UTILISATION D'INDICATEURS CLINIQUES DE L'EXPOSITION DES TROUPEAUX LAITIERS A LA FIÈVRE Q COMME EXEMPLE DE SURVEILLANCE SYNDROMIQUE*

Claude Saegerman[1], **Niko Speybroeck**[2], **Fabiana Dal Pozzo**[1] et **Guy Czaplicki**[3]

RÉSUMÉ

La fièvre Q est une zoonose dont la répartition est mondiale chez les ruminants domestiques. Souvent négligée dans le diagnostic différentiel, la fièvre Q peut persister dans les troupeaux et causer des pertes économiques sur le long terme. Chez les ruminants, les manifestations cliniques les plus fréquentes sont des avortements, des mises bas prématurées, des métrites et de l'infertilité. Chez les bovins, la fièvre Q est fréquemment asymptomatique et/ou sous-rapportée. La surveillance syndromique qui utilise des données liées à la santé (signes cliniques ou autres données) est actuellement mise en exergue car elle peut précéder ou se substituer au diagnostic formel de la maladie (analyses complémentaires). En outre, l'usage de nouvelles méthodes en épidémiologie vétérinaire est de première importance afin d'identifier des indicateurs épidémiologiques de l'exposition des troupeaux à *Coxiella burnetii*. Une étude transversale randomisée a été conduite dans des troupeaux laitiers en Wallonie à l'aide d'un test ELISA réalisé sur lait de grand mélange (N = 206 troupeaux). Un troupeau présentant un résultat positif a été assimilé à un troupeau exposé au risque. En même temps, un questionnaire d'enquête épidémiologique a été réalisé visant à identifier la présence de signes cliniques présomptifs de la fièvre Q dans les 12 mois qui précédaient ce prélèvement. Une régression logistique multivariée a permis d'identifier, chez les vaches multipares, le retour en chaleur irrégulier et chez les primipares, la mortinatalité et la naissance de veaux faibles comme des indicateurs de risque d'exposition des troupeaux laitiers à la fièvre Q. Une régression quantile boostrappée a confirmé que la note clinique moyenne était significativement plus importante dans les troupeaux exposés. Un arbre de classification et de régression a permis d'identifier que les principaux déterminants étaient le nombre moyen de signes cliniques et l'infertilité. L'usage de méthodes épidémiologiques avancées permet de proposer la surveillance syndromique (utilisant des indicateurs cliniques) comme outil permettant de caractériser, en Wallonie, des troupeaux laitiers exposés à la fièvre Q. Cette surveillance syndromique permet de cibler des investigations complémentaires à réaliser dans les troupeaux laitiers présentant des indicateurs cliniques altérés.

Mots-clés : surveillance syndromique, fièvre Q, vaches laitières, épidémiologie clinique, exposition.

…/..

---

* Texte de la communication présentée au cours des Journées scientifiques AEEMA, 31 mai 2012

[1] Unité de recherche en épidémiologie et analyse de risques appliquées aux sciences vétérinaires (UREAR-ULg), Département des maladies infectieuses et parasitaires, Faculté de médecine vétérinaire, Université de Liège, boulevard de Colonster, 20, B42, 4000 Liège, Belgique

[2] Université catholique de Louvain, Clos Chapelle aux Champs, 30, B3058, 1200 Bruxelles, Belgique

[3] Association régionale d'iIdentification et de santé animales [ARSIA), Avenue A. Deponthière, 40 à 4431 Loncin, Belgique

…/..

SUMMARY

Q fever is a zoonosis occurring worldwide in livestock. Although it is often ignored in differential diagnosis, Q fever can persist in herds of ruminants and generate major financial losses in the long run. Well-known pleomorphic manifestations of Q fever include abortions, stillbirths, delivery of weak offspring and premature delivery. In cattle, Q fever is frequently asymptomatic and/or under-reported. Syndromic surveillance of cattle herds using health related data (clinical signs or other) is frequently cited because it may precede or replace formal diagnosis using laboratory complementary analysis. Resorting to new methodologies in the epidemiological surveillance, gives a chance to identify early ndicators of *Coxiella burnetii* exposure. A random cross-sectional survey was conducted to estimate the seroprevalence of Q fever in southern Belgium by means of an ELISA test on bulk tank milk (n = 206 herds). Herds giving a positive result were regarded as herds potentially exposed to the risk. At the same time a questionnaire was sent out separately allowing the investigation of presumptive clinical signs over the previous twelve months in prime- and multiparous cows. A multivariate logistic regression analysis was used to identify irregular repeated matings and stillbirths or weak calves as risk factors in first primi- and multiparous cows respectively. In addition, a boostrapped quantile regression revealed that the average score of putative clinical signs related to Q fever was significantly higher than other factors in both sub-groups. A classification and regression tree analysis confirmed the importance of an average clinical score as the main splitter and additionally infertility as second splitter, irrespective of the sub-group. The use of more advanced epidemiological methods permits to propose syndromic surveillance as a tool permitting the early identification of dairy herds exposed to Q fever. Syndromic surveillance permits the focusing of complementary investigations in dairy herds presenting altered clinical indicators.

Keywords: Syndromic surveillance, Q fever, Dairy herd, Clinical epidemiology, Exposure.

