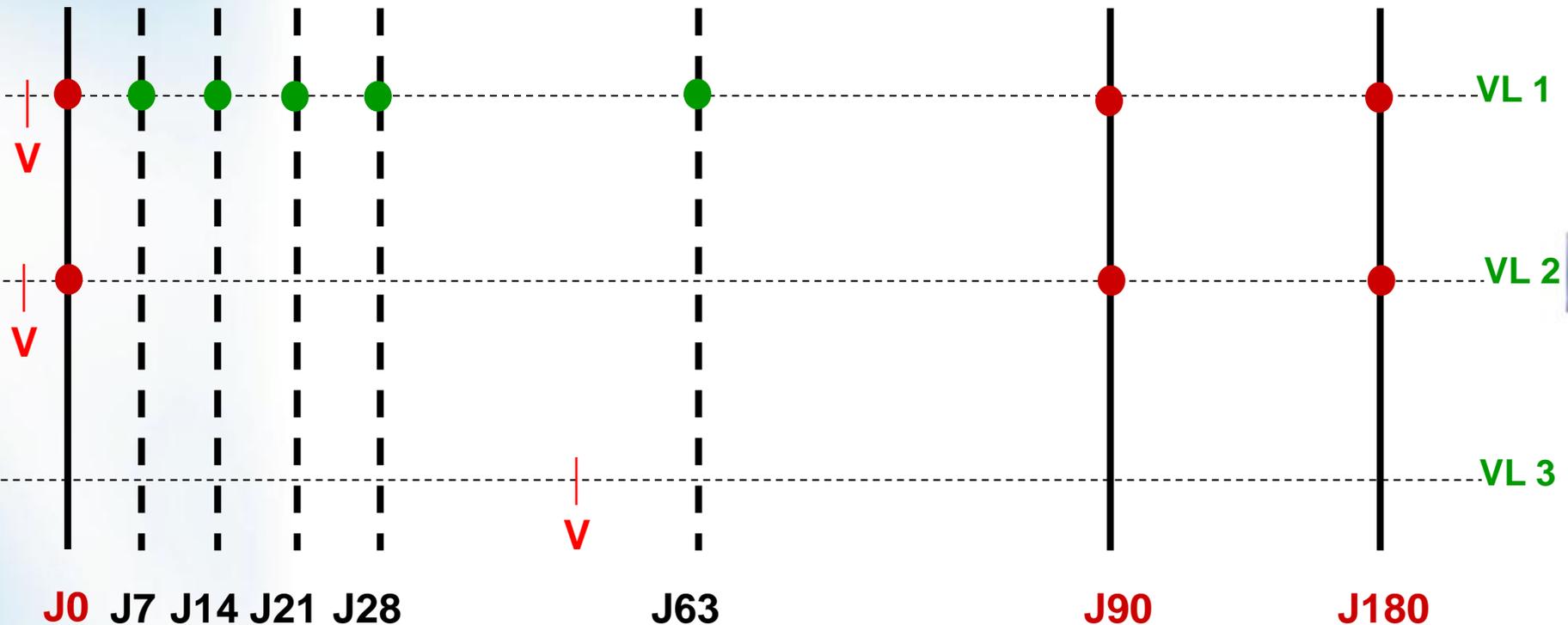


rythme mensuel
cinétique moyen terme



Modalités de l'excrétion bactérienne

Matériels et méthodes



rythme trimestriel

cinétique long terme (non présenté)



Modalités de l'excrétion bactérienne

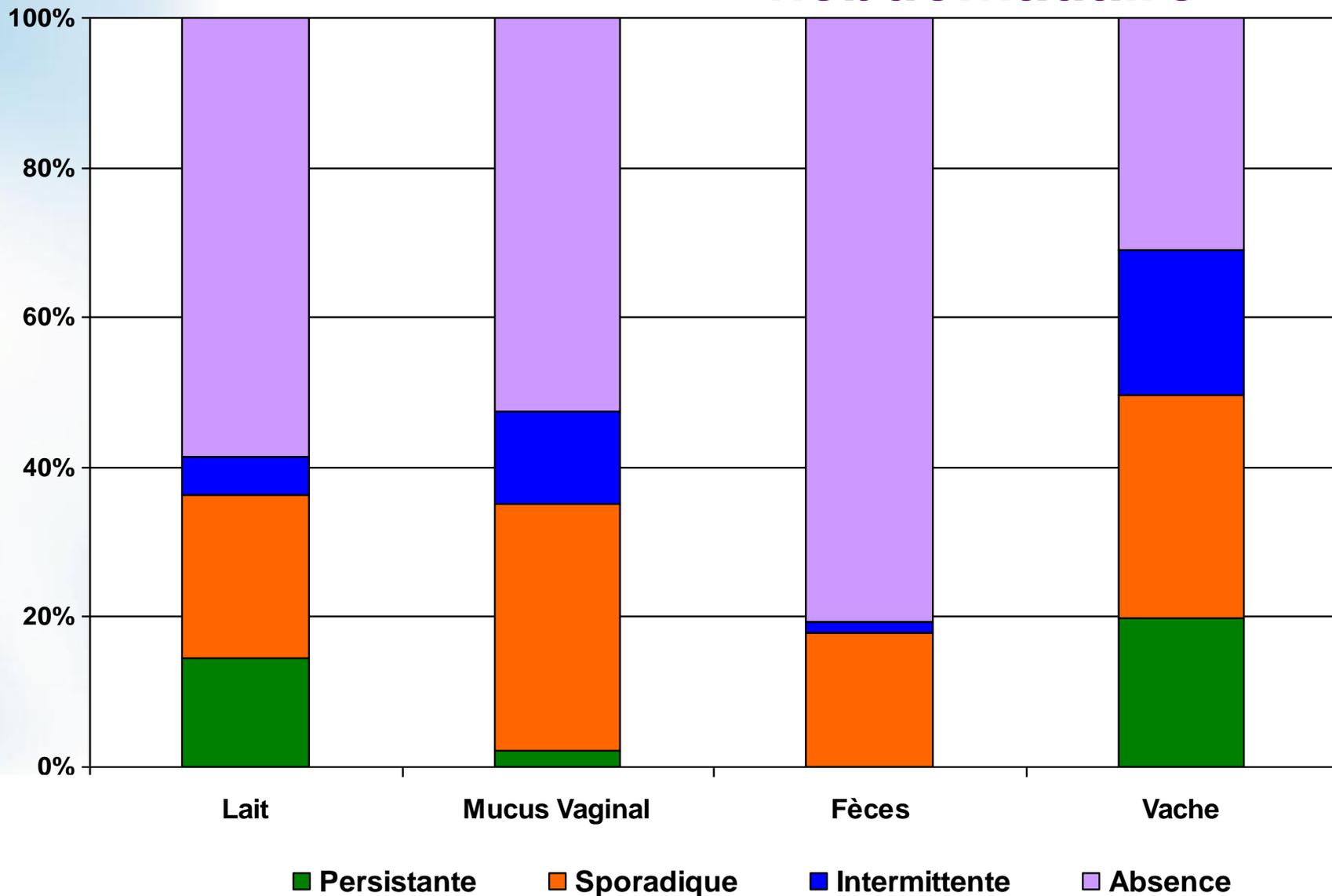
Matériels et Méthodes

Description des profils cinétiques d'excrétion

Profil d'excrétion	Définition (profil mensuel)	Exemple
Persistante	Au plus 1 résultat négatif	++++
Début	2 résultats positifs en fin de suivi	--++
Fin	2 résultats positifs en début de suivi	++--
Sporadique	1 seul résultat positif	-+--
Intermittente	Autre combinaison	-+--
Absence	Aucun résultat positif	----