I - INTRODUCTION

La fièvre Q est une maladie répandue dans les élevages. Une récente évaluation qualitative d'une sélection de 69 publications, mentionne que la prévalence apparente de la fièvre Q est légèrement plus élevée chez les bovins que chez les petits ruminants [Guatteo *et al.*, 2011].

Souvent négligée dans le diagnostic différentiel, la fièvre Q peut persister dans les troupeaux et causer d'importantes pertes financières [To *et al.*, 1998]. Chez les ruminants, les manifestations cliniques de la fièvre Q peuvent apparaître sous différentes formes : des avortements, de la mortinatalité, la naissance d'une progéniture faible et des vêlages prématurés ont été rapportés [Rousset *et al.*, 2009]. Cependant, ces manifestations cliniques ne sont généralement exprimées que chez les moutons et les chèvres. Chez les bovins, la fièvre Q est souvent asymptomatique [To *et al.*, 1998 ; Maurin et Raoult, 1999]. Les vaches infectées développent de l'infertilité, de la métrite et des mammites [To *et al.*, 1998 ; Rodolakis, 2009]. Une étude rétrospective a montré que *C. burnetii* conduit à l'avortement chez les bovins seulement de manière sporadique, même si elle est significativement associée à de la placentite [Bildfell *et al.*, 2000]. De la nécrose placentaire et fœtale et de la bronchopneumonie étaient significativement associées à la présence de *C. burnetii* dans les trophoblastes [Bildfell *et al.*, 2000]. Contrairement aux humains, les ruminants infectés naturellement présentent rarement des signes respiratoires ou cardiaques. Cependant, après infection expérimentale, de la pneumonie a été diagnostiquée chez des primipares frisonnes et une génisse est morte d'insuffisance cardiaque due à la dégénérescence et de la sclérose du myocarde [Plommet *et al.*, 1973]. Ainsi, l'expression clinique de la fièvre Q expérimentale peut différer par rapport à l'infection naturelle. Ces différences pourraient être dues à une souche de bactérie, utilisée en

condition expérimentale, ayant une virulence accrue par rapport aux bactéries présentes chez les vaches infectées naturellement, au système immunitaire déprimé des vaches suite à des conditions expérimentales stressantes, à une sensibilité particulière de la race bovine choisie pour l'infection expérimentale, ou à la présence d'un ou de plusieurs autres facteurs de confusion.

Le but de cette enquête était d'identifier d'éventuels signes cliniques permettant la détection précoce, par les vétérinaires, des troupeaux de bovins laitiers exposés à *C. burnetii* dans une perspective de santé publique vétérinaire. Fondées sur une précédente enquête épidémiologique transversale [Czaplicki *et al.*, 2011], deux méthodes exploratoires ont été testées et comparées avec une régression logistique classique : la première est une régression quantile boostrappée (échantillonnage avec remise) à propos d'une note clinique moyenne et la seconde est une analyse fondée sur un arbre de classification et de régression (CART). À la connaissance des auteurs, c'est la première fois que de telles méthodes ont été utilisées dans le but d'améliorer la détection clinique de la fièvre Q chez les troupeaux de bovins laitiers.

II - MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. DÉFINITION D'UN CAS

Chaque lait de grand mélange (LGM) des troupeaux laitiers impliqués dans cette enquête a été contrôlé sérologiquement pour la fièvre Q. Les troupeaux laitiers cas et contrôle dans cette étude transversale étaient les troupeaux séropositifs et séronégatifs envers la fièvre Q dans les LGM. Toutefois, les primipares âgées de plus de 21-28 mois et les vaches ont été considérées séparément dans chacune des exploitations.

2. DONNÉES OBSERVÉES ET QUESTIONNAIRE

Cinq cent soixante-six troupeaux ont été choisis au hasard parmi les 5 086 troupeaux laitiers dans le sud de la Belgique. Cette taille a été déterminée en utilisant une séroprévalence troupeau attendue de la fièvre Q de 50%, avec une précision relative de 9% et un niveau de confiance de 95%, soit 119 échantillons [Petrie et Watson, 2006]. Considérant un taux de réponse attendu de 21% [Humblet *et al.*, 2010 et 2011], cette taille a été étendue à 556 (soit (119/21) * 100). La présence ou l'absence de six signes cliniques, au cours des douze mois précédents l'enquête, a été recensée pour les primipares et pour les vaches séparément, à l'aide d'un questionnaire épidémiologique. Les variables exploratoires (présence/absence) suivantes ont été considérées dans les troupeaux surveillés : avortements, veaux mort-nés ou faibles, retours en chaleur irréguliers, chute de la production de lait, infertilité et mammite. Un total de 206 fermes a répondu au questionnaire sur une base volontaire et soumis un échantillon de LGM en février 2006. Les échantillons de LGM ont été centrifugés, dégraissés et conservés à -20 ° C jusqu'au moment de la recherche d'anticorps dirigés contre *C. burnetii*.

3. SÉROLOGIE

Tous les échantillons ont été testés avec un coffret Fièvre Q LSI ® pour le lait (Laboratoire Service International, Lissieu, France). Il s'agit d'un test ELISA indirect donnant un résultat positif lorsque la séroprévalence chez les animaux en lactation est supérieur à 10% [Meunier, 2008]. Les résultats sont exprimés sous forme d'un titre (T), calculé selon la formule suivante :

T = [(DO échantillon/DO échantillon de référence positif) x 100] ; avec: T = Titre et DO = densité optique. Une interprétation semi-quantitative du test a été utilisée : négatif si T ≤ 30, positif + si 30 < T ≤ 100, positif ++ si 100 <T ≤ 200 et positif +++ si T > 200.