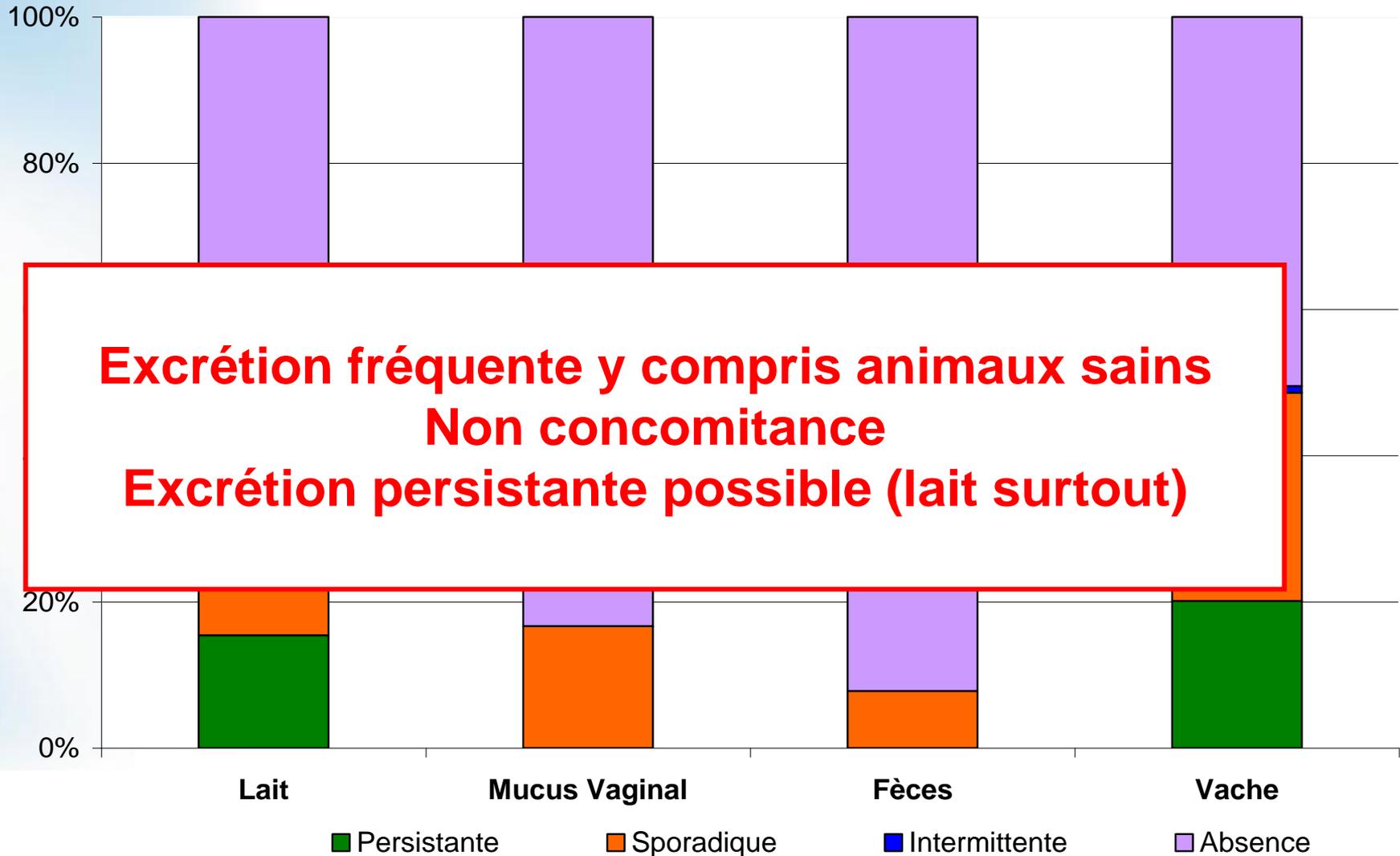


Modalités de l'excrétion bactérienne hebdomadaire





Modalités de l'excrétion bactérienne mensuelle





Modalités de diagnostic de la Fièvre Q

Exemple des avortements répétés





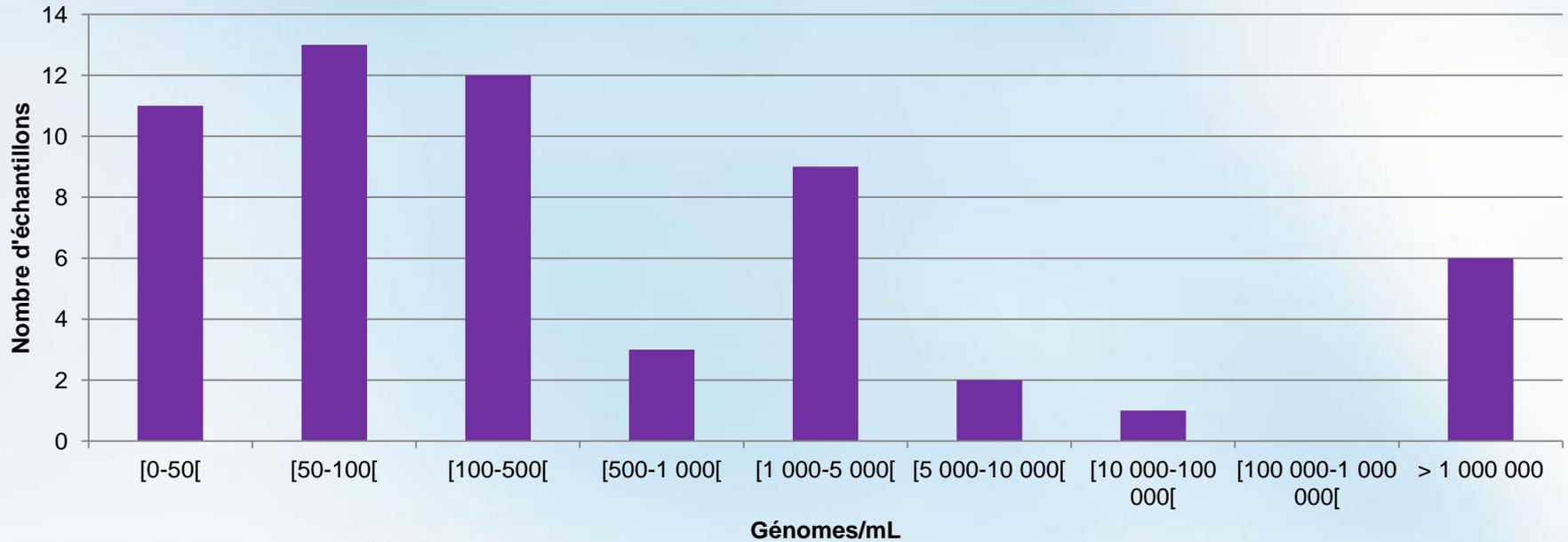
Un agent pathogène majeur

888 avortements analysés PCR multiplex (Ecouvilon vaginal ou encéphale avorton)
(Seule obligation en France : Brucellose)

Cibles	Total (%)
<i>Coxiella burnetii</i>	17.12
<i>Nesopora caninum</i>	10,02
<i>Chlamydophila abortus</i>	1.01
<i>Listeria monocytogenes</i>	1.46
<i>Salmonella</i> spp	4.17
<i>Leptospira</i> (pathogènes)	1.35
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	6.19
<i>Campylobacter</i> (ff, v)	0.34
BHV 4	1.69
Total	33.3



Focus FQ : Quantification : seuil ?



N=51 échantillons Gamme Ct : 8-40
Ct<30 : tous $>10^4$



Et la sérologie ?

Vache	J0	J0	Séroprévalence Intra-troupeau (%)
	Résultats PCR	ELISA LSI	
1	+	++	51
2	+	-	42
3	+	++	56
4	+	+	51
5	+	+	75
6	+	++	33
7	+	++	40
8	+	+	53
9	+	++	47
10	+	++	40
11	+	-	47
12	+	-	33
13	+	-	15

Manque de Sensibilité sérologie, intérêt échelle troupeau
Ou sur lot d'animaux à problèmes : meilleure VPP



Des résultats ... une interprétation

Vache ayant avorté < 8 jours

PCR + (seuil 10⁴)

PCR -

Séroprévalence > 50%
autres vaches à problème

Séroprévalence < 30%
autres vaches à problème

Séroprévalence 0%

Séroprévalence < 30%
autres vaches à problème

Séroprévalence > 60%
autres vaches à problème

**Avortements du
à *C. burnetii***

**Avortement récent
du à *C. burnetii***

**Avortements non
dus
à *C. burnetii***

**Faible
suspicion**

**Suspicion
modérée**

**Suites à
donner**

Rechercher d'autres
hypothèses pour les
autres avortements

Rechercher d'autres
hypothèses pour les
avortements

Rechercher d'autres
hypothèses pour
l'avortement et réaliser une
cinétique sérologique FQ

Réaliser systématiquement
une PCR FQ lors du
prochain avortement



Mesures de maîtrise de la Fièvre Q en élevage infecté





Introduction... Excrétion Bovins

Excrétion fréquente chez des **animaux malades et sains**

Pas de concomitance voies excrétion (Lait, Mucus Vaginal, Fèces) en l'absence de signes cliniques / avec signes cliniques ?

Excrétion vaginale à tout stade de lactation : **contrôle non centré uniquement autour de la parturition**

Excrétion fécale (même sporadique) : **considérer la litière comme une source de contamination**

Excrétion de *Coxiella* par des animaux sains : **contrôle nécessaire en l'absence de signes cliniques**

Efficacité des mesures de maîtrise ?



Alternatives aux mesures de maîtrise médicales ?



Alternatives aux mesures médicales

Identification des mesures de maîtrise

- Basée sur les connaissances sur l'**excrétion de *Coxiella***

Excrétion fécale (sporadique) : **litière = source de contamination**

Etude sur litière **Chèvre** (calcium cyanamide 0.6%) [*Arricau-Bouvery et al., 2001*]

Litière Bovins ≠ Litière Caprins : **extrapolation?**

Limites méthodologiques

- Echantillon : représentatif de l'environnement
- Efficacité sur la viabilité de *Coxiella* : rT-PCR: non disponible

Aujourd'hui : Eviter l'épandage lorsque vent +++



Alternatives aux mesures médicales

Identification des mesures de maîtrise

- Basée sur les connaissances sur l'**excrétion de *Coxiella***

Excrétion fréquente, chez vaches **saines** et **malades**

Mesures centrées sur vaches **avortées ET** vaches **péri-parturientes**

- **Destruction** des placentas et des avortons
- Séparation des vaches au vêlage : box de vêlage
- Nettoyage et désinfection du box après chaque vêlage (karsher : générateurs d'aérosols ?)

Aujourd'hui : box de vêlage, hygiène du box de vêlage (non spécifique) et information personnes à risque



Quid de la vaccination ?



Et la vaccination ?

- Vaccins varient selon la phase utilisée de ***C. burnetii***
- Vaccins **Phase I et Phase II**
- Phase I étant supposé > Phase II

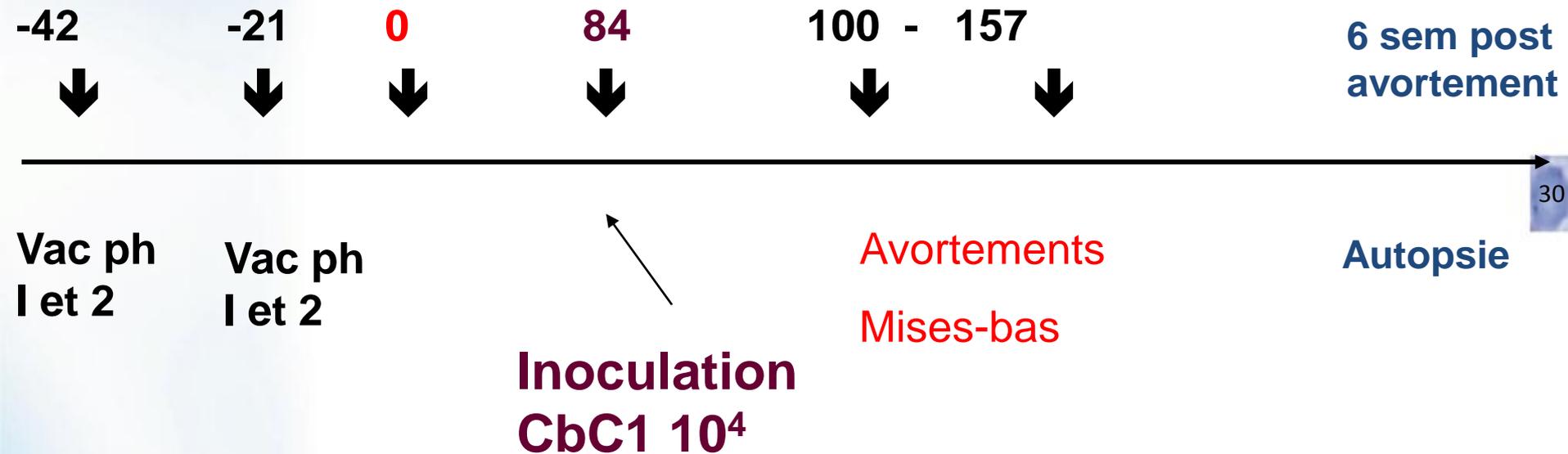


Prévention des signes cliniques

[Arricau-Bouvery et al., 2005, Vaccine]

Etude expérimentale Chèvres

Lutte



Groupe Non Vaccinés 12 Chèvres

Groupe Vaccinés Phase II 15 Chèvres

Groupe Vacciné Phase I group 16 Chèvres



Prévention des signes cliniques

[Arricau-Bouvery et al., 2005, Vaccine]

Etude expérimentale Chèvres

Vaccine	Vaccination scheme			
	not challenged	phase I	phase II	not vaccinated
Number of goats	27	16	15	12
Duration of gestation (days) ^{ab}	150 (<u>+1.8</u>)	153 (<u>+3</u>)	134 (<u>+15</u>)	141 (<u>+8</u>)
Abortion (%) ^b	15	6	87	75
Number of kids per goat	1.9 (<u>+0.88</u>)	1.5 (<u>+0.52</u>)	1.67 (<u>+0.62</u>)	1.75 (<u>+0.87</u>)
Percentage of goats with contaminated placenta (%) ^b	ND	37.5	93.3	100

Très forte prévention (chez des animaux sensibles)

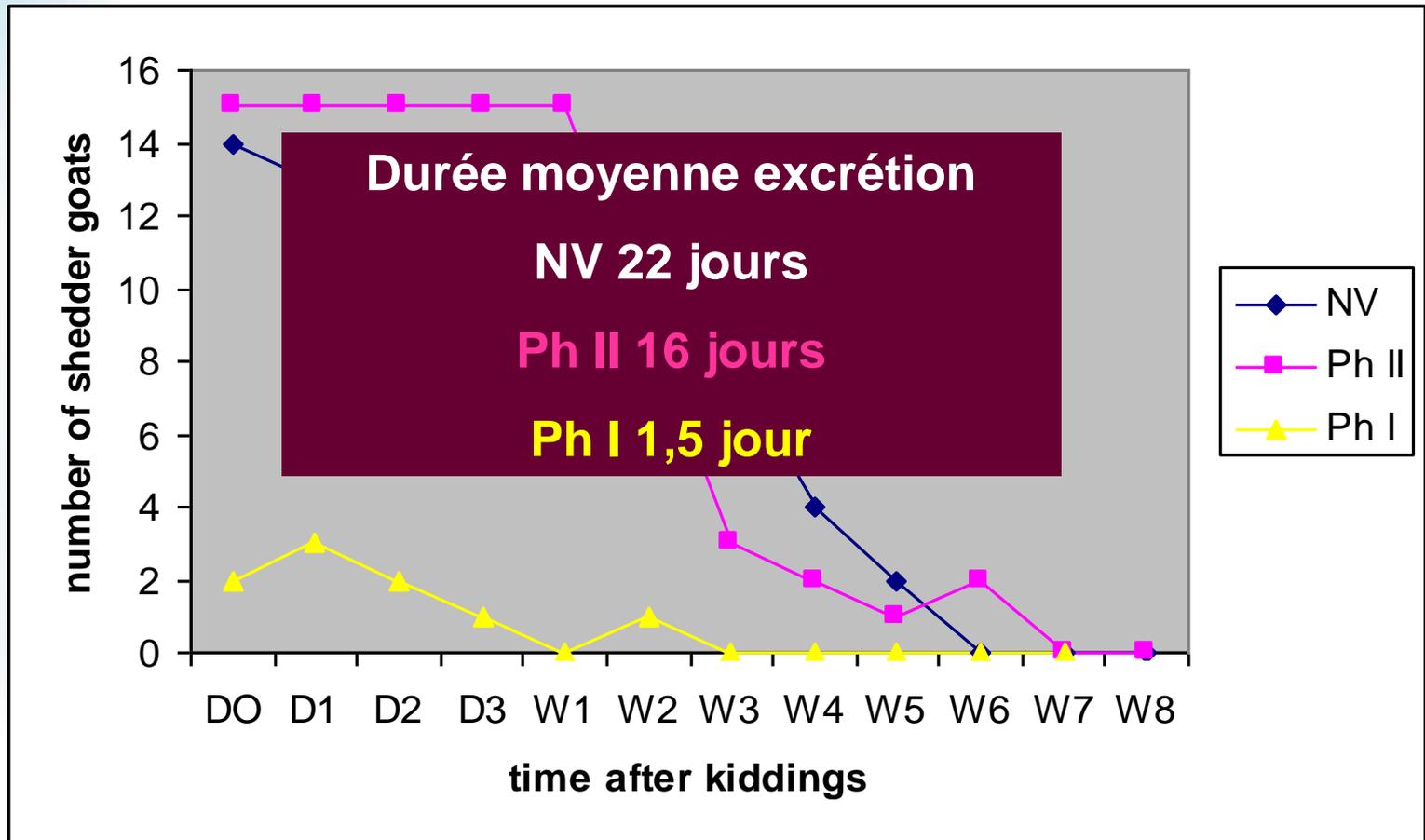
Limite : en petits ruminants : très forte séroprévalence intra-troupeau lors de flambées d'avortements