4. ANALYSE STATISTIQUE

Les statistiques de base : La séroprévalence apparente a été estimée avec des intervalles de confiance 95 pour cent (IC 95%) en prenant l'hypothèse d'une distribution binomiale exacte. La représentativité spatiale (provinciale) des troupeaux ayant répondu par rapport aux troupeaux sélectionnés au hasard a été évaluée à l'aide du coefficient de corrélation de

Pearson. Un coefficient de corrélation des rangs de Spearman (rs) a été utilisé pour déterminer la relation entre le niveau de la séropositivité et la note clinique moyenne obtenue dans chaque sous-population des primipares et des vaches. Un test exact de Fisher a été utilisé pour évaluer l'homogénéité des valeurs manquantes entre les deux sous-populations en fonction de leur statut sérologique. Une courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) a été utilisée pour tester l'utilité diagnostique de la note clinique moyenne [Toma *et al.*, 2001].

L'analyse de régression : Dans un premier temps, un analyse de régression logistique univariée et dans un deuxième temps, une analyse de régression logistique multi-variée ont été utilisées pour vérifier la relation entre le statut sérologique du troupeau des sous-populations de primipares et des vaches séparément et leurs variables cliniques exploratoires [StataCorp, 2007]. A chaque étape, la variable ayant la plus faible valeur statistique a été écartée (*backward-stepwise selection*). La note clinique moyenne n'a pas été incluse comme variable exploratoire dans la régression logistique multi-variée car elle était directement liée aux autres variables exploratoires.

En outre, les notes moyennes des six principaux signes cliniques putatifs dans les deux sous-groupes de troupeaux séropositifs et séronégatifs ont été comparées au moyen d'une régression quantile boostrappée, une méthode itérative permettant l'estimation des paramètres d'intérêt sur la base d'une remise de chaque échantillon tiré [StataCorp, 2007].

5. ANALYSE PAR ARBRE DE CLASSIFICATION ET DE RÉGRESSION (CART)

Une analyse CART a été menée sur l'ensemble de données, avec comme variable dépendante, la présence ou l'absence de séropositivité dans les LGM, déterminée par des analyses de laboratoire. Les variables indépendantes étaient les données cliniques (n = 6 et la note clinique moyenne). L'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel CART 6.0 (Salford Systems, San Diego, CA, USA) [Breiman *et al.*, 1984 ; Steinberg et Colla, 1997 ; Saegerman *et al.*, 2004 ; Speybroeck *et al.*, 2004]. Cette analyse consiste à diviser successivement le jeu de données en sous-ensembles les plus homogènes possibles jusqu'à ce qu'ils soient correctement stratifiés et qu'ils répondent à des critères spécifiés. L'indice de Gini a été utilisé comme méthode de fractionnement des données et 10 validations croisées ont été utilisées pour tester la capacité prédictive des arbres obtenus. Lorsqu'une variable de fractionnement primaire est manquante pour une observation individuelle, cette observation n'est pas abandonnée, mais, au contraire, une variable de substitution (ayant le même comportement que la variable initiale) est utilisée (*surrogate data*). Ainsi, le programme utilise les meilleures informations disponibles lorsque des données manquantes existent. Ceci constitue un avantage important de cette méthode par rapport à un modèle de régression multi-variée traditionnel. De plus amples détails au sujet de l'analyse CART sont disponibles par ailleurs (exemple [Saegerman *et al.*, 2004 ; Speybroeck *et al.*, 2004]).

Dans cette étude, quatre analyses ont été effectuées. La première (I) et la deuxième (II) analyses ont été effectuées pour les primipares et les vaches, respectivement en tenant compte de chaque signe clinique pris séparément. La troisième (III) et la quatrième (IV) analyses ont été effectuées pour les primipares et les vaches, respectivement en tenant compte de chaque signe clinique séparément ainsi que de la note clinique moyenne.

III - RÉSULTATS

1. REPRÉSENTATIVITÉ GÉOGRAPHIQUE DES TROUPEAUX LAITIERS SÉLECTIONNÉS

Le taux de réponse de l'enquête était de 36% (206 troupeaux laitiers) et la représentativité géographique (origine) des troupeaux ayant répondu a été évaluée et estimée comme très bonne (coefficient de corrélation de Pearson de 0,997 ; p <0,0001).

2. SÉROPRÉVALENCE DE LA FIÈVRE Q

Le lait de tank était séropositif dans 119 (57,8%, IC 95%: 51,1 à 64,4) des troupeaux (≥ 10% des vaches séropositives) : 86 (41,7%, IC 95%: 35,1 à 48,4), 32 (15,5%, IC 95% : 12,0 - 19,1) et 1 (0,5%, IC 95% : 0,4 - 0,6) étaient respectivement positifs « + », « + + » et « + + + ». En outre, cette séropositivité n'a pas été statistiquement différente entre les provinces (données non présentées).

3. ANALYSE DE RÉGRESSION

Régression logistique : Pour les primipares, deux facteurs de risque ont été associés à la séropositivité des LGM par analyse univariée. Il s'agit de la présence de veaux mort-nés ou faibles (OR = 3,51 ; IC à 95% : 1,24 à 9,92) et l'avortement (OR = 2,16 ; IC à 95% : 1,08 à 4,32). Chez les vaches, l'infertilité (OR = 2,55 ; IC à 95% : 1,02 à 6,38), le retour en chaleur irrégulier (OR = 2,23 ; IC à 95% : 1,08 à 4,62) et l'avortement (OR = 1,88 ; IC à 95% : 1,06 à 3,34) ont été identifiés comme des facteurs de risque possibles par régression univariée. Cependant, une analyse de régression logistique multi-variée a permis d'identifier la présence de veaux mort-nés ou faibles ($p = 0,02$) et le retour en chaleur irrégulier ($p = 0,03$) comme des facteurs de risque chez les primipares et les vaches respectivement.

Régression quantile boostrapée : Avant de procéder à cette analyse, la différence de fréquence des valeurs manquantes entre troupeaux séropositifs et séronégatifs a été vérifiée et aucune différence n'a été remarquée pour les primipares (test exact de Fisher, $p = 0,87$) et les vaches (test exact de Fisher, $p = 0,75$). Une régression quantile bootstrappée a été effectuée pour les primipares et les vaches séparément. Pour les primipares, la distribution des notes moyennes des signes cliniques pour les troupeaux séropositifs (moyenne : 0,46 ; percentile 25 : 0,29 ; médiane : 0,33 ; percentile 75 : 0,57) et séronégatifs (moyenne : 0,12 ; percentile 25 : 0,00 ; médiane : 0,00 ; percentile 75 : 0,20) différait de façon significative ($p < 0,001$). Pour les vaches, la distribution des notes moyennes des troupeaux séropositifs (moyenne : 0,55 ; percentile 25 : 0,33 ; médiane : 0,50 ; percentile 75 : 0,71) et séronégatifs (moyenne : 0,22 ; percentile 25 : 0,00 ; médiane : 0,17 ; percentile 75 : 0,33) différait de façon significative également ($p < 0,001$). En outre, le niveau de la séropositivité était faiblement corrélé avec la note moyenne des signes cliniques observés et ce, quelle que soit la sous-population des primipares (rs = 0,19, $p = 0,007$) ou des vaches (rs = 0,23, $p = 0,001$).

4. COURBE ROC

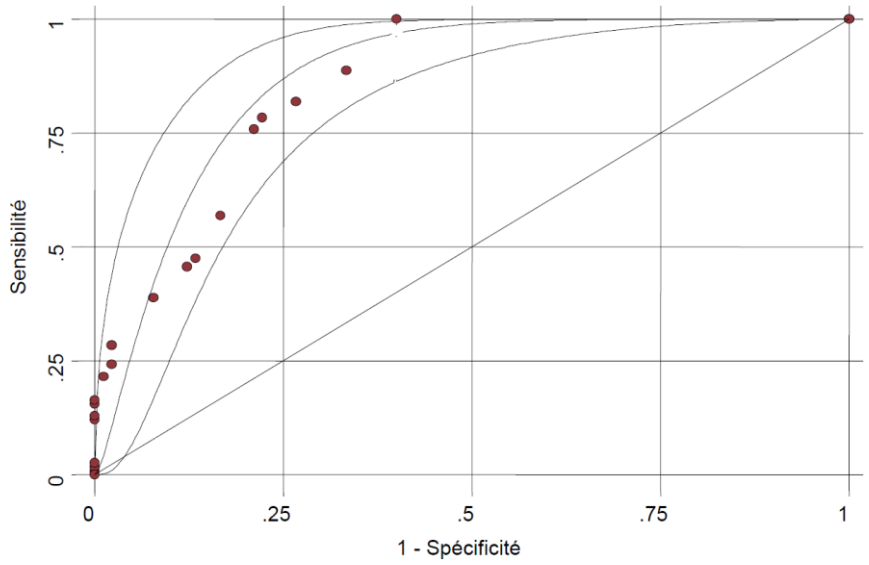
Une courbe ROC prenant en compte les primipares et les vaches séparément a été établie pour la note moyenne des six signes cliniques putatifs liés à la fièvre Q. Celle-ci a démontré l'utilité diagnostique de l'usage de la note clinique moyenne par troupeau (aire sous la courbe ROC de plus de 0,80). En outre, la différence entre les courbes ROC pour les primipares et les multipares n'était pas significativement différente ($p = 0,15$) (figure 1).

5. ANALYSE A L'AIDE D'ARBRES DE CLASSIFICATION ET DE RÉGRESSION (CART)

Selon l'analyse CART I (primipares, sans tenir compte de la note clinique moyenne) (tableau 1), l'infertilité, la présence de mammite et de veaux mort-nés ou de veaux faibles étaient les trois facteurs prédictifs les plus importants. La sensibilité et la spécificité de l'arbre étaient de 53,4% (ce qui est faible) et 74,5% respectivement. Dans l'analyse II (vaches, sans tenir compte de la note clinique moyenne) (tableau 1), l'infertilité et la présence de retour en chaleur irrégulier étaient les facteurs prédictifs les plus importants. La sensibilité et la spécificité de cet arbre étaient également faibles, 35,4% et 78,9% respectivement. Par ailleurs, l'analyse III (primipares, avec prise en compte de la note clinique moyenne) faisait état d'une augmentation drastique de la sensibilité (95,70%) et la spécificité (95.56%) (tableau 1). La même augmentation a été observée avec l'analyse IV (vaches, avec prise en compte de la note clinique moyenne). La sensibilité et la spécificité atteignaient jusqu'à 95,50% et 93,33% respectivement (tableau 1). Dans les deux cas, le pouvoir discriminant de la note clinique moyenne atteignait les 100%. D'autres facteurs prédictifs d'intérêt sont précisés dans le tableau 1.