Prévention de l'excrétion... Chèvres

[Arricau-Bouvery et al., 2005, Vaccine]

Excrétion vaginale

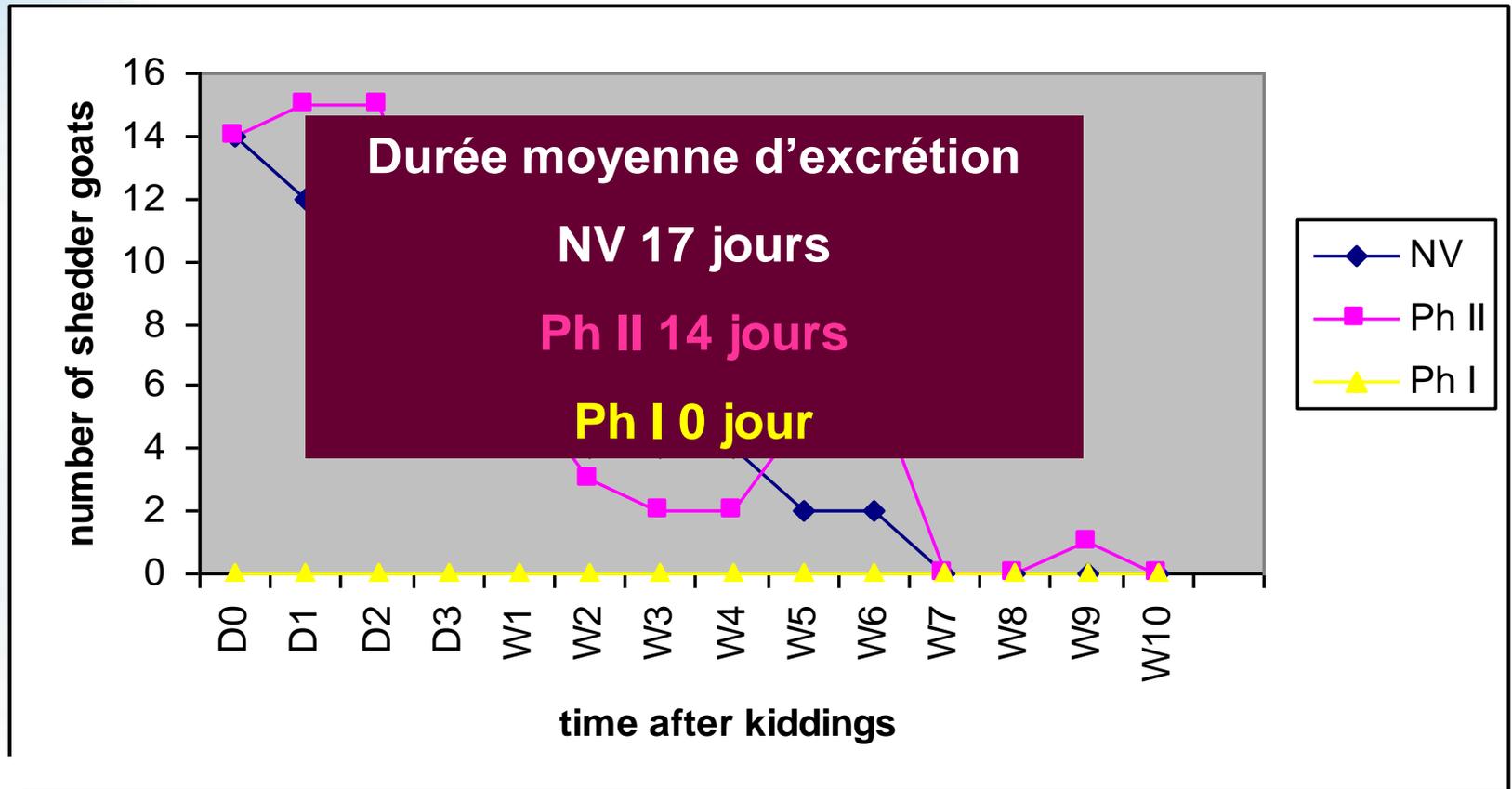




Prévention de l'excrétion... Chèvres

[Arricau-Bouvery et al., 2005, Vaccine]

Excrétion lait

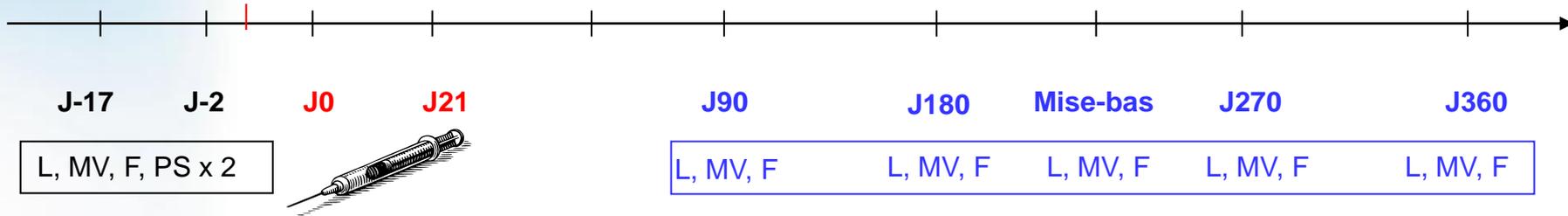




Bovins : essai vaccination partielle en milieu infecté

Guatteo et al., 2008

Randomisation



Traitement 1 Traitement 2
 Vaccination Vaccination
 ou placebo ou placebo

Détermination statut initial

Détection excrétion

Suivi des Sensibles : Prévention de l'excrétion ?
 Suivi des Non sensibles : Réduction de l'excrétion ?