Figure 1
Courbe ROC de la note clinique moyenne des six signes cliniques putatifs de la fièvre Q pour les primipares [A] et les multipares [B]

[A]



[B]

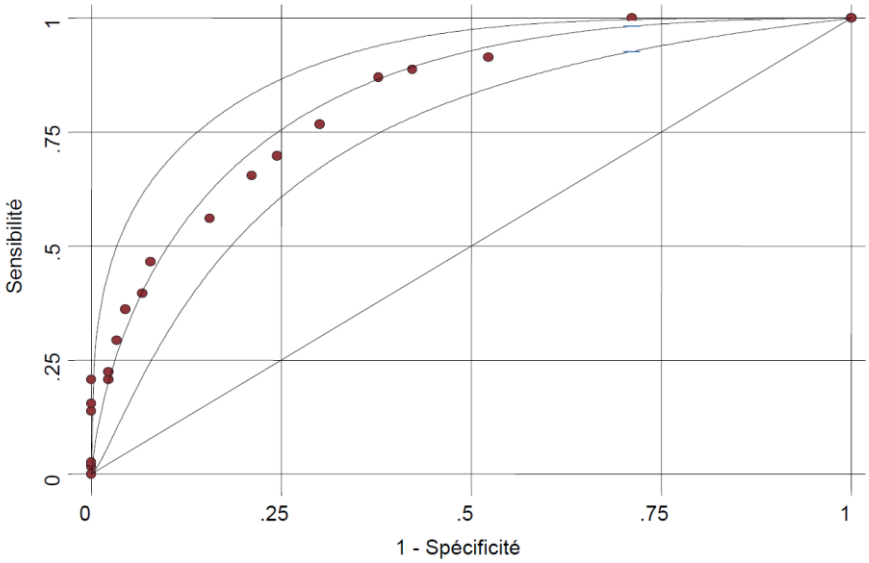


Tableau 1

Importance relative (puissance de discrimination maximale = 100) de différents signes cliniques pour différents arbres de classification et de régression (CART)

Variables prédictives chez les primipares	Puissance de discrimination
CART I (Se=53,4% ; Sp=74,5%)	
Infertilité	100,00
Mammite	79,92
Veaux mort-nés ou faibles	56,63
Avortement	24,28
Diminution de la production de lait	22,26

Variables prédictives chez les multipares	Puissance de discrimination
CART II (Se=35,4% ; Sp=78,9%)	
Infertilité	100.00
Retour en chaleur irrégulier	44,91

CART III (Se=95,70% ; Sp=95,56%)	
Note clinique moyenne	100,00
Infertilité	11,30
Retour en chaleur irrégulier	7,11
Veaux mort-nés ou faibles	6,26
Mammite	6,21
Avortement	4,86
Diminution de la production de lait	3,80

CART IV (Se=95,50% ; Sp=93,33%)	
Note Clinique moyenne	100,00
Retour en chaleur irrégulier	33,36
Mammite	27,98
Veaux mort-nés ou faibles	24,83
Avortement	21,00
Infertilité	16,80
Diminution de la production de lait	11,25

Légende : Les analyses CART I et III concernent les primipares, respectivement sans et avec prise en compte de la note clinique moyenne ; les analyses CART II et IV concernent les multipares, respectivement sans et avec prise en compte de la note clinique moyenne ; Se = sensibilité de l'arbre et Sp = spécificité de l'arbre.

IV - DISCUSSION

La fièvre Q due à *Coxiella burnetii* est répandue dans le bétail, en particulier chez les ruminants domestiques (bovins, ovins et caprins). Les cas humains de fièvre Q sont souvent associés à la présence de ruminants infectés par *C. burnetii*. Récemment, il a été proposé que la surveillance de la fièvre Q devrait essentiellement s'appuyer sur un système passif visant à l'identification des troupeaux cliniquement atteints [European Food Safety Authority, 2010]. Chez les ruminants, les manifestations de la fièvre Q peuvent apparaître sous différentes formes et consistent en des avortements, de la mortinatalité, une progéniture faible, des accouchements prématurés. Chez les bovins, la fièvre Q est souvent asymptomatique et/ou sous-déclarée. L'utilisation de nouvelles méthodes en épidémiologie vétérinaire est d'une importance primordiale pour développer des outils de détection clinique plus précoce au niveau du troupeau et augmenter la sensibilisation des vétérinaires et des éleveurs. Cette enquête vise à améliorer la reconnaissance des troupeaux suspects de fièvre Q par des vétérinaires avant la confirmation diagnostique par des tests complémentaires de laboratoire, telles qu'un test ELISA et un test PCR (par exemple, [Czaplicki *et al.* 2009]).