Nombre théorique : 90 vacc vs 90 placebo [Hill et al., 1991]

i.e. 6 trp (taille Trp 40; 75% sensibles)

6 trp, 336 animaux, 175 sensibles

Evaluation par analyse de survie (Modèle de Cox)

Absence suivi sérologique : pas distinction inf/vacc



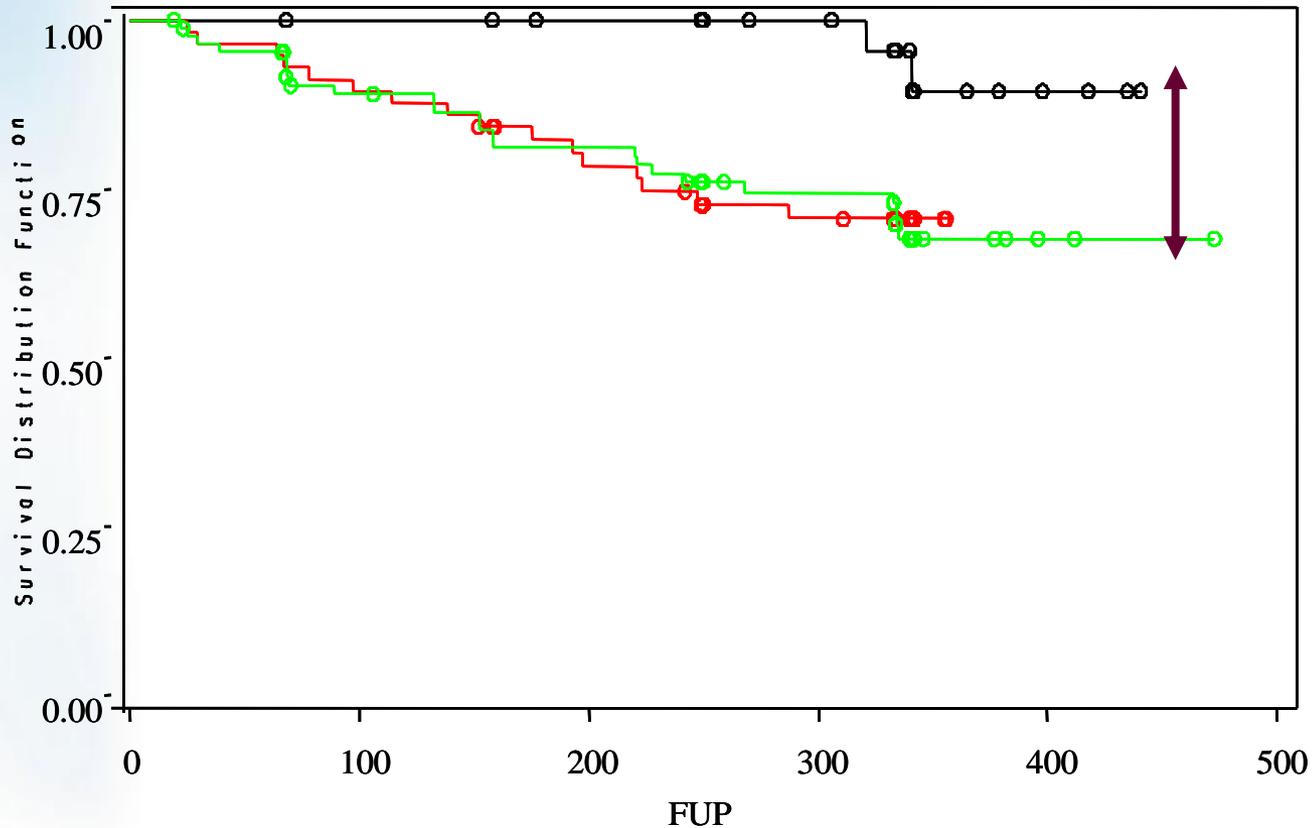
Prévention de l'excrétion chez les bovins

Statut initial

	Statut	Non Gestant	Gestant	Total
VL	S	30	62	92
	NS	52	105	157
Génisses	S	30	53	83
	NS	1	3	4
	Total	114	222	336



Prévention de l'excrétion chez les bovins





Prévention de l'excrétion chez les bovins

Analyse de survie : Modèle de Cox

Risque de devenir excréteur = [Traitement] + [NLact] + [Elevage]

Variables	Risque d'excrétion		P value
	HR	95% IC	
<i>Traitement</i>			
Vaccinée non gestante	0.21	0.05-0.90	0.036
Vaccinée gestante	0.90	0.48-1.71	0.750
Placebo	1	1	
<i>Numéro de lactation</i>			
Primipare	1.19	0.64-2.20	0.590
Multipare	1	-	

Lorsque vacciné non gestant, un animal sensible avait 5 fois moins de risque de devenir excréteur (en comparaison au placebo)



Réduction de l'excrétion chez les bovins

Essai clinique multicentrique : 120 troupeaux

Vaccination Nullipares + Vaches vs Vaccination génisses seules

Au sein de 22 troupeaux prélèvement écouvillon vaginal à la mise-bas

- Relation significative entre vaccination et risque d'excréter entre niveau d'excrétion > 10000 et]0-100] b/mL

Variable	No. de vache	% vache excrétrices	No. De vache	Niveau d'excrétion > 10000 vs.]0-100] b/mL	
				OR	P
Vaccination					0.03
Non	448	16.96	76	1	
Après IA	348	20.98	73	0.29	
Avant IA	87	14.94	13	0.15	
Sérologie initiale					0.01
Positif	373	26.01	97	1	
négatif	510	12.75	65	0.26	
Âge au vêlage					ns



Impact environnemental vaccination



300 pas dans l'aire J'exercice
des bovins (soit +/- 300 mètres)