Récemment et fondée sur une opinion d'experts, l'Autorité européenne de sécurité alimentaire (European Food Safety Authority, EFSA) a proposé une définition d'un cas de fièvre Q chez les animaux : un cas est confirmé en présence de trois critères (profil clinique de coxiellose, principalement présence d'avortements et de mortinatalité, confirmation

de la présence de l'agent pathogène par un résultat positif à la PCR, la bactériologie ou un test d'immunofluorescence et résultat positif à la sérologie) et un cas est probable en présence de deux critères (profil clinique de coxiellose, principalement présence d'avortements et de mortinatalité et un résultat positif à la sérologie) [European Food Safety Authority, 2010]. Étant donné le manque de spécificité des signes cliniques chez les ruminants, l'EFSA a recommandé de ne pas utiliser ces signes pour le diagnostic clinique de la fièvre Q et d'utiliser le taux d'avortement dans le troupeau comme le signe majeur avant-coureur. Un seuil maximal de 3% d'avortements est généralement utilisé comme valeur critique pour classer les troupeaux bovins laitiers sains des autres (par exemple, [Brand *et al.*, 1996]). Cette approche a ses faiblesses. En effet, les avortements peuvent être le résultat d'une large gamme de maladies infectieuses et de causes non infectieuses (par exemple, [Givens et Marley, 2008]). En outre, chez les bovins, les autres troubles de la reproduction peuvent aussi être causés par *C. burnetii*. De plus, une circulation active de *C. burnetii* peut être enregistrée dans un troupeau alors que les avortements constatés peuvent être dus à d'autres agents pathogènes (par exemple, *Neospora caninum*). Pour cette raison, le seuil mentionné ci-dessus ne peut être considéré que comme un indicateur non spécifique de fièvre Q.

Dans une tentative d'apporter des éléments factuels à la discussion qui précède, nous avons utilisé une enquête transversale randomisée afin d'étudier la relation entre l'exposition à l'agent de la fièvre Q et six signes cliniques précédemment décrits dans la littérature comme liés à la fièvre Q chez les primipares et les vaches (avortement, veaux mort-nés ou faibles, retour en chaleur irrégulier, baisse de la production laitière, infertilité et mammite). Le taux de réponse à l'enquête était de 36%, ce qui est supérieur au taux attendu pour un questionnaire postal et qui est généralement de l'ordre de maximum 20% [Dufour, 1994]. En outre, la représentativité géographique (origine) des troupeaux ayant répondu a aussi été évaluée comme bonne.

La prévalence de la fièvre Q, estimée dans cette étude à 57,8% n'était pas significativement différente de la séroprévalence de 56,7% rapportée dans le nord de la Belgique [Ribbens, 2009] ou dans d'autres pays (par exemple, [Scolamachi *et al.*, 2010]). Des données récentes ont montré que la variation génétique des souches de *C. burnetii* est plus à mettre en relation avec l'origine géographique des isolats que des différences de présentation clinique (par exemple, [Glazunova *et al.*, 2005]). En effet, selon un récent rapport de l'Office international des Epizooties [Acha et Szyfres, 2005], aucun génotype spécifique de *C. burnetii* n'est associé à une infection aiguë ou chronique particulière de fièvre Q, à un résultat clinique particulier ou à un hôte spécifique, ce qui peut permettre d'extrapoler les résultats de cette enquête à d'autres pays bien que l'usage de précautions soit nécessaire.

Grâce à une analyse univariée, nous avons pu identifier des variables exploratoires de séropositivité des LGM chez les primipares (veaux mort-nés ou faibles et avortement) et chez les vaches (infertilité, retour en chaleur irrégulier et avortement). Cependant, l'analyse par régression logistique multivariée a permis d'identifier le retour en chaleur irrégulier et la naissance de veaux mort-nés ou faibles comme facteurs de risque chez les vaches et primipares respectivement. Ces résultats préliminaires doivent être considérés avec prudence compte tenu de la petite taille de l'échantillon (relative faible puissance) et, en outre, l'existence de valeurs manquantes dans certains questionnaires. Pour cette raison, l'utilisation d'une note clinique moyenne a aussi été évaluée. Une courbe ROC a indiqué une valeur diagnostique intéressante avec une aire sous la courbe de plus de 0,80 tant pour les primipares que les vaches.

L'intérêt de la note clinique moyenne a été renforcé par l'usage d'une régression quantile bootstrappée. Celle-ci permet l'estimation de paramètres sur la base d'un échantillonnage avec remise. Ce dernier étant très utile en présence de valeurs manquantes (par exemple, [Humblet *et al.*, 2011]). Cette méthode a indiqué que la note clinique moyenne était significativement différente dans les troupeaux avec LGM séropositifs et séronégatifs quelle que soit la sous-population considérée (primipares et vaches).

En outre, pour échapper aux contraintes de la modélisation à l'aide d'une régression multivariée traditionnelle, dans laquelle les valeurs manquantes sont ignorées, une analyse CART a permis l'utilisation de toutes les informations disponibles. En effet, lorsque les valeurs de certains paramètres prédictifs sont absentes, elles peuvent être estimées à l'aide d'autres variables prédictives ayant le même comportement (variables de substitution ou *surrogate data* en anglais). L'analyse CART