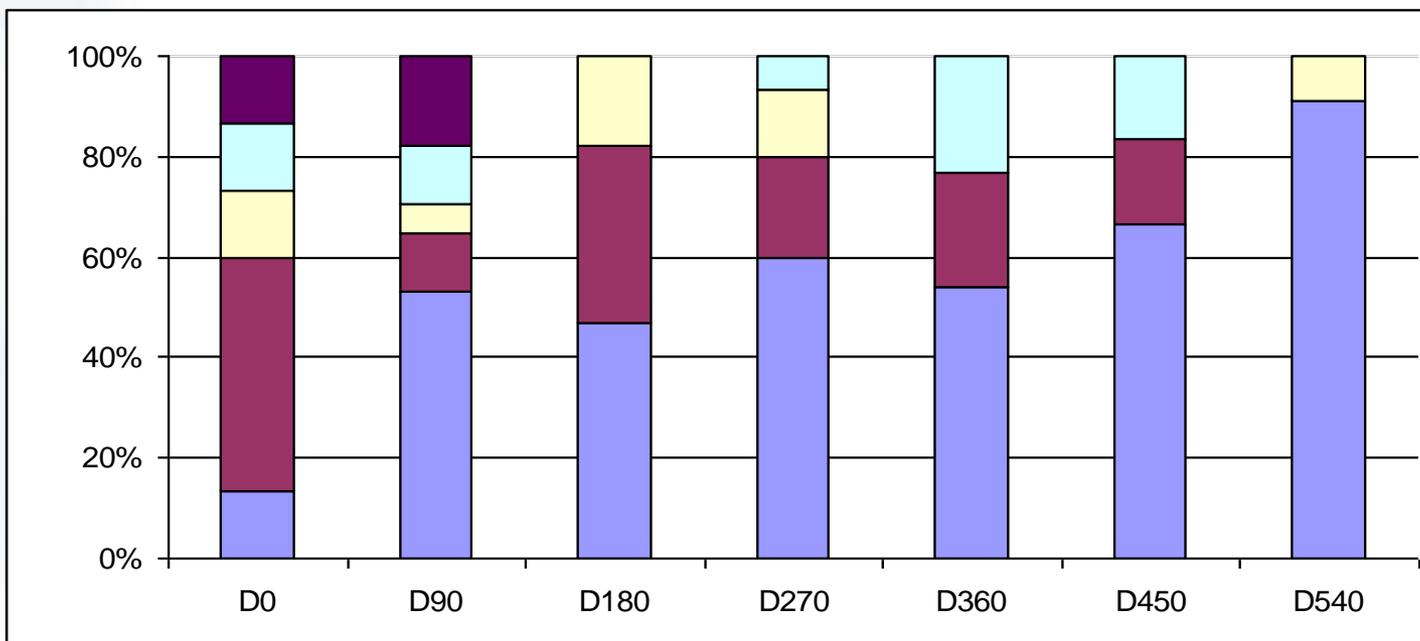




Impact environnemental vaccination

Etude exploratoire (PCR) : vaccination nullipares a minima dans tous les troupeaux

Aire de vie – Aire paillée (renouvelée)



■ Négatif

■ « Charge modérée »

■ « Faible charge »

■ « Charge forte »

■ « Très forte charge »



Vaccination et fertilité

	Vaccination vaches	Vaccination génisses
Retours globaux (18-90 jours)	Pas d'effet	Pas d'effet
Retours précoces (18-26 jours)	Pas d'effet	Pas d'effet
Retours tardifs (27-90 jours)	Pas d'effet	OR : 0,538 [0.301-0.963] (p<0.05)
Avortement	Vaccination: OR : 0,694 [0.453-1.06] (P=0.09)	-



Innocuité du vaccin phase I

Données terrain:

France, Avril 2005 – Mars 2006

115.562 vaccin phase I (Coxevac) doses: bovin/ovin/caprin

- **0.08 %** réactions locales
- **0.003 %** hyperthermie transitoire
- **0.002 %** de mortalité
- **0.012 %** d'avortements
- **0.04 %** autres (perte d'appétit, chute PL)



Innocuité du vaccin phase I

Données expérimentales:

Chèvres [Arricau-Bouvery et al., 2005] et Bovins [Guatteo et al., 2008]

- **Aucune** réaction locale durable
- **Aucune** hyperthermie

Farm	DG+ at D0	DG+ at D35	DG – at D35	Calving between D0 and D35	Early calving	Abortion
1	21	20	0	0	1	0
2	17	17	0	0	0	0
3	24	19	0	5	0	0
4	27	23	3	0	0	1 (PCR-)
5	20	18	0	2	0	0
6	14	12	0	2	0	0
total	123	109	3	9	1	1

[Guatteo et al., 2008]

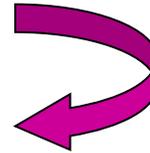


Durée de la vaccination : apport de la modélisation

Généralement, modèle épidémiologique = modèle SIR

S = Sensibles, I= Infectieux, R= Résistants

Mais la propagation de la Fièvre Q est un processus complexe



- ✓ **Différents types d'excréteurs (animaux I): certains peuvent éliminer la bactérie, d'autres sont 'chroniquement infectés'**
- ✓ **Excrétion de bactéries intermittente**
- ✓ **Infection via l'inhalation de bactéries de l'environnement**

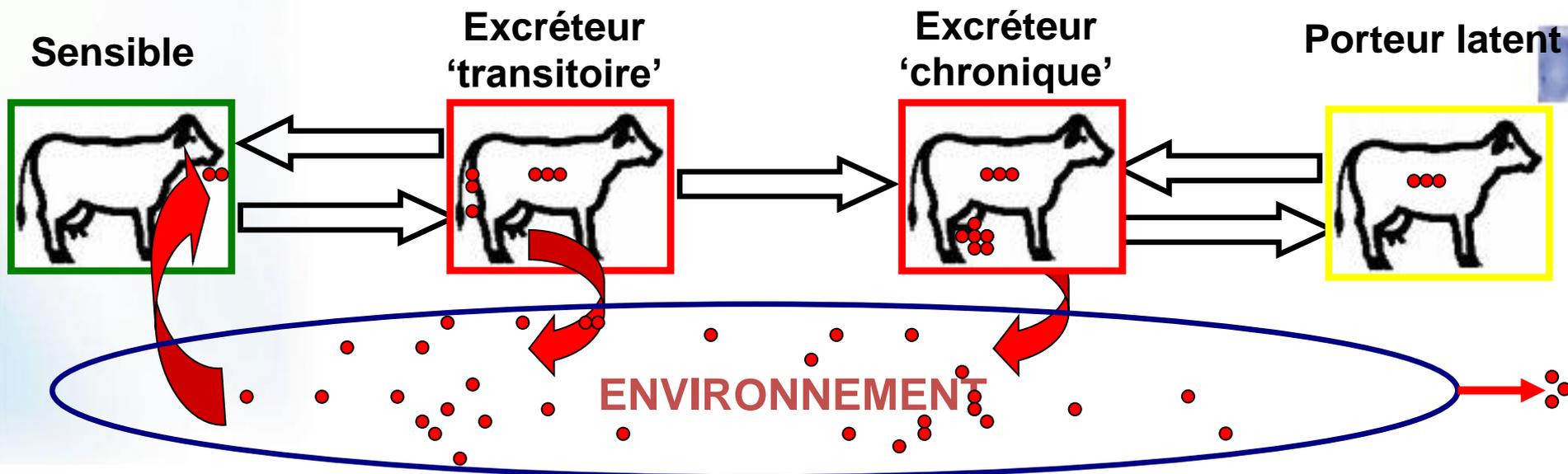


Durée de la vaccination : apport de la modélisation

Généralement, modèle épidémiologique = modèle SIR

S = Sensibles, I = Infectieux, R = Résistants

✓ Différents types de bactéries (durées de vie) : certains peuvent éliminer la bactérie, d'autres sont 'chroniquement infectés'