est particulièrement utile lors d'enquête où les mesures directes et indirectes du risque sont des facteurs prédictifs d'une maladie émergente ou complexe [Saegerman *et al.*, 2004 ; Porter *et al.*, 2011]. Contrairement à la régression classique qui utilise des combinaisons linéaires, l'analyse CART n'exige pas que les données soient linéaires ou additives et ne nécessite pas de considérer, *a priori*, toutes les interactions possibles entre les facteurs à prendre en compte [Breiman *et al.*, 1984]. En résumé, l'analyse par CART permet de gérer, de manière souple et intuitive, les relations entre les variables, les valeurs manquantes des covariables, la multicolinéarité et les valeurs aberrantes [Speybroeck *et al.*, 2004]. En outre, une analyse CART permet le calcul d'une puissance globale discriminatoire, ou une importance relative de chaque variable explicative. Dans cette enquête, quatre analyses CART ont été menées : les deux premières ont considéré chaque signe clinique séparément et les deux dernières ont considéré chaque signe clinique pris séparément mais aussi la note clinique moyenne. Alors que certains facteurs prédictifs ont été identifiés avec les deux premières analyses, notamment l'infertilité avec un pouvoir discriminant de 100%, la sensibilité et la spécificité des arbres obtenus étaient faibles, indiquant que les variables disponibles ne pouvaient expliquer l'entièreté de la réponse. Toutefois, les deux dernières analyses CART ont permis d'améliorer fortement la sensibilité et la spécificité des arbres résultants (> 90%). Tant chez les primipares que chez les vaches, un pouvoir discriminant de 100% a été observé pour la note clinique moyenne. En outre, chez les primipares, un seul prédicteur a un pouvoir discriminant supérieur à 10% ; il s'agit de l'infertilité. Chez les vaches, plusieurs prédicteurs ont un pouvoir discriminant supérieur à 10% ; il s'agit par ordre décroissant, du retour en chaleur irrégulier, de la mammite, de la présence de veaux mort-nés ou faibles, de l'avortement, de l'infertilité et de la chute de la production de lait. Ainsi, les analyses confirment que tant chez les primipares que les multipares, l'avortement ne semble pas être le facteur prédictif le plus important. Ceci est dû, probablement, au fait que les avortements causés par *C. burnetii* sont beaucoup moins fréquents chez les bovins que chez les petits ruminants. En outre, le niveau de la séropositivité du troupeau est faiblement corrélé avec la note clinique moyenne tant chez les primipares que les multipares.

Selon l'EFSA [European Food Safety Authority, 2010], un ensemble de raisons ont conduit à conseiller le diagnostic de fièvre Q plutôt à l'échelle des troupeaux : les signes cliniques sont non spécifiques (en particulier lorsque les cas sont isolés), la fréquence élevée d'infection non apparente, le fait que des troupeaux où plusieurs animaux sont cliniquement atteints de fièvre Q, sont potentiellement ceux qui possèdent le plus d'excréteurs de *C. burnetii* et donc sont les plus importants en termes de risque pour la santé publique.

Dans la présente étude, seule l'échelle du troupeau a été considérée. Il semble que la note clinique moyenne des six signes cliniques les plus importants de la fièvre Q est d'une importance primordiale pour classer les troupeaux laitiers séropositifs correctement. Afin de mieux quantifier l'importance des signes cliniques les plus pertinents au niveau du troupeau (collecte de données normalisées), une étude à plus large échelle est recommandée en associant l'usage systématique de tests ELISA et PCR sur les LGM. De manière conjointe, les pertes économiques liées à la fièvre Q pourraient être aussi estimées. Une telle étude devrait permettre l'utilisation de la médecine factuelle vétérinaire au lieu de l'opinion d'experts pour conseiller des mesures de prévention et de contrôle optimales de la fièvre Q.

En conclusion, la détection clinique précoce de la fièvre Q dans les troupeaux laitiers est d'une importance primordiale pour accroître la sensibilisation vétérinaire. L'usage du profil clinique du troupeau semble être plus adapté que la prise en compte séparée de chaque signe clinique en vue de distinguer un troupeau à risque de séropositivité envers la fièvre Q. Cette conclusion permet d'insister sur l'usage de la gestion clinique à l'échelle du troupeau afin d'éviter des pertes financières consécutives à *C. burnetii* sur le long terme en cas de sous-déclaration.

BIBLIOGRAPHIE

Acha P.N., Szyfres B. - Fièvre Q, CIM-10 A78. *In*: Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux. Volume III : Chlamydioises, rickettsioses et viroses. 3ème Edn, OIE, Paris, France, 2005, pp. 22-32.

Bildfell R.J., Thomson G.W., Haines D.M., McEwen B.J., Smart N. - *Coxiella burnetii* infection is associated with placentitis in cases of bovine abortion. *J. Vet. Diagn. Invest.,* 2000*,* **12**(5), 419-425.

Brand A., Noordhuizen J.P.T.M., Schukken Y.H. - Herd Health and Production Management in Dairy Practice. Wageningen Pers, 1996, The Netherlands.

Breiman I., Friedman J.H., Olsen R.A., Stone C.J. - Classification and regression trees. Wadsworth, 1984, Pacific Grove, CA.

Czaplicki G., Houtain J.-Y., Mullender C., Manteca C., Saegerman C. - Le lait de tank, outil fiable pour le diagnostic de la fièvre Q dans le troupeau bovin laitier? *Épidémiol. et santé anim.*, 2009, **56**, 117-127.

Czaplicki G., Houtain J.-Y., Mullender C., Porter S.R., Humblet M.-F., Manteca C., Saegerman C. - Apparent prevalence of antibodies to *Coxiella burnetii* (Q fever) in bulk tank milk of dairy herds in southern Belgium. *Vet. J.*, 2011, **192**, 529-531.

Dufour B. - Le questionnaire d'enquête. *Epidémiol. et santé anim.*, 1994, **25**, 101-112.

European Food Safety Authority - Question No EFSA-Q-2009-00511. Development of harmonised schemes for the monitoring and reporting of Q-fever in animals in the European Union. Scientific report accepted for publication on 5 May 2010, pp. 48.

Givens M.D., Marley M.S.D. - Infectious causes of embryonic and fetal mortality. *Theriogenology*, 2008, **70**(3), 270-285.

Glazunova O., Roux V., Freylikman O., Sekeyova Z., Fournous G., Tyczka J., Tokarevitch N., Kovacava E., Marrie T.J., Raoult D. - *Coxiella burnetii* genotyping. *Emerg. Infect. Dis.*, 2005, **11**, 1211-1217.

Guatteo R., Seegers H., Taurel A.-F., Joly A., Beaudeau F. - Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in domestic ruminants: a critical review. *Vet. Microbiol.*, 2011, in press.

Humblet M.-F., Moyen J.-L., Bardoux P., Boschiroli M.-L., Saegerman C. - Intérêt des campagnes de sensibilisation sur les pratiques vétérinaires de tuberculination. *Épidémiol. et santé anim.*, 2010, **58**, 181-189.

Humblet M.-F., Walravens K., Salandre O., Boschiroli M.-L., Gilbert M., Berkvens D., Fauville-Dufaux M., Godfroid J., Dufey J., Raskin A., Vanholme L., Saegerman C. - First questionnaire-based assessment of the intradermal tuberculosis skin test performed by field practitioners. *Research in Veterinary Sciences*, 2011, **91**, 199-207.

Maurin M., Raoult D. - Q fever. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1999, **12**(4), 518-553.

Meunier J. - Ruminant Milk Q fever LSI Kit. Technical card, Laboratoire Service International, Lissieu, France, 2008, pp. 13.

Petrie A., Watson P. - Additional techniques. In Statistics for veterinary and animal science. Volume 14. 2nd edition. Edited by Science B. Edinburgh: Blackwell Science, 2006, 191-211.

Plommet M., Capponi M., Gestin J., Renoux G. - Fièvre Q expérimentale des bovins. *Ann. Rech. Vét.*, 1973, **4**, 325-346.

Porter R.S., Leblond A., Lecollinet S., Tritz P., Cantile C., Kutasi O., Zientara S., Pradier S., van Galen G., Speybroek N., Saegerman C. - Clinical diagnosis of West Nile Fever in equids by classification and regression tree analysis and comparative study of clinical appearance in three European countries. *Transboundary and Emerging Diseases*, 2011, **58**, 197-205.

Ribbens S. - Onderzoek naar het voorkomen van opkomende ziekten bij rundvee in Vlaanderen. Studdienamiddag Veepeiler-Rund, 15 january, Beringen, 2009, Belgium.

Rodolakis A. - Q Fever in dairy animals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009, **1166**, 90-93.

Rousset E., Berri M., Durand B., Dufour P., Prigent M., Delcroix T., Touratier A., Rodolakis A. - *Coxiella burnetii* shedding routes and antibody response after outbreaks of Q fever-induced abortion in

dairy goat herds. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2009, **75**, 428-433.

Saegerman C., Speybroeck N., Roels S., Vanopdenbosch E., Thiry E., Berkvens D. - Decision support tools in clinical diagnosis in cows with suspected bovine spongiform encephalopathy. *J. Clin. Microbiol.*, 2004, **42**, 172-178.

Scolamacchi F., Handel I.G., Fèvre E.M., Morgan K.L., Tanya V.N., de C Bronsvoort B.M. - Serological patterns of brucellosis, leptospirosis and Q fever in *Bos indicus* cattle in Cameroon. *PLoS ONE*, 2010, **5**(1), e8623.

Speybroeck N., Berkvens D., Mfoukou-Ntsakala A., Aerts M., Hens N., Van Huylenbroeck G., Thys E. - Classification trees versus multinomial models in the analysis of urban farming systems in Central Africa. *Agric. Syst.*, 2004, **80**, 133-149.

StataCorp - Stata Statistical Software: Release 10. College Station, 2007, TX. 333 StataCorp LP.

Steinberg D., Colla P. - CART-Classification and Regression Trees. Salford Systems; San Diego, 1997, CA.

To H., Htwe K.K., Kako N., Kim H.J., Yamaguchi T., Fukushi H., Hirai K. - Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in dairy cattle with reproductive disorders. *J. Vet. Med. Sci.*, 1998, **60**, 859-861.

Toma B., Dufour B., Sanaa M., Benet J.J., Shaw A., Moutou F, Louza A. - Epidémiologie appliquée à la lutte collective contre les maladies animales transmissibles majeures, 2ème Ed., AEMA, Maison Alfort, France, 2001, pp. 696.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier les membres du personnel de l'ARSIA et l'UREAR. Cette recherche a été financée par l'ARSIA, par le Fonds de santé animale, par les Fonds spéciaux de la recherche, Crédits de démarrage (contrat D-08/26), Université de Liège, Belgique et par le Service public fédéral de la santé publique, Sécurité de la chaîne alimentaire et environnement (contrat RT 11/06 COXIELLA 2).