Durée de la vaccination : apport de la modélisation

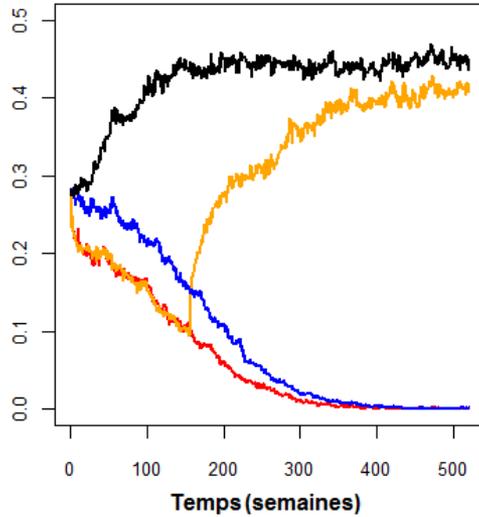
3 scénarios

1. Vaches et génisses vaccinées pendant 10 ans
2. Vaches et génisses vaccinées pendant 3 ans
3. La 1ère année, vaccination des génisses seulement puis tous les ans pendant 10 ans, rappels pour les animaux déjà vaccinés et vaccins pour les nouvelles génisses

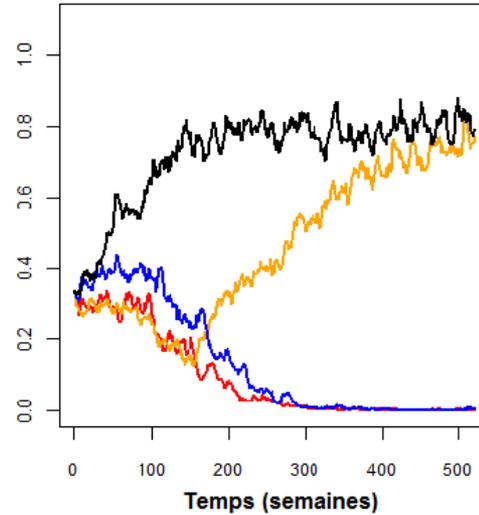
Critères d'efficacité

- Baisse
- ✓ des signes cliniques (avortements)
 - ✓ de la prévalence en animaux infectés excréteurs
 - ✓ de la quantité de bactéries dans l'environnement (risque zoonotique)

Prévalence moyenne en excréteurs



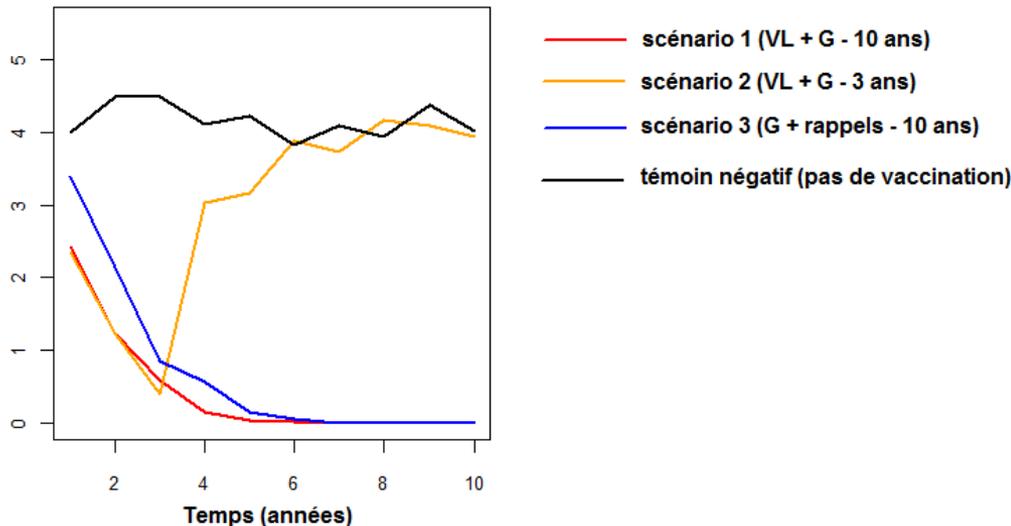
Charge bactérienne moyenne de l'environnement



**Vaccination efficace
MAIS**

- **Inefficace à long terme
si programme de
vaccination trop court**

Nombre annuel moyen d'avortements





Quid des antibactériens ?





Antibiotique et excrétion au vêlage

Essai clinique multicentrique – 120 troupeaux
Allocation randomisée troupeau : ATB ou non ATB
Oxyétracycline Longue action (20 mg/kg)
Lorsque ATB : 1 ou 2 injections au tarissement
(arrêt lactation, 7 mois gestation)

Variable	% vache excrétrices	Risque d'excrétion vêlage	
		OR	P-value
Total	18.35		
Antibiotique tarissement			0.01
Non	18.92	1	
Une fois	16.28	0.40	
Deux fois	16.42	0.50	

Forte variabilité de l'efficacité entre troupeaux [Prev excréteurs : 2 – 38%]



Antibiotique et fertilité

	Antibiotique au tarissement	Antibiotique au vêlage
Retours globaux (18-90 jours)	Pas d'effet	Risque diminué chez séropositives
Retours précoces (18-26 jours)	Pas d'effet	Pas d'effet
Retours tardifs (27-90 jours)	Pas d'effet	OR: 0.759 [0.597-0.965] (P<0.05)
Rétention placentaire	OR 0,80 [0,70-0,90]	sans effet



Au final, en pratique ?



	Vaccination	Antibiothérapie au tarissement	Antibiothérapie au vêlage
Avortements	↓	?	
Autres troubles de la reproduction	?	↓	?
Dégradation de la fertilité	↓	Pas d'effet	↓
Excrétion	↓	↓	Sans objet



En Pratique ?

Avortements dus à *Coxiella*

(PCR Positive sur foetus, placenta ou mucus vaginal)

Mesures Maîtrise Non Médicales

- Restriction des **Introductions**
- Box de vêlage séparé
- **Désinfection du box de vêlage après chaque vêlage**
- Destruction des **placentas**
- Eviter d'épandre le fumier par temps venteux

Mesures Maîtrise Médicales

Antibiotiques : cibler
Vêlages regroupés, excrétion
+++

Vaccination avec vaccin phase I :
Génisses (3-4 mois, rappel avant l'IA : praticité)
Chevrettes, agnelles idem

Vaches : intérêt pour diminuer rapidement et durablement l'excrétion (+/- avortements)



Merci de votre attention